

委託業務成果報告(分担)

## 舌下免疫療法アジュバントとしての黄色ブドウ球菌プロテイン A の可能性

研究分担者	岡野光博	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	准教授
研究協力者	檜垣貴哉	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	助教
研究協力者	春名威範	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員
研究協力者	野山和廉	岡山大学大学院	耳鼻咽喉・頭頸部外科学	医員

### 研究要旨

舌下免疫療法の効果を高める手段として、免疫寛容を誘導するアジュバントの開発が望まれる。今回我々は、黄色ブドウ球菌プロテイン A に注目し、本分子による免疫制御作用を検討した。ヒト末梢血単核細胞はプロテイン A の単独刺激に対して IL-10 産生を示し、その産生は免疫グロブリン存在下で有意に増強された。スギ花粉症患者由来の末梢血単核細胞の Cry j 1 刺激による IL-5 産生はプロテイン A の単独添加では変化しなかったが、IgG の存在下で抑制された。以上の結果より、プロテイン A は IgG や IgA といった免疫グロブリンと免疫複合体を形成し、IL-10 産生を誘導しスギ花粉特異的な IL-5 産生を抑制する可能性が示された。IgG や IgA は唾液に含まれることから、プロテイン A は舌下免疫療法アジュバントとして利用しうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

舌下免疫療法の効果を高める手段として、高力価エキスの開発や治療スケジュールの検討などとともに、アジュバントの開発が望まれている。我々は最近、黄色ブドウ球菌の主要な細胞壁成分であるプロテイン A と IgG との免疫複合体が鼻副鼻腔粘膜の付着細胞を刺激し、制御性サイトカインである IL-10 の産生を強力に誘導することを明らかにした (Okano M, et al. JACI in press)。プロテイン A は IgG のみならず唾液に大量に含まれる IgA とも結合することが知られており、さらに唾液中には IgG も存在することから、プロテイン A を舌下免疫療法において免疫寛容誘導アジュバントとして利用できる可能性がある。今回はプロテイン A の免疫制御活性について、特に唾液に存在する免疫グロブリンとの複合体形成に注目し、基盤的な検討を行った。

### B. 研究方法

健常人およびスギ花粉症患者から採血を行い、末梢血単核細胞を単離した。種々の濃度

のプロテイン A を単独あるいは免疫グロブリン (IgG、IgA) の存在下にて刺激し、培養上清中の IL-10 を測定した。また末梢血単核細胞をスギアレルゲン Cry j 1 にて刺激する際に、プロテイン A を単独あるいは免疫グロブリンとの存在下で添加し、IL-5 産生の変化を観察した。

### (倫理面への配慮)

被験者に対しては学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で行った。

### C. 研究結果

末梢血単核細胞は 10  $\mu$ g/ml のプロテイン A の単独刺激に対して IL-10 産生を示した。プロテイン A による IL-10 産生は、IgG (100  $\mu$ g/ml) 存在下で有意に増強された。プロテイン A による IL-10 産生は、IgA 存在下でも増強する傾向を示した。スギ花粉症患者由来の末梢血単核細胞の Cry j 1 刺激による IL-5 産生はプロテイン A の単独添加では変化しなかったが、

IgGの存在下で抑制された。

#### D. 考察

プロテインAはIgGやIgAなどの免疫グロブリンと結合し免疫複合体を形成することが知られている。最近、免疫複合体は樹状細胞やマクロファージに働き、免疫寛容を誘導することが報告されている (Zhang Y, et al. Eur J Immunol 2011)。今回の検討からは、プロテインAはIgGやIgAといった免疫グロブリンと免疫複合体を形成し、IL-10産生を誘導しスギ花粉特異的なIL-5産生を抑制する可能性が示された。IgGやIgAは唾液の主要な免疫グロブリンであり、プロテインAを粘膜アジュバントとして舌下投与すると唾液中で免疫複合体を形成し、舌下免疫療法による免疫寛容を増強することが期待できる。

#### E. 結論

黄色ブドウ球菌プロテインAは免疫寛容誘導型の粘膜アジュバントとして舌下免疫療法の有効性を上げる可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. The Journal of Laryngology and Otology 128: 255-262, 2014.
2. Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K. Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis. Allergy and Rhinology 5: 22-27, 2014.
3. 岡野光博. ここだけは押さえておきたいアレルギー総合診療から専門医へ：耳鼻咽喉科専門医へ. 大久保公裕編集 全日本病院出版会 東京 2014. 72-77 頁.
4. 岡野光博. スギ花粉症ではなく、スギ・ヒノキ花粉症であることの意味. アレルギー・免疫 21: 27-36, 2014.
5. 野山和廉、岡野光博. 花粉症に対する基本的な薬物療法. アレルギーの臨床

34: 27-31, 2014.

6. 岡野光博. アレルギー用薬の上手な使い方：6. 点鼻抗アレルギー薬. 耳鼻咽喉頭頸 86:218-221, 2014
7. 岡野光博. くしゃみがおこるメカニズムは?. JOHNS 30: 861-865, 2014.
8. 岡野光博. セマフォリン3A. アレルギー 63: 809-810, 2014.
9. 岡野光博. 耳鼻咽喉科 喘息合併時における鼻アレルギー治療薬の選択. 日本医事新報 4712: 60, 2014.
10. 岡野光博. アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎と喘息. 呼吸 33: 982-989.
11. 岡野光博. 舌下免疫療法. 岡山医学会会誌 126: 165-166, 2014.
12. 岡野光博. 鼻アレルギー診療におけるエビデンス：重症度の臨床評価. Progress in Medicine 34: 1729-1737, 2014.
13. 岡野光博. 「アレルギー疾患の治療薬」抗プロスタグランジン D2・トロンボキササン A2 薬. アレルギー・免疫 21: 1978-1985, 2014.
14. 岡野光博. コホート研究. アレルギー 63: 1273-1274, 2014.
15. 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎. 小児耳鼻咽喉科 35: 217-221, 2014.

##### 2. 学会発表

1. 岡野光博. 黄色ブドウ球菌コンポーネントによる好酸球性副鼻腔炎の制御. 第53回日本鼻科学会. 大阪. 2014年 (シンポジウム)
2. 岡野光博. 花粉症とプロバイオティクス. 日本アレルギー学会第1回総合アレルギー講習会. 2014年 (シンポジウム)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
IL-10産生促進剤 (PCT/JP2014/73752)
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし