

委託業務成果報告(分担)

スギ花粉症の感作と発症および舌下免疫療法の効果に関連する因子の検討

研究分担者 竹内 万彦 三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科教授
研究協力者 増田佐和子 国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科・医長
坂井田 寛 三重大学医学部付属病院・助教
水谷 仁 三重大学大学院医学系研究科皮膚科・教授
山中 恵一 同皮膚科・講師

研究要旨

スギ花粉症発症の抑制を目的としたスギ花粉感作陽性未発症者対象の舌下免疫療法により、末梢血中にいかなる免疫学的変化がおきるかを検討した。その結果、実薬群において舌下免疫療法後に IL-10 産生 CD4⁺ T細胞と IL-10 産生単球が有意に増加した年と実薬群において IL-10 産生 CD4⁺ T細胞と IL-10 産生 B細胞が有意に増加した年とがあった。スギ花粉感作陽性未発症者において、スギ花粉エキスによる舌下免疫療法により IL-10 産生細胞が誘導されることが明らかになった。

鼻汁中のスギ特異的 IgE 抗体価が測定可能か否かを検討した。花粉飛散期の鼻汁中でのスギ特異的 IgE 抗体が測定可能であった。採血することなく簡便に鼻汁から特異的 IgE が測定可能となれば小児などで利用可能となる可能性がある。

A. 研究目的

現在舌下免疫療法は治療として用いられている。しかし、増大するスギ花粉症患者を減少させるためには、感作されている人を対象に発症予防を考えることが肝要である。また、免疫療法をより効果的に行うためには奏功機序の解明、治療効果の予測のバイオマーカーの検討が望まれる。スギ花粉症の免疫療法の奏功機序の一つとしてIL-10産生型抑制性T細胞の誘導が知られている。今回、スギ花粉症発症の抑制を目的としたスギ花粉感作陽性未発症者対象の舌下免疫療法により、末梢血中にいかなる免疫学的変化がおきるかを検討した。

現在抗原感作の検査としては血中特異的IgEの測定が一般的であるが、小児では時に採血が困難であること、また、血中に特異的IgEがみられなくてもスギ花粉飛散期に発症する人がいることから、鼻汁中の特異的IgE抗体測定が望まれる。スギ花粉症患者においては鼻組織に特異的IgEが存在するが、花粉飛散中の鼻汁中のスギ特異的IgE抗体の定量を行っ

た報告は少ない。そこで、鼻汁中のスギ特異的IgE抗体価が血清中のそれと相関するか、スギ花粉症未発症者において感作が成立していれば鼻汁中にも特異的IgEがみられるか否かを検討した。

B. 研究方法

対象はスギ花粉に感作されていて未発症の18歳から52歳までの27名である。2012年と2013年のスギ花粉飛散の2シーズンにおいて、スギ花粉エキスあるいは偽薬で舌下免疫療法を行った。舌下免疫療法前後で採血を行い、末梢血単核球を精製し、スギ花粉標準化アレルギー治療エキスと培養し、FACSにて各種IL-10産生細胞の割合を測定した。

対象は1~78歳の男性27名、女性27名の計54名であり、このうちスギ花粉症患者27名、未発症者27名、未発症者のうち12名はImmunoCAPクラス2以上で感作と考えらえる。スギ花粉飛散期に鼻汁を吸引採取し、CAP-FEI A法(Phadia)により上清中のスギ特異的IgE

を定量した。

(倫理面への配慮)

およびの研究は、三重大学医学部の倫理委員会の承認を得て(承認番号: は2283、は2337)、ヘルシンキ宣言を遵守した。具体的には、研究対象者に対する人権擁護上を配慮し、研究対象者に対する不利益を説明し、危険性を最小限に知る配慮をし、説明と同意(インフォームド・コンセント)を文書で得た。

C. 研究結果

2012年では、実薬群において舌下免疫療法後にIL-10産生CD4⁺T細胞とIL-10産生単球が有意に増加した。2013年では、実薬群においてIL-10産生CD4⁺T細胞とIL-10産生B細胞が有意に増加し、偽薬群でIL-10産生単球が有意に減少した。

鼻汁中スギ特異的IgE抗体価は血清特異的IgE抗体価と正相関した。鼻汁中スギ特異的IgE抗体価は血清総IgE値と正相関した。スギ花粉症患者群は未発症群より有意に鼻汁中IgEが高値であった。スギ花粉症未発症群において感作群は非感作群より有意に鼻汁中IgEが高値であった。未発症群においても鼻汁中スギIgE値は血清IgE値と正相関した。

D. 考察

2012年、2013年共に、実薬群においてIL-10産生CD4⁺T細胞の有意な増加を認めた。ヤケヒョウヒダニに感作された小児アレルギー性鼻炎に対する抗原特異的免疫療法においてTr1、IgG4、IL-10産生が増加したと報告されている。

2013年には実薬群においてIL-10産生B細胞が増加していた。ハチ毒に対する免疫療法によって、IL-10産生B細胞が増加することが報告されている。

IL-10産生単球は、花粉症患者と比較して、健常者において有意に高値であると報告されている。2013年のプラセボ群における花粉症発症とIL-10産生の低下が関連していると推測された。また、実薬群においては、単球によるIL-10産生増加によって花粉症発症が予防されたと推測される。

2012年と2013年とを比較すると、臨床効果とIL-10産生細胞の結果が異なっていた。解析対象数が小さいこと、2012年と2013年での対象者が異なること、両年間に於ける花粉総飛散数が異なることなどが影響していたと考えられた。

スギ花粉症患者で鼻汁総IgE測定したところ、鼻汁IgEは鼻汁好酸球数と相関した(福島慶、2011)との報告や鼻アレルギー患者の鼻汁中総IgE値は血清中のおよそ4分の1であった(厳文雄、1984)との報告がみられる。また、ブタクサ花粉アレルギー患者にブタクサ花粉とDEPによる誘発を行うと鼻汁中に高値の総IgE、ブタクサ特異的IgEがみられた(Fujieda S、1998)、小児喘息患者の鼻汁中ダニ特異的IgE抗体を測定したところ、誘発により増加した(鵜飼幸太郎、1987)とも報告されている。今回、花粉飛散期の鼻汁中でのスギ特異的IgE抗体が測定可能であったことから、採血することなく簡便に鼻汁から特異的IgEが測定可能となれば小児などで利用可能となる可能性がある。

E. 結論

スギ花粉感作陽性未発症者において、スギ花粉エキスによる舌下免疫療法によりIL-10産生細胞が誘導されることが明らかになった。

花粉飛散期の鼻汁中でのスギ特異的IgE抗体が測定可能であった。採血することなく簡便に鼻汁から特異的IgEが測定可能となれば小児などで利用可能となる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamanaka K, Shah AH, Sakaida H, Yamagiwa A, Masuda S, Mizutani H, Takeuchi K. Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in a symptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen. *Allergology Int.* 2015;64(1):54-59.

Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Measurement of Japanese Cedar Pollen-Specific IgE in Nasal Secretions. *Allergol Int.* 2014;63(3):467-473.

2. 学会発表

竹内万彦、中村 哲、坂井田寛、シャーセイド、侯 波、アル サリヒモハメド、増田佐和子。スギ花粉感作とスギ花粉症の発症に関連する因子の検討。第26回日本アレルギー学会春季臨床大会。京都市。2014年

坂井田 寛、山中恵一、水谷 仁、増田佐和子、竹内万彦、岡本美孝。スギ花粉感作陽性未

発症者を対象とした舌下免疫療法による末梢血中の免疫学的パラメータの変化の検討. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 徳島市. 2014年

中村 哲、坂井田 寛、増田佐和子、竹内万彦.スギ花粉感作とスギ花粉症の発症に関連する因子の検討. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 徳島市. 2014年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし