

厚生労働科学研究委託費

**難治性疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業**

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岡本 美孝

平成27(2015)年 3月

目 次

・ 業務委託成果報告（総括） 免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究 岡本 美孝	3
・ 業務委託成果報告（業務項目）	
1 . 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討	13
舌下療法によるスギ花粉症発症予防効果の検討 岡本 美孝 (資料) スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果の検討と早期介入に向けて の検討	
2 . 小児でのアレルギー性鼻炎の診断法の確立を目指したコホート研究	17
花澤 豊行 (資料) 小児アレルギー性鼻炎の診断基準作成に関する検討	
3 . アジュバントの開発	19
櫻井 大樹 (資料) スギ舌下免疫療法におけるアジュバントの開発とバイオマーカーの確立、 およびアレルギー性鼻炎発症における好塩基球の遺伝子変動解析の研究	
4 . 小児でのアレルギー性鼻炎の診断法の確立を目指したコホート研究	22
下条 直樹 (資料) 出生コホートにおける感作と気道アレルギー発症調査	
5 . 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討	25
岡野 光博 (資料) 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	
6 . 舌下免疫療法によるスギ花粉症発症予防効果の検討	27
藤枝 重治 (資料) スギ花粉症発症に関する遺伝子の同定	

7 . 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討	・ ・ ・ ・ ・ 30
舌下療法によるスギ花粉症発症予防効果の検討	
竹内 万彦	
(資料)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	
8 . 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討	・ ・ ・ ・ ・ 33
大久 保公裕	
(資料)スギ花粉症に対する舌下免疫療法の経年的効果に関する研究	
9 . 舌下免疫療法に有効な普及を目指した検討	・ ・ ・ ・ ・ 36
太田 伸男	
(資料)スギ花粉は予防できるか？	
-抗原舌下投与の感作陽性未発症者への効果についての検討-	
10 . アジュバントの開発	・ ・ ・ ・ ・ 40
石井 保之	
(資料)免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究	
. 学会等発表実績	・ ・ ・ ・ ・ 41
. 研究成果の刊行物・別刷	・ ・ ・ ・ ・ 47

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

業務主任者 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究要旨

舌下免疫療法の有効な普及を目指して、治療の特徴を明らかにし、アドヒアランスの向上を図るため舌下免疫療法受療者の QOL 調査、携帯電話による相互連絡、スギ花粉飛散シーズン後の意識調査を進めている。また、舌下免疫療法の臨床効果評価の困難性と non-responder の存在から客観的バイオマーカーと効果予測因子の解明の検討を進めた。さらに舌下免疫療法を用いてスギ花粉症に対する発症予防への早期介入についての有効性を明らかにするための臨床試験を進めた。発症に関する基礎的検討から、制御性 T 細胞、Pathogenic Th2 細胞、好塩基球の遺伝子発現、Cystatin 遺伝子発現といった発症に関わる候補マーカーを明らかにした。舌下免疫療法のアジュバントとして β -galactosylceramide を封入したリポソーム、protein A について臨床試験に向けた検討を進めた。小児アレルギー性鼻炎の診断法の作成に向け、5 歳以上の小児の診断調査表からの検討、4 歳までの年少児については新生児コホート研究を継続した解析を進めた。

研究分担者

花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授
櫻井 大樹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師
藤枝 重治 福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授
竹内 万彦 三重大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
大久保公裕 日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学分野 教授

下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授
岡野 光博 岡山大学大学院医歯総合研究科 耳鼻咽喉科学 准教授
太田 伸男 山形大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授
石井 保之 独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センターワクチンデザイン研究チーム

A 研究目的：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法が有する特徴を活用して治療の有効な展開を図る。患者の QOL への影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す。さらに、依然として患者数が増加するスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義を検討する。また、治療効果を高める粘膜アジュバントの開発を進める。一方、小児アレルギー性鼻炎の診断基準が

明らかにされていない。小児アレルギー性鼻炎の診断について検証し、また新生児対象に進めてきたコホート研究を継続してアレルギー性鼻炎/花粉症の発症経過の解明、年少児での診断基準の作成を行い、早期介入の準備に向けた取り組みを行う。

B 研究方法： スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法を受療する患者を対象に、スギ花粉飛散前と飛散ピーク時に JRQLQ 調査表を用いて QOL 調査を行う。また飛散終了後に費用便益の検討を行う。従来の薬物療法群を比較対照として行う。こ

のうち 30 名の患者には携帯端末を貸し出して、舌下免疫療法の実施に関して定期的な確認を行う一方、花粉飛散情報の提供や治療相談を提供して相互の情報交換を進める。

これまで本研究助成で明らかにした舌下免疫療法の効果予測因子(特異的 IgE/総 IgE 値比、舌下免疫開始後 2 カ月で発現が変動し効果予測遺伝子として捉えた遺伝子)バイオマーカー(スギ特異的 Th2 細胞クローン変化、スギ花粉特異的制御性 T 細胞)について検証を進める。特に遺伝子発現に関しては蛋白としての発現の有無の確認、さらにキット化による一般への普及を目指す。

スギ花粉感作陽性・未発症者に対して、花粉飛散 2 カ月前から飛散中のスギ花粉エキスの舌下投与がスギ花粉症発症を抑制するかどうかと発症のバイオマーカーについて、多施設共同プラセボ対照 2 重盲検試験で明らかにする。

花粉飛散開始直前、花粉飛散後に末梢血、鼻汁、鼻粘膜上皮擦過検体を採取し、免疫学的パラメーターの変動、遺伝子発現の変動などの検討から、スギ花粉症発症のマーカー、舌下免疫療法の効果のバイオマーカーについて検討した。特に発症の候補遺伝子としての Cystatin SN(CST1)について、鼻粘膜上皮での発現機序と機能解析を行った。

舌下免疫療法の効果の向上を目指したアジュバントの開発を進めるため、NKT 細胞の外因性リガンドとして知られる海綿由来の糖脂質-Galactosylceramide(-GalCer)をリポソームに封入してアレルギー性鼻炎モデルマウスへの舌下投与を行い免疫学的解析を行う。

また、血液透析で臨床に用いられている protein A に注目し、protein A と IgA との複合体が末梢血単核球への影響について検討を行った。

保護者にアトピー素因を持つ千葉県在住の新生児約 260 名を対象に、アレルギー疾患発症に関してのコホート研究を進めているが、検討を継続して 2 年目の調査を行なった。

また、アレルギー専門医で診断を受けた小児に関してその診断と経過に関する調査票を作成し、診断の適確性について検討を進めた。

C 結果： 舌下免疫療法の課題の改善のために、バイオマーカー、効果予測因子の確立に向けた取り組みを施設の倫理委員会承認後に進めた。これまでの候補マーカーに加えて pathogenic Th2 細胞の存在を明らかにして新たなマーカーとして確認した。本年度 10 月から開始になった舌下免疫療法で受療症例を対象に検証を進めている。治療開始後早期に見られる遺伝子発現の変動につ

いても検証を行っている。また、アドヒアランスの向上に向けた携帯端末を用いた取り組み、QOL 調査、費用便益に関する調査も本年 2 月からのスギ花粉飛散期に進めていく予定で倫理委員会の承認を得て準備した。

舌下免疫療法を利用した、スギ花粉感作陽性・未発症者に対する発症予防試験については新規に研究計画書を作成し、千葉大学臨床試験部でデータ管理、監査、統計解析を行うことになった。症例数の設定は、これまでの観察研究および介入試験の結果から平年並みの花粉飛散量であれば、実薬群 6%の発症、プラセボ群 20%の発症が想定され、有意水準 5%、検出力 0.8 で臨床試験を計画すると、1 群 90 名計 180 名の症例数が必要になる。1 割の脱落を見越して計 200 症例を設定した。平成 25 年度、26 年度の 2 年間の試験とし、本年度は 50 名が参加して実施している。

三重大学の研究班の検討では IL-10 産生 CD4 陽性 T 細胞、IL-10 産生 B 細胞が舌下免疫療法の実薬群で増加していた。また、鼻水中のスギ特異的 IL-4 の測定についての検討からは感作陽性者では発症の有無に関わらず血清中のスギ特異的 IgE 値と正の相関がみられた。一方、山形大学の研究班の検討では、むしろ実薬群でこれらの細胞数の低下が見られ、またスギ抗原刺激 IL-10 産生細胞数の増加がみられた。千葉大の検討ではスギ花粉感作陽性者では末梢血中に ST2 陽性 Th2 細胞の増加が見られるが、発症者ではその数の増加がみられ発症への関与が想定された。また、末梢血の好塩基球の遺伝子発現解析から感作、発症に伴って発現が変動する遺伝子が確認され検証が進められている。

発症候補遺伝子としての Cystatin についてはその誘導に IL-4, IL-13 さらに tryptase が関与し、tryptase は IL-4 と IL-13 の Cystatin 誘導を増強した。Cystatin を鼻線維芽細胞に作用させると fibronectin と type 1 collagen の遺伝子発現の増加がみられた(福井大)。

舌下免疫療法のアジュバントとして NKT 細胞のリガンドを含むリポソームの頸部リンパ節移行、誘発症状の改善効果をマウスの試験で確認した。また、岡山大学の研究班の検討では、protein A/IgA 複合体が末梢血単核球から著明な IL-10 の産生を誘導することが確認された。

260 名の新生児を対象にしたコホート試験から、1 歳時にアレルギー性鼻炎と診断したのは 5 例(2%)で、2 歳時では 8 例(3.2%)であった。保護者が正確に症状を把握していない症例も少なくなかった。鼻腔所見に関しては、鼻炎の所見

を認める症例は多数存在するものの、アレルギー性鼻炎に特徴的な所見を呈しているかを判断することは困難であった。吸入抗原に対する特異的IgEが陰性であっても、鼻粘膜スミアで好酸球の浸潤を認める症例は1歳時、2歳時ともに48%程度存在し、この年代では診断の有用性は明らかではなかった。ダニ感作率はImmunoCAPでclass 2を陽性とする、感作率は1歳時では7%、2歳時では26%であったが、Class 1とすると1歳時では10%、2歳時では27%であった。但し、有病率の変化はなかった。5歳以上の小児アレルギー性鼻炎の診断に関するアンケート調査は症例の集積を進めている。

D 考察：平成26年10月にスギ花粉症に対するスギ花粉エキス舌下液が市販され、我が国においても舌下免疫療法が標準治療として開始された。今後、アレルギー性鼻炎の治療の向上が期待されているが、普及には課題も多い。特に、治療期間が長いことから服薬アドヒアランスが低いことが先行する欧米からは報告されている。国内での課題を明らかにするために舌下免疫療法受療者のQOL調査、費用便益調査を行い、さらに専用の携帯電話を貸し出して患者と医師の相互対話を介して免疫療法の患者の免疫療法の課題を明らかにしていきたい。また、花粉飛散期終了後に脱落患者が多いと考えられるが、治療継続についての意識調査をすることは重要な課題を提起できるものと考えられる。

また、舌下免疫療法の治療効果の特徴をさらに明らかにするために花粉飛散時期による効果の違い、スギ花粉飛散の下気道に及ぼす影響の検討を舌下免疫療法の介入による影響を明らかにしていく。

舌下免疫療法を用いた発症予防試験は、試験計画書を新たに作成し、データ管理、監査、統計解析などを千葉大学の臨床試験部で管理していく形で進めたが、IRBでの認可が11月にずれ込み、スギ花粉飛散開始時期から12月に開始の必要があったため参加施設は千葉大学と飛散開始が遅い山形大学のみとなった。現在試験が進行中であるが来年度は参加者を大幅に増やして実施したい。制御性T細胞以外に、Pathogenic Th2細胞と考えられるST2陽性Th2細胞の存在と発症による増加、発症による好塩基球に発現する遺伝子の変化、発症に関与する遺伝子やリンパ球についてもいくつかの候補が明らかとなりその検証が進められている。特に、CystatinはTh2環境下に誘導され、鼻粘膜における線維化に関与するこ

とで抗原からの防御機構を担うこと、さらにリモデリングを介して重症化にも関与することが示唆された。Tryptaseを産生する肥満細胞の関与も見られた。さらに免疫療法の介入による変化について検証を進める必要がある。

舌下免疫療法の効果を高めるアジュバントについてはNKT細胞の外因性リガンドである-GalCerを封入したリポソームの有効性がマウスの検討で明らかになった。このリポソームはGMP規格のものをを用いた米国でGVHDの治療の臨床試験が行われており、同じ規格の製品を用いてphase1臨床試験の開始を進めていきたい。

小児アレルギー性鼻炎は自然改善が得難く、多くが改善がないまま成人に移行している。早期介入による発症予防が期待されるが、そのためにも精度が高い診断基準が必要である。的確な問診、鼻内診察、血液検査からアレルギー性鼻炎/花粉症の発症の詳細な経過を検討し、この結果に基づいて小児のアレルギー性鼻炎/花粉症の診断法の確立を進めたい。

E 結論：舌下免疫療法の有効な普及を図るため治療効果の特徴、バイオマーカー、効果予測因子、

早期介入に向け舌下免疫療法の発症予防効果の有効性、アジュバント開発、小児アレルギー性鼻炎の診断法に向けた検討を進め、期待できる候補、項目を含めて研究が進んだ。今後は得られた内容の検証、臨床展開に向けた取り組みを進めていく必要がある。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1、論文発表

1. Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T. The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity. in press.*
2. Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine A, Sakurai D, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Nakayama T. Mucosal T cells that express high IL-17RB levels are involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology in press.*
3. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual

- immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol. in press*
4. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Sasahara G, Ikawa H, Mizoe JE, Jingu K, Tsujii H, Kamada T, Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. : Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Head Neck. 2014*
 5. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Sasahara G, Ikawa H, Mizoe JE, Jingu K, Tsujii H, Kamada T, Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. : Feasibility of carbon ion radiotherapy for locally advanced sinonasal adenocarcinoma. *Radiotherapeutic Oncology. 113(1):60-5.2014*
 6. Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzuki H, Haruna S, Hotomi M, Horiguchi S, Mashima Y, Matsubara S, Nakayama T, Hirakawa K, Okamoto Y; on behalf of Drafting Committee for Acute Rhinosinusitis Management Guideline, the Japanese Rhinologic Society. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx. (14)00105-9.2014*
 7. Sasahara G, Koto M, Ikawa H, Hasegawa A, Takagi R, Okamoto Y, Kamada T. : Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiation Oncology. 3;9(1):92.2014*
 8. Kikkawa N, Kinoshita T, Nohata N, Hanazawa T, Yamamoto N, Fukumoto I, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Okamoto Y, Seki N. : microRNA-504 inhibits cancer cell proliferation via targeting CDK6 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *International Journal of Oncology.;44(6):2085-92.2014*
 9. Sakurai T, Inamine, A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- γ . *Clin Exp Immunol 2014;178:55-74*
 10. 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.*
 11. 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.*
 12. Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatubara M(2015) Safety and efficacy of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children 2 to <15 years of age with perennial allergic rhinitis: A mutisentre, open-label trial. *Allergology International 64(1)Jan: 60-65.*
 13. Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatubara M(2014) Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a mutisentre, randomized, double-blind, placebo-contorolled trial. *Allergology International 63(4)543-551.*
 14. Hosoya K, Masuno S, Hashiguchi K, Okubo K(2014) Placebo-controlled study with OHIO chamber of prophylactic puranlukast for children with Japanese cedar pollinosis: TOPIC-J III study. *Journal of Drug Assessment 3: 51-59.*
 15. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H(2014) Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014. *Allergology International 63: 357-375.*
 16. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K (2014) Expression and roles of periostine in otolarngological disease. *Allergology International 63(2): 171-180.*
 17. Yamanaka K, Shah AH, Sakaida H,

- Yamagiwa A, Masuda S, Mizutani H, Takeuchi K. Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen. *Allergology International*. 2015;64(1):54-59.
18. Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Measurement of Japanese Cedar Pollen-Specific IgE in Nasal Secretions. *Allergology International*. 2014.63(3):467-73
 19. Kojima A, Imoto Y, Osawa Y, Fujieda S : Predictor of rehabilitation outcome for dysphagia. *Auris Nasus Larynx*. 41(3):294-8, 2014
 20. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S.: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 41:1-5, 2014
 21. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K: The Expressions and Roles of Periostin in Otolaryngological Diseases. *Allergology International*. 63(2):171-180, 2014
- 邦文論文
1. 岡本美孝：アレルギー免疫療法の基礎と臨床。呼吸33：1183-1189。2014
 2. 高井敏朗，岡本美孝，大久保公裕，他：ダニアレルギー学会タスクフォース報告：アレルギー63：1229-1240。2014
 3. 岡本美孝：ガイドラインのワンポイント解説鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版(改訂第7版) 改訂のポイント 花粉症に対する初期療法の考え方：アレルギー63:1216-1222。2014
 4. 岡本美孝：【アレルギー診療最前線】アレルギー免疫療法のリバイバル：メディカル朝日43：22-24。2014
 5. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：大阪小児科医会会報171：13-15。2014
 6. 岡本美孝：【アレルギー疾患におけるアレルギー再考】アレルギー疾患の積極的治療アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：小児科診療77：1337-1342。2014
 7. 岡本美孝：医学の窓 各科の話題 耳鼻咽喉科 スギ花粉症に対する舌下免疫療法：千葉県医師会雑誌 66：297-298。2014
 8. 岡本美孝：新規医療技術の保険診療化を目指して 舌下免疫療法：日本耳鼻咽喉科学会会報117：714-716。2014
 9. 岡本美孝：上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用 アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して：日本耳鼻咽喉科学会会報117：345-350。2014
 10. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 我が国におけるアレルギー性鼻炎の現状と治療：日本鼻科学会会誌52：435-441。2014
 11. 岡本美孝，Crawford Bruce，奥泉薫：鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係る経済的損失：医学ジャーナル50：983-991
 12. 岡本美孝【アレルギー性鼻炎 適切に患者対応するための多角的視点】アレルギー性鼻炎の実態と変遷：薬局 65：361-366。2014
 13. 岡本美孝，米倉修二：いま知りたい 花粉症に対する舌下免疫療法：薬事56：382-385。2014
 14. 鈴木五男，岡本美孝：小児通年性アレルギー性鼻炎に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験：Progress in Medicine 34：1475-1489。2014
 15. 米倉修二，櫻井大樹，櫻井利興，飯沼智久，大熊雄介，山本陸三朗，花澤豊行，岡本美孝：舌下免疫療法を用いたスギ花粉症に対する早期介入 スギ花粉感作陽性未発症者を対象とした発症予防についての検討。耳鼻咽喉科免疫アレルギー32：197-201。2014
 16. 米倉修二，岡本美孝：アレルギー用語解説シリーズ アレルギー免疫療法。アレルギー34:1719-1722。2014
 17. 米倉修二，岡本美孝：【アレルギー免疫療法～臨床の最前線～】アレルギー性鼻炎におけるアレルギー免疫療法の意義と効果。アレルギー・免疫 21:1074-1082。2014
 18. 米倉修二，岡本美孝：【専門医のためのアレルギー学講座】妊娠とアレルギー疾患 妊娠とアレルギー性鼻炎。アレルギー63:661-667.2014
 19. 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 72-77 2014

20. 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.
 21. 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.
 22. 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. 耳鼻咽喉科 86:218-221, 2014
 23. 岡野光博. くしゃみがおこるメカニズムは?. JOHNS 30: 861-865, 2014.
 24. 岡野光博. セマフォリン 3 A. アレルギー 63: 809-810, 2014.
 25. 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.
 26. 岡野光博. アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎と喘息. 呼吸 33: 982-989.
 27. 岡野光博. 舌下免疫療法. 岡山医学会会誌 126: 165-166, 2014.
 28. 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.
 29. 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・トロンボキサン A2 薬. アレルギー・免疫 21: 1978-1985, 2014.
 30. 岡野光博. コホート研究. アレルギー 63: 1273-1274, 2014.
 31. 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.
 32. 意元義政、藤枝重治: スギ花粉症の感作・発症と Cystatin SN の役割: 耳鼻免疫アレルギー. 32:211-215.2014
 33. 太田伸男, 鈴木祐輔, 倉上和也, 千田邦明, 古川孝俊, 欠畑誠治: イネ科花粉症患者の睡眠障害および労働生産性に対する第2世代抗ヒスタミン薬の治療効果 Progress in Medicine 34:785-791, 2014
 34. 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 その他 他のアレルギー疾患を合併している患者への注意点 気管支喘息、アレルギー性結膜炎、口腔アレルギー症候群、アトピー性皮膚炎. 日本鼻科学学会会誌 52:475-479, 2014
 35. 鈴木祐輔, 太田伸男: 一歩進んだ鼻アレルギー治療 第二世代抗ヒスタミン剤 アレルギーの臨床 33:1096-1100, 2014.
 36. 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する治療戦略と治療薬の使い分け 花粉症 薬局 65:375-379, 2014.
 37. 黒野祐一, 鴻信義, 太田伸男: スギヒノキ花粉症に対する効果的な薬物治療 内科 113:K1-k6, 2014
 38. 太田伸男:耳鼻咽喉科免疫疾患 基礎と臨床のクロストーク都耳鼻会報 144:43-47, 2014
 39. 太田伸男: 鼻の疑問に答える 鼻乾燥感、痂皮形成の診療は? JOHNS 30:720-726, 2014
 40. 太田伸男: アレルギー用薬を処方する際のポイント 季節性アレルギーへの薬物治療 耳鼻咽喉頭頸部外科 86:232-236, 2014
 41. 太田伸男: アレルギー性鼻炎・花粉症 アレルギー専門医セミナー 149:25-29, 2014
- 2、学会発表
国外発表
1. Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T. Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award.,Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014)2014年6月
 2. Okamoto Y. Subjective versus objective tools to evaluate the success of immunotherapy. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
 3. Yonekura S, Iinuma T, Sakurai D, Okamoto Y. A study of late-phase reaction in allergic rhinitis using environmental challenge chamber:Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
 4. Daiju Sakurai, Shuji Yonekura, Tomohisa Iinuma, Yoshitaka Okamoto. Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月
 5. Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi KohnoPrevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014)2014年6月
 6. Yoshimasa Imoto, Tetsuji Takabayashi, Shigeharu Fujieda: The upregulation of Cystatin SN in nasal epithelial cells among patients with allergic rhinitis. Amsterdam(25th Congress of the European Rhinologic Society 2014)2014年6月

国内発表

1. 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用; アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 宿題報告. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014 年 5 月福岡
2. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の機序に基づいた新たな治療戦略. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
3. 岡本美孝. スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
4. 岡本美孝. 小児の one airway, one disease-up to date-耳鼻咽喉科から、シンポジウム. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
5. 米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 山本陸三郎, 花澤豊行, 岡本美孝. 花粉症発症に対するアレゲン舌下免疫療法による 2 次介入の有効性の検討. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
6. 新井智之, 米倉修二, 櫻井大樹, 鈴木智, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎患者の血中好塩基球の検討. 第 74 回臨床アレルギー研究会. 2014 年 11 月東京
7. 新井智之, 山本陸三郎, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的 IgE の検討. 第 32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014 年 8 月大阪.
8. 大熊雄介, 飯沼智久, 山本陸三郎, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎遅発相の病態に関する検討. 日本鼻科学会総会・学術講演会. 2014 年 9 月大阪
9. 飯沼智久, 米倉修二, 大木雄示, 大熊雄介, 山崎一樹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. スギ花粉症の感作未発症と発症者における pathogenic Th2 細胞の検討. 日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
10. 新井智之, 山本陸三郎, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と IgE の反応性の検討. 第 53 回鼻科学会. 2014 年 9 月大阪.
11. 大木雄示, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 岡本美孝. 慢性副鼻腔炎患者の鼻内真菌培養と真菌特異的 IgE に関する検討. 日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
12. 船越うらら, 仲野敦子, 有本友季子, 山崎一樹, 茶園英明, 花澤豊行, 岡本美孝. 日本口腔・咽頭科学会 2014 年 9 月札幌
13. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の検査と治療. 耳鼻咽喉科専門医講習会. 2014 年 11 月横浜
14. 岡本美孝. 免疫療法における主観的と客観的評価法の検討. ランチョンセミナー. 日本免疫学会. 2014 年 12 月京都
15. 岡本美孝. 舌下免疫療法の実際. 第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 12 月横浜
16. 山出史也, 下条直樹, 米倉修二, 鈴木裕子, 山本健, 井上祐三朗, 有馬孝恭, 岡本美孝, 河野陽一. 千葉市出生コホート集団におけるアレルギー性鼻炎の有病率 (1 歳での中間解析) 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜
17. 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. 2014 年 9 月大阪
18. 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 12 月横浜
19. 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 2014 年 5 月京都
20. 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. 2014 年 2 月徳島
21. 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. 2014 年 2 月徳島
22. 意元義政, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: スギ花粉症発症の感作・発症と Cystatin SN の役割. 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2014 年 2 月徳島
23. 意元義政, 山田武千代, 藤枝重治: 喉頭アレルギー患者における呼気 NO の検討. 第 26 回喉頭科学会総会 2014 年 3 月沖縄
24. 意元義政, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: スギ花粉症の感作・発症に関する遺伝子の機能解析. 第 26 回日本アレルギー学会春季学術大会 2014 年 5 月京都
25. 意元義政, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: アレルギー性鼻炎の感作・発症に関する因子の検討. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会 2014 年 5 月福岡
26. 意元義政, 徳永貴広, 藤枝重治: 疾患における鼻腔一酸化窒素 (NO) の検討. 第 53 回日

本鼻科学会総会,2014年9月大阪

27. 太田伸男:ランチョンセミナー アレルギー性鼻炎の治療 アレルギー炎症と鼻噴霧用ステロイド薬. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2014年2月徳島
28. 太田伸男:シンポジウム 非定型性鼻炎 その本態は? 血管運動性鼻炎の病態 第26回日本アレルギー学会 2014年5月京都
29. 太田伸男:花粉症・アレルギー性鼻炎 日本アレルギー学会専門医講習会 2014年8月東京
30. 太田伸男:ランチョンセミナー 上下気道の局所ステロイド薬の役割 耳鼻科の立場から. 第53回日本鼻科学会 2014年9月大阪
31. 太田伸男:ランチョンセミナー 花粉症の睡眠障害と労働生産性 第27回日本口腔咽頭科学会 2014年9月札幌
32. 太田伸男:パネルディスカッション 気道粘膜の炎症病態における上気道と下気道の相互作用 上気道好酸球性炎症の下気道病変に及ぼす影響 その病態とマネジメント 第66回日本気管食道科学会 2014年11月高知
33. 太田伸男:Total Allergist をめざして 花粉症診療Q&A 鼻炎 第1回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会 2014年12月横浜

H 知的財産権の出願

石井 保之:特許第 4889485 号

岡野 光博:特許出願 PCT/JP2014/73752

「免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究」

1. 免疫療法による治療の展開:

目的: 舌下免疫療法の有効な普及を目指して、治療の特徴を明らかにし、アドヒアランスの向上を図る。

①患者調査

- 携帯電話: 患者専用供与し、服薬状況の調査と相談の受付を行う。
- QOL, 費用便益の調査; 薬物療法との比較を行う。
- 1シーズン終了後に患者満足度調査、医師への調査; 継続への課題を検討する。

②舌下免疫療法の臨床効果評価の困難性とnon-responderの存在; 客観的バイオマーカーと効果予測因子の解明

2シーズンのプラセボ対照比較試験から

スギ花粉特異的IL-4産生T細胞の変動 **IL-10⁺Foxp3⁺ cells in CD4⁺CD25⁺の変動**

IL-4: responder (solid line with circles), non-responder (dashed line with squares), placebo (dotted line with triangles). Significance markers: * p<0.05 vs Good resp., ** p<0.01 vs Good resp., *** p<0.001 vs Good resp. Mann Whitney U test.

IL-10⁺Foxp3⁺ cells in CD4⁺CD25⁺: responder (solid line with circles), non-responder (dashed line with squares), placebo (dotted line with triangles). Significance marker: * p<0.05 vs before SUT Wilcoxon signed-rank test.

効果予測因子の探索: 昨年度市販後に舌下免疫療法を開始したスギ花粉症患者を対象に検証試験を実施中

1) スギ花粉特異的Th2細胞の変動から

特異的IL-4産生T細胞の投与前と1シーズン後の変動

Score: p=0.002
Time: p=0.003
Time point score: p=0.027 (ANOVA)

2) マイクロアレイとPCRの検討から: 治療開始8週後で変動するPBMCの遺伝子発現変動と2シーズン後の症状との関連

・アレイとPCR実験結果で投与前と飛散前の変動に相関があるもの (p<0.05かつ相関係数0.6以上)

・アレイとPCRの実験結果に相関があり、かつ、good responderとpoor responderで発現に差のあるもの。

AREG	DCL2	EREG	IGHA1
IL1B	KLF10	MSI1	NCF1
NTN4	PDK4	OPC1	RASD1
S100A9	X	Y	Z

2. 予防試験の進捗: 高い安全性と花粉症の病態の根本改善につながる舌下免疫療法を用いてスギ花粉症に対する発症予防への早期介入(2次介入)についての有効性を検証する。

研究計画書の作成(データセンター、解析専門家、症例数)による治療につながる質の高い臨床試験の実施を目指す。

スギ花粉症の発症と早期介入

出生 → 遺伝要因 / 環境要因 → スギ特異的IgE → 花粉症の発症 → 重症化慢性化

1次介入 (出生後), 2次介入 (発症後), 3次介入 (重症化後)

試験スケジュール

投与開始 12月 | 投与終了 4月末 | 投与終了後 5月

採血 誘発試験 (12月) | 採血 誘発試験 (5月)

投薬期間(20週間): 飛散前8週間 (スギエキス 連日), 花粉飛散期12週間 (プラセボ 連日)

症状の確認・症状日記

・主要評価項目: スギ花粉飛散後のスギ抗原誘発試験による発症の有無の確認

・副次評価項目: パラメーターの変動

- ・平成26年度、27年度で計190名の参加予定
- ・これまでの試験の参加者の継続効果について検討
- ・発症に関する基礎的検討: 制御性T細胞、Pathogenic Th2細胞、好塩基球について

IL-33陽性鼻粘膜上皮細胞 花粉症発症への Pathogenic Th2細胞の関与

ウイルス、細菌、ダニ、花粉 → 鼻粘膜上皮細胞 → IL-33 → IL-33受容体 → CD4陽性メモリーT細胞 → IL-4, 5, 9, 13: 大量のTh2サイトカインを産生

好酸球、好塩基球

花粉症の病態形成・維持に作用する: IL-33受容体陽性Th2細胞

発症機序の研究②未感作者、感作未発症者、発症患者でTh2細胞の機能が異なる

CD3⁺CD4⁺ gated

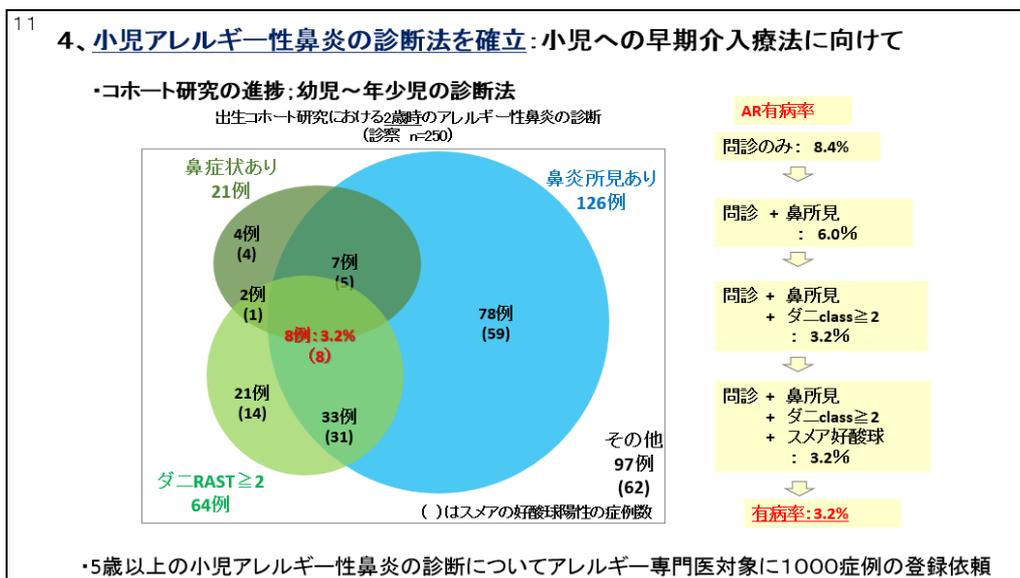
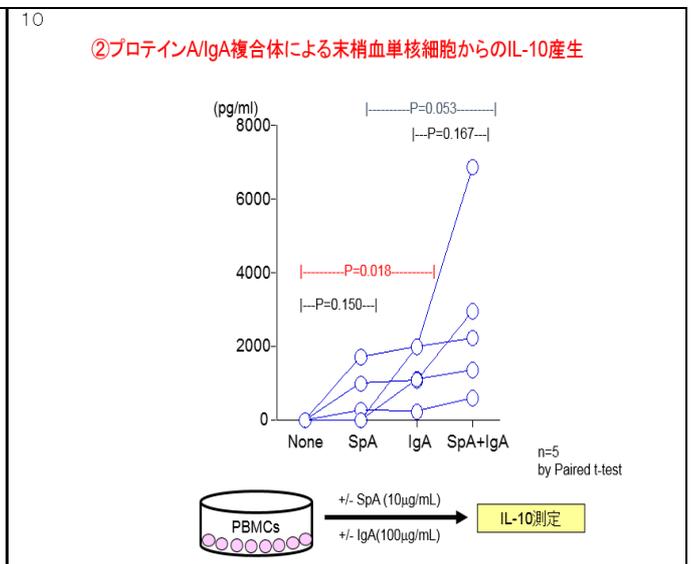
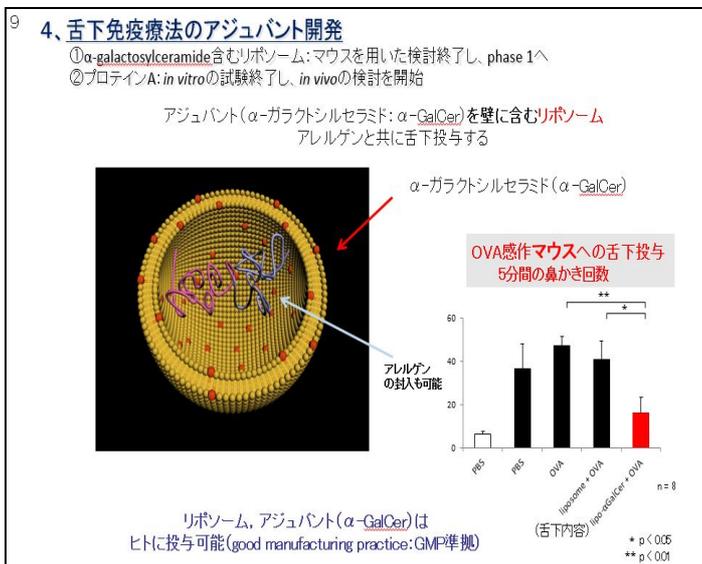
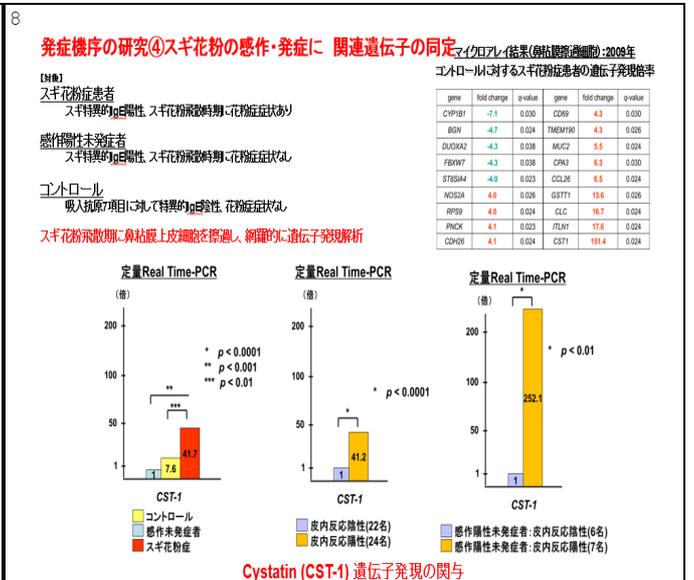
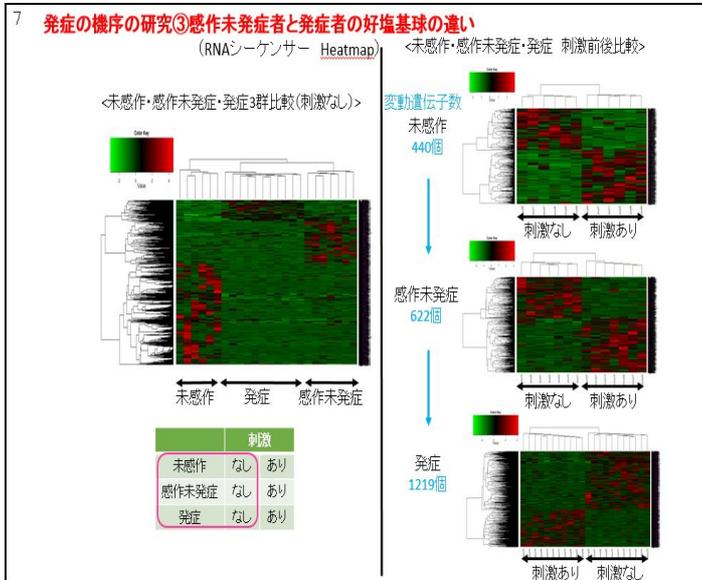
	無刺激	Cryj1+2のみ	Cryj1+2 IL-33	
未感作未発症	0.47	0.17	0.73	0.15
	1.09	1.41	1.51	
感作未発症	1.13	0.09	2.00	0.17
	0.59	1.06	1.32	
発症	0.83	0.13	4.59	1.09
	1.42	2.39	7.76	3.19

IL-13

relative expression

IL-33: - + - + - + - +
Cryj1+2: - + - + - + - +

* p<0.05 ** p<0.01



スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果の検討と早期介入に向けての検討

業務主任者	岡本 美孝	千葉大学大学院医学研究院	耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学	教授
研究協力者	米倉 修二	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	助教
	飯沼 智久	千葉大学大学院医学研究院	先進気道アレルギー学寄附講座	特任助教
	船越 うらら	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	浜崎 佐和子	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	大熊 雄介	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	大木 雄示	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	新井 智之	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	鈴木 智	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員
	森本 侑樹	千葉大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	医員

研究要旨

花粉症に対する舌下免疫療法特徴を明らかにして治療の有効な展開を図るために、患者のQOLへの影響、費用便益を検討した。また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対しても本治療法の有効な普及を目指す検討を進めた。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとする有効性の検討を進めた。また、スギ花粉症患者の末梢血中にはST2陽性Th2細胞が存在し、発症に関与するpathogenic Th2細胞としての可能性が示唆された。

A 研究目的：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法の治療効果の特徴、QOLへの影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義を検証する。また、発症の機序としてメモリーTh2細胞の役割について検討を進めた。

B 研究方法： スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法を受療する患者を対象に、スギ花粉飛散期前と飛散ピーク時にJRQLQ調査表を用いてQOL調査を行う。また飛散終了後に費用便益の検討と免疫療法の継続に関する患者の意識調査を行う。また、携帯端末を貸し出して、舌下免疫療法の実施に関して定期的な確認を行う一方、花粉飛散情

報の提供や治療相談を提供して相互の情報交換を進める。

スギ花粉感作陽性・未発症者に対して、花粉飛散2カ月前から飛散中のスギ花粉エキスの舌下投与がスギ花粉症発症を抑制するかどうかと発症のバイオマーカーについて、多施設共同プラセボ対照2重盲検試験で明らかにする。

スギ花粉症患者の末梢血CD4陽性T細胞中のST2の発現解析、スギ花粉抗原ならびにIL-33刺激後の各種サイトカイン産生について検討する。また、スギ花粉感作陽性・未発症者のスギ花粉飛散前、飛散後にST2陽性CD4陽性T細胞について解析を行う。

C 結果： 舌下免疫療法受療者を対象に、スギ花粉飛散期前からQOL調査と、30名には携帯端末を貸し出して医師との情報交換を通して舌下免疫療法の課題の検討を進めている。

スギ花粉感作陽性・未発症者に対する発症予防

試験については新規に研究計画書を作成し、千葉大学臨床試験部でデータ管理、監査、統計解析を行うことになった。

症例数の設定は、これまでの観察研究および介入試験の結果から平年並みの花粉飛散量であれば、実薬群 6%の発症、プラセボ群 20%の発症が想定され、有意水準 5%、検出力 0.8 で臨床試験を計画すると、1群 90 名計 180 名の症例数が必要になる。1割の脱落を見越して計 200 症例を設定した。平成 25 年度、26 年度の 2 年間の試験とし、本年度は当科で 20 名が参加して実施している。

スギ花粉症患者では健康人（感作陰性・未発症）に比較して ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞数が多く認められた。末梢血 CD 陽性 4T 細胞をスギ抗原、IL-33 で刺激することによって健康者では IL-5 など Th2 サイトカインの産生はほとんどみとめられないが、スギ花粉症患者では IL-5, IL-13 などのサイトカインの産生が認められ、さらにスギ花粉抗原と IL-33 の同時刺激により Th2 サイトカインの産生は相乗的に増加がみられた。感作陽性・未発症者では、スギ花粉飛散により発症することで非発症者に比較して ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞数の増加がみられた。

D 考察：アレルギー性鼻炎の治療は、舌下免疫療法の登場により大きく変わることが期待されるが課題も多い。舌下免疫療法の治療効果の特徴、QOL への影響、費用便益を検討し、また、不良とされている服薬アドヒアランス、長期に及ぶ治療負担といった課題に対して対応を図り有効な普及を目指す意義は大きい。今後はさらに、舌下免疫療法が有する治療の特徴を明らかにしていく必要がある。また、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して舌下免疫療法を早期介入ワクチンとして用いることの意義は大きく、今後検討を継続する。

ST2 陽性 CD4 陽性 T 細胞はスギ花粉抗原と IL-33 の共刺激により多量の Th2 サイトカインの産生を介して発症や発症後の慢性化、重症化に作用している可能性が示唆された。

E 結論：舌下免疫療法の特徴を活用して、寛解、予防を目指した治療の有効な展開を図る必要がある。Pathogenic Th2 細胞の発症、重症化への関与が示唆される。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1、論文発表

1. Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T. The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity. in press.*
2. Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine A, Sakurai T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Nakayama T. Mucosal T cells that express high IL-17RB levels are involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology in press.*
3. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol. in press*
4. Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzuki H, Haruna S, Hotomi M, Horiguchi S, Mashima Y, Matsubara S, Nakayama T, Hirakawa K, Okamoto Y; on behalf of Drafting Committee for Acute Rhinosinusitis Management Guideline, the Japanese Rhinologic Society. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* (14)00105-9.2014
5. Sasahara G, Koto M, Ikawa H, Hasegawa A, Takagi R, Okamoto Y, Kamada T. : Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiat Oncol.* 3;9(1):92.2014
6. Sakurai T, Inamine, A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- γ . *Clin Exp Immunol* 2014;178:55-74

邦文論文

1. 岡本美孝：アレルギー免疫療法の基礎と臨床。呼吸33：1183-1189。2014
2. 高井敏朗，岡本美孝，大久保公裕，他：ダニアレルギーワクチン標準化に関する日本アレルギー学会タスクフォース報告：アレルギー63：1229-1240。2014
3. 岡本美孝：ガイドラインのワンポイント解説 鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版(改訂第7版) 改訂のポイント 花粉症に対する初期療法の考え方：アレルギー63：1216-1222。2014
4. 岡本美孝：【アレルギー診療最前線】 アレルギー免疫療法のリバイバル：メディカル朝日43：22-24。2014
5. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：大阪小児科医会会報171：13-15。2014
6. 岡本美孝：【アレルギー疾患におけるアレルギー再考】 アレルギー疾患の積極的治療 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法：小児科診療77：1337-1342。2014
7. 岡本美孝：医学の窓 各科の話題 耳鼻咽喉科 スギ花粉症に対する舌下免疫療法：千葉県医師会雑誌 66：297-298。2014
8. 岡本美孝：新規医療技術の保険診療化を目指して 舌下免疫療法：日本耳鼻咽喉科学会会報117：714-716。2014
9. 岡本美孝：上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用 アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して：日本耳鼻咽喉科学会会報117：345-350。2014
10. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 我が国におけるアレルギー性鼻炎の現状と治療：日本鼻科学会会誌52：435-441。2014
11. 岡本美孝，Crawford Bruce，奥泉薫：鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係る経済的損失：医学ジャーナル50：983-991
12. 岡本美孝【アレルギー性鼻炎 適切に患者対応するための多角的視点】 アレルギー性鼻炎の実態と変遷：薬局 65：361-366。2014
13. 岡本美孝，米倉修二：いま知りたい 花粉症に対する舌下免疫療法：薬事56：382-385。2014
14. 鈴木五男，岡本美孝：小児通年性アレルギー性鼻炎に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験：Progress in Medicine 34：1475-1489。2014
15. 米倉修二，櫻井大樹，櫻井利興，飯沼智久，大熊雄介，山本陸三朗，花澤豊行，岡本美孝：舌下免疫療法を用いたスギ花粉症に対する早期介入 スギ花粉感作陽性未発症者を対象とした発症予防についての検討。耳鼻咽喉科免疫アレルギー32：197-201。2014
16. 米倉修二，岡本美孝：アレルギー用語解説シリーズ アレルギー免疫療法。アレルギー34：1719-1722。2014
17. 米倉修二，岡本美孝：【アレルギー免疫療法～臨床の最前線～】 アレルギー性鼻炎におけるアレルギー免疫療法の意義と効果。アレルギー・免疫 21：1074-1082。2014
18. 米倉修二，岡本美孝：【専門医のためのアレルギー学講座】 妊娠とアレルギー疾患 妊娠とアレルギー性鼻炎。アレルギー63：661-667。2014

2、学会発表

国外発表

1. Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T. Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award., Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月
2. Okamoto Y. Subjective versus objective tools to evaluate the success of immunotherapy. Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society 2014) 2014年6月
3. Yonekura S, Iinuma T, Sakurai D, Okamoto Y. A study of late-phase reaction in allergic rhinitis using environmental challenge chamber: Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society 2014) 2014年6月
4. Sakurai D, Yonekura S, Iinuma T, Okamoto Y. Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients. Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society 2014) 2014年6月
5. Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi Kohno Prevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014) 2014年6月

国内発表

1. 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用; アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 宿題報告. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014 年 5 月福岡
2. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の機序に基づいた新たな治療戦略. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
3. 岡本美孝. スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 教育セミナー. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
4. 岡本美孝. 小児の one airway, one disease-up to date-耳鼻咽喉科から、シンポジウム. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
5. 米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 山本陞三朗, 花澤豊行, 岡本美孝. 花粉症発症に対するアレルゲン舌下免疫療法による 2 次介入の有効性の検討. 日本アレルギー学会. 2014 年 5 月京都
6. 新井智之, 米倉修二, 櫻井大樹, 鈴木智, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎患者の血中好塩基球の検討. 第 74 回臨床アレルギー研究会. 2014 年 11 月東京
7. 新井智之, 山本陞三朗, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的 IgE の検討. 第 32 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014 年 8 月大阪.
8. 大熊雄介, 飯沼智久, 山本陞三朗, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎遅発相の病態に関する検討. 日本鼻科学会総会・学術講演会. 2014 年 9 月大阪
9. 飯沼智久, 米倉修二, 大木雄示, 大熊雄介, 山崎一樹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. スギ花粉症の感作未発症と発症者における pathogenic Th2 細胞の検討. 日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
10. 新井智之, 山本陞三朗, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と IgE の反応性の検討. 第 53 回鼻科学会. 2014 年 9 月大阪.
11. 大木雄示, 飯沼智久, 米倉修二, 櫻井大樹, 岡本美孝. 慢性副鼻腔炎患者の鼻内真菌培養と真菌特異的 IgE に関する検討. 日本鼻科学会. 2014 年 9 月大阪
12. 船越うらら, 仲野敦子, 有本友季子, 山崎一樹, 茶園英明, 花澤豊行, 岡本美孝. 日本口腔・咽頭科学会 2014 年 9 月札幌
13. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の検査と治療. 耳鼻咽喉科専門医講習会. 2014 年 11 月横浜
14. 岡本美孝. 免疫療法における主観的と客観的評価法の検討. ランチョンセミナー. 日本免疫学会. 2014 年 12 月京都
15. 岡本美孝. 舌下免疫療法の実際. 第 1 回総合アレルギー講習会. 2014 年 12 月横浜

H 知的財産権の出願・登録状況 なし

小児アレルギー性鼻炎の診断基準作成に関する検討

研究分担者 花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 准教授
研究協力者 米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究要旨

小児アレルギー性鼻炎の診断基準を作成に向けて千葉大学で行われている出生コホート研究からアレルギー性鼻炎の発症、診断について検討を進めた。2歳児までの検討では、吸入抗原に対して血清中のIgE抗体が検出限界以下でも鼻水中に好酸球を認める児童が約半数認められた。一方、血清IgEのclass分類についてはclass1 とclass2の間で陰性/陽性を分けてもその後の有病率の違いは明らかではなくさらに検討が必要と考えられた。また、診断シートを用いて、4歳以上12歳以下の鼻炎診断についても現在検証を多施設ですすめている。

A. 研究目的

現行の鼻アレルギー診療ガイドラインではアレルギー性鼻炎診断基準について記載があるが、成人患者を想定したものである。しかし、小児患者においては問診内容や施行可能な検査に限られるため、成人とは別の診断基準の作成が必要と考えられる。現在のスギ花粉症に対する舌下免疫療法の適用年齢は12歳以上となっているが、今後さらに低年齢に適用が広がるのが期待されている。また、ダニアレルゲンを用いた舌下免疫療法も開発中であり、小児における需要が大きいと考えられる。これらの治療を施行する際には、正確なアレルギー性鼻炎の診断は必須であり、小児アレルギー性鼻炎の診断基準を作成することは急務である。本研究では千葉大学で行われた出生コホート研究においてアレルギー性鼻炎の有病率を調べる過程で、その診断法について検討を進めた。また、4歳以上12歳以下の鼻炎診断については、これまで行われている診断法について検証を進める。

B. 研究方法

対象は千葉大学医学部附属病院または千葉メディカルセンターにて出生し、両親あるいは同胞にアレルギー疾患をもつハイリスク児269例であった。耳鼻咽喉科医師によるアレルギー性鼻炎の診断は2011年から開始した。アレルギー性鼻炎の診断項目として、鼻症状、鼻腔所見、鼻粘膜スミア細胞診、ダニ特異的IgEの4項目について調べた。

(倫理面への配慮)

アンケート調査にあたっては、保護者に書面による十分な説明をし、同意を得たうえで行われた。調査の内容や実施法については千葉大学内の倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。

C. 研究結果

1歳時にアレルギー性鼻炎と診断したのは5例(2%)で、2歳時では8例(3.2%)であった。症状に関しては保護者の問診が中心となるが、鼻症状に関心が薄く正確に症状を把握していない症例も少なくなかった。鼻腔所見に関しては、鼻炎の所見を認める症例は多数存在するものの、アレルギー性鼻炎に特徴的な所見を呈しているかを判断することはこの年代では困難であった。吸入抗原に対する特異的IgEが陰性であっても、鼻粘膜スミアで好酸球の浸潤を認める症例は1歳時、2歳時ともに48%程度存在し、この年代では特異性に乏しい検査である可能性が示唆された。ダニ感作率はImmunoCAPでClass 2を陽性とする、感作率は1歳時では7%、2歳時では26%であったが、Class 1とすると1歳時では10%、2歳時では27%であった。但し、有病率の変化はなかった。

D. 考察

小児アレルギー性鼻炎の症状の内容と程度に関しては今後の検証が必要と考えられた。小児において感作の基準を成人と同様にClass 2とするかについては今後の検証が必要であるが、吸入抗原に対する感作と鼻症状からアレルギー性鼻炎を診断することが現状では妥当であり、鼻所見や鼻粘膜スミア細胞診はこの年代では補助的項目と考えられた。症例の経過を追うことで診断についての精度の検証・修正も重要と考えられる。

E. 結論

4歳未満の小児に関しては、コホート研究を継続することで、アレルギー性鼻炎診断基準に関する検証をすすめる。また本研究班で作成した小児アレルギー性鼻炎の診断シートを用いて、4歳以上

12 歳以下の鼻炎診断についても検証を多施設です
すめていく。

G . 研究発表

- 1.論文発表 なし
- 2.学会発表 なし

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

委託業務成果報告(分担)

スギ舌下免疫療法におけるアジュバントの開発とバイオマーカーの確立、およびアレルギー性鼻炎発症における好塩基球の遺伝子変動解析の研究

研究分担者 櫻井 大樹 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 講師
研究協力者 米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教
大熊 雄介 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 医員
新井 智之 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 医員
鈴木 智 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 医員

研究要旨

アレルギー性鼻炎の発症機序は未だ明らかではない。好塩基球の応答変化が、感作から発症に關与する可能性が示唆され、機序の解明、発症のマーカーの探索目的に、好塩基球の遺伝子変化の検討を行った。また舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎の根本治療として期待されるが、安定した効果を得るため年単位の治療期間が必要であり依然として負担も大きい。そこで早期の強力な治療効果を期待し NKT 細胞のリガンドである GalCer を封入した liposome を舌下免疫療法のアジュバントとして用い検討した。さらに、アレルギー性鼻炎の治療効果を判定することは現状難しく、舌下免疫療法の有効性を客観的に評価するためには、治療効果を反映するマーカーを明らかにし 評価法として確立する必要がある。今回、候補となるスギ特異的 IL-10 陽性制御性 T 細胞、スギ特異的 Th2 細胞について検討を行った。

A. 研究目的

1) 近年、免疫応答における好塩基球の様々な機能が注目され、アレルギー疾患の発症初期における關与の可能性も報告されている。好塩基球のアレルゲンに対する特異性は基本的には IgE に依存するが、実際には特異的 IgE が同程度でもスギ花粉症の発症者と未発症者が存在し、またこれまでの検討から特異的 IgE の濃度が同定度でも、好塩基球の応答は感作未発症者より発症者の反応が高く、発症者においては抗原に対する好塩基球の反応性の増強といった変化が示唆される。このようにアレルギー性鼻炎の未発症から発症への段階における好塩基球の機能的変化が示唆されることから、好塩基球の遺伝子レベルにおける変化を検討した。

2) アレルギー性鼻炎に対して唯一自然経過を改善させることが期待できる免疫療法は、従来の皮下注射法の欠点を補う治療法として舌下免疫療法が開発され、本邦でも2014年に保険診療として開始された。しかし安定した効果を得るためには長期間の投与が必要であり、治療期間の短縮とさらなる効果の向上が課題である。そのため有効なアジュバントの開発が期待される。そこで我々は免疫調整作用を持つ NKT 細胞に注目し、リガンドである GalCer を舌下免疫療法のアジュバントとし、アレルギーモデルマウスを用いて基礎検討を行った。

3) アレルギー性鼻炎の治療評価にはプラセボ効果が大きく關与することから、有効性の評価、と

くに個人の治療効果を判定することは難しい。これまでの舌下免疫療法の臨床試験において、実薬でも効果が低い症例や、プラセボ群でも軽症で推移した症例が少なからず認められている。舌下免疫療法の有効性を客観的に評価するためには、治療効果を反映するバイオマーカーを明らかにし、評価法として確立する必要がある。

B. 研究方法

1) 健常者およびスギ花粉症のボランティア22名(男性16名、女性6名)に対し、問診・診察・採血・誘発テストを行い、未感作群・感作未発症群・発症群に分け、それぞれ未感作群は5名、感作未発症群は6名、発症群は11名で検討を行った。3群からそれぞれ末梢血採血をおこない negative selection による好塩基球分離を行った。分離した好塩基球に、スギ抗原(0.1ng/ml)による刺激、もしくは培養液のみを加え4時間培養し、total RNA を抽出した。抽出した total RNA を、次世代シーケンサーを用いて解析し、感作・発症に關連のある遺伝子を検索した。

2) OVA 感作未発症マウスの検討では、OVA の腹腔内投与を3回/3週行い1次感作させたのち、Lipo-GalCer および OVA を1週間舌下投与し、その後1週間再度 OVA の曝露を行い、くしゃみ・鼻掻きのアレルギー症状を5分間観察し回数を計測した。その後採血および、リンパ節中 CD4 陽性 T 細胞と脾臓中の抗原提示細胞を回収し、これらの細胞と OVA を共培養し産生されるサイトカインを ELIS

Aにて測定した。一方、OVA感作発症マウスの検討では、OVA感作後マウスに1週間OVA点鼻を行い、鼻炎を発症させた後、Lipo- GalCer+OVAを1週間舌下投与し、さらに1週間OVA点鼻を行い解析した。

3) スギ花粉症に対する舌下免疫療法のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験において、実薬20名、プラセボ20名の、治療開始後の花粉飛散期2シーズンの症状をもとに、1年目に中等症以上で、2年目に軽症もしくは著明改善例を有効群とし、1年目に中等症以上で、改善が低い症例を無効群とした。これらにおいて、スギIgE抗体価、スギ特異的IgG4抗体価の測定、およびスギ抗原刺激後の特異的IL-10陽性制御性T細胞をフローサイトメトリーにて、スギ抗原刺激後に特異的に反応するTh2サイトカイン産生細胞をELISPOTにて検討を行った。

(倫理面への配慮)

参加者には書面による十分な説明を行い、同意を得たうえで行われた。内容や実施法については千葉大学内の倫理委員会に申請し承認を得て行われた。動物実験にあたっては、動物実験に対して動物愛護の面からの配慮を最大限払って行き、学内の実験動物実施規定を遵守し、委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1) RNAシーケンサーの解析から約4万の遺伝子が拾い上げられた。スギ抗原刺激前後で有意に変動のあった遺伝子数は、未感作群から感作未発症、発症へと向かうに従い増加していた。次にRNAシーケンサーで未感作から発症へと上昇、もしくは低下する遺伝子の中で、有意な挙動を示した遺伝子に注目しreal time-PCRにて追加検討を施行したところ、RNAシーケンサー、real time-PCRで同様の挙動を示す遺伝子が複数個確認された。

2) OVA感作未発症マウスを用いた発症予防の検討では、Lipo- GalCer (0.2 µg) とOVAの同時投与群では、OVA単独群またはOVAと空のリボソームのみを投与した群と比較して鼻掻きおよびくしゃみ回数の抑制を認めた。この効果はLipo- GalCerの高用量 (2 µg) 投与でさらに顕著であった。また血中IgEは有意に抑制されたが、IgG2a、IgAは有意な増加を認めた。OVA感作後の発症マウスを用いた検討では、感作未発症マウスによる検討と同様にLipo- GalCer、OVA同時投与群で症状の有意な改善を認め、また血液所見も同様に血中IgE産生は有意に抑制されたが、IgG2a、IgAの有意な増加を認めた。また頸部リンパ節細胞の検討ではIL-4の産生抑制、IFN- γ の産生増強が認められた。

3) スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4については、治療開始後、実薬はプラセボに対し有意な上昇がみられたが、実薬有効群と実薬無効群に差が見られなかった。CD4+CD25+細胞中のスギ特異的IL-

10+Foxp3+細胞の比率は、実薬有効群でのみで有意な上昇を認め、実薬無効群およびプラセボ群の有効群と無効群では有意な上昇を認めなかった。スギ特異的IL-4産生細胞およびIL-5産生細胞は、実薬有効群において、花粉飛散後に実薬無効群およびプラセボ群の有効群と無効群と比較し有意に低値であった。治療開始前後での変動差は、実薬有効群は実薬無効群に比較し有意に低値であった。

D. 考察

1) 今回好塩基球に対する抗原刺激と未刺激での遺伝子発現変化を検討したところ、未感作、感作未発症、発症と遺伝子変動が増大し、発症に向かって段階を経て好塩基球が変化している可能性が示唆された。感作未発症群と発症群においてもスギ抗原に対する好塩基球の反応性に違いがあることが示され、遺伝子変化が感作から発症へと段階を経てアレルギー症状の出現を変化させていく可能性が示唆される結果であった。さらなる検討を行うことで、アレルギー発症機序の解明と、発症・未発症を診断するマーカーの開発につながることを期待される。

2) OVA感作未発症マウス、および発症マウスともOVA抗原とともにLipo- GalCerをアジュバントとして投与することで、速やかにアレルギー症状の改善を認め、血液所見、頸部リンパ節所見からTh1へのシフトが示唆された。また血中IgA値の上昇については、粘膜免疫の賦活化が示唆された。

3) スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4については、実薬有効群と実薬無効群は同様の挙動を示したことから、アレルギー投与により影響を受けるが、治療効果と関連しないことが示唆された。末梢血中のスギ特異的IL-10陽性制御性T細胞、およびスギ特異的Th2細胞は、実薬有効群でのみ有意な上昇を認めたことから、スギ舌下免疫療法の治療効果を反映する可能性が示唆された。

E. 結論

1) スギ花粉症の未感作・感作未発症・発症の3群における好塩基球の応答の変化に着目し、好塩基球の遺伝子レベルにおける変化をRNAシーケンサー、real time-PCRを用いて検討した。両者の検査において同様の挙動を示した遺伝子は発症機序の解明に有用な可能性と、感作・発症を診断しうるマーカーとなりうる可能性が示唆された。

2) Lipo- GalCerを舌下免疫療法のアジュバントとして用いることにより、早期にアレルギー症状の抑制が認められ、効果的なアジュバントとなりうる可能性が示唆された。その機序としてNKT細胞を介したTh1へのバランスシフトが示唆された。

3) 末梢血特異的IL-10陽性制御性T細胞、および特異的Th2細胞の変動は、舌下免疫療法の治療効果を反映する可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Sakurai T, Inamine A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y.. Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- γ . *Clin Exp Immunol*. 2014. 178:65-74.

2. 学会発表

1)新井智之、山本陞三朗、米倉修二、櫻井大樹、花澤豊行、岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的IgEの検討. 第32回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014. 大阪.

2)新井智之、山本陞三朗、飯沼智久、米倉修二、櫻井大樹、花澤豊行、岡本美孝. アレルギー性鼻炎における好塩基球とIgEの反応性の検討. 第53回鼻科学会. 2014. 大阪.

3)新井智之、米倉修二、櫻井大樹、鈴木智、岡本美孝. アレルギー性鼻炎患者の血中好塩基球の検討. 第74回臨床アレルギー研究会. 2014. 東京.

4)Daiju Sakurai, Shuji Yonekura, Tomohisa Iinuma, Yoshitaka Okamoto. Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients. 25th Congress of the European Rhinologic Society. 2014. Amsterdam.

5) 櫻井大樹、アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法、2014年7月、第85回日耳鼻千葉県地方部会学術講演会、教育講演、千葉市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

出生コホートにおける感作と気道アレルギー発症調査

研究分担者 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学
山出 史也、下条 直樹

研究要旨

近年、小児においても、アレルギー性鼻炎 (AR) 患者数が増加しているとされるが、乳幼児の AR の診断は難しく、乳幼児での AR 有病率やアレルギーマーチにおけるその位置づけについては不明な点が多い。そこで、当科でフォローしている出生コホート (269 名) を対象として、1 歳および 2 歳での AR の有病率を検討するとともに、AR と食物抗原感作との関連について検討を行った。

- ・ダニ感作率は、1 歳および 2 歳において、6.7% および 25.3% であった。
- ・AR 有病率は、1 歳および 2 歳において、1.9% (5 名) と 3.1% (8 名) であったが、1 歳および 2 歳において、AR 症例の入れ替わりがみられた。
- ・1 歳において、AR を有する児においては、卵白特異的 IgE 陽性率が AR のない児に比較して有意に高く、食物抗原感作が AR の発症に寄与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

小児では気道感染症の頻度が高く、感染症とアレルギー性鼻炎 (AR) による症状との判別が困難である。そのため、乳幼児の AR の診断は難しく、AR の有病率やアレルギーマーチにおける位置づけについては不明な点が多い。近年、小児においても、AR 患者数が増加しているとされる。これまでの調査から、AR の多くが小学校入学前から発症していることが明らかになっている。われわれは、現在、アレルギー疾患発症に関連する因子を解析する目的で、出生コホート研究を行っており、同出生コホート集団を対象として、1 歳時および 2 歳時におけるアレルギー性鼻炎の有病率を検討するとともに、アレルギー性鼻炎と食物抗原感作との関連についても検討することとした。

B. 研究方法

対象は、千葉大学医学部附属病院または千葉メディカルセンターにて出生し、出生コホ

ート研究 (コホート研究名: アレルギー発症機序の解明にむけたアレルギー出生コホート研究とヒト化マウス作製) に参加しているアレルギーハイリスク児 269 名 (アレルギーハイリスク児: 両親、同胞のいずれかに何らかのアレルギー疾患がある児)。

今回は、本出生コホート研究における、1 歳および 2 歳時での、アレルギー性鼻炎、アレルゲン感作 (コナヒョウヒダニ、卵白) に関するデータを用いてアレルギー性鼻炎の有病率等の検討を行った。

なお、アレルギー性鼻炎の診断は、ダニ特異的 IgE 抗体がクラス 2 以上であり、かつ、耳鼻科医の診察により「典型的な鼻炎症状および明らかな鼻炎の所見を認める」とされたもの、とした (典型的な鼻炎症状および明らかな鼻炎の所見: 反復性のくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉)。

(倫理面への配慮)

本出生コホート研究は、当院生命倫理審査会で承認された研究であり、本研究では全般

にわたり、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省による平成17年4月1日施行の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、実施されている。

C. 研究結果

日本における主要アレルゲンである、卵白およびダニ感作については、1歳時において、それぞれ、33.1%および6.7%、2歳時において、それぞれ30.5%および25.3%であった(図1)。ダニ感作率については、1歳から2歳に大きく上昇することが確認された。

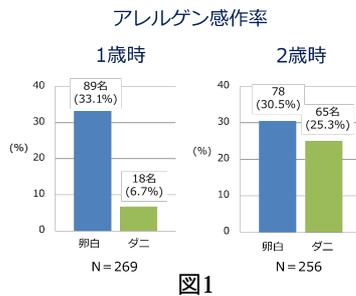


図1

1歳および2歳におけるARの有病率については、それぞれ1.9% (5名)と3.1% (8名) (図2および3)であった。

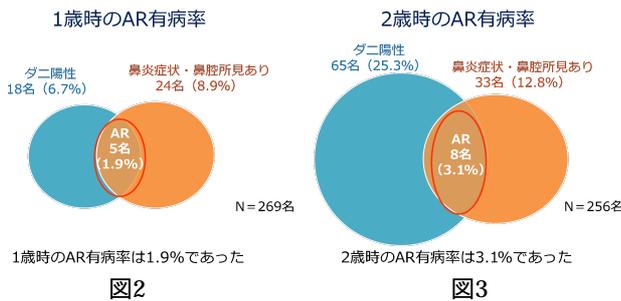


図2

図3

AR症例数の推移については、図4に示すが、1歳および2歳ともにARと診断された児は3名、1歳においてのみARと診断された児は2名、2歳において新たにARと診断された児は5名であった。

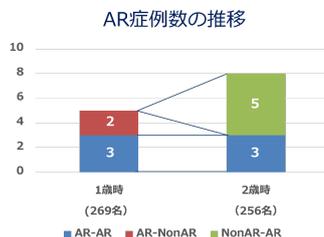


図4

食物アレルゲン感作とARとの関連を検討したところ、1歳において、ARのない児における卵白感作率は32% (図5の上段左の図)で

あったが、ARを有する児では80% (図5の上段右の図)と、ARを有する児においては、卵白特異的IgE陽性率がARのない児に比較して有意に高かった。なお、2歳においては、このような関連は認めなかった (図5下段の図)。

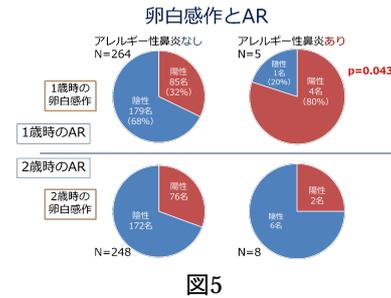


図5

D. 考察

海外を含めた過去のAR有病率に関する報告では、1~2歳におけるARの有病率は、1.5~24.9%と大きなバラつきがみられる。耳鼻科医による診察を含む検討に比較して、質問票のみでの検討では、有病率が高い傾向にあることから、年少児質問票のみの調査では、幼少児におけるARの有病率は実際よりも高く評価されている可能性がある。

1歳時のARでは、卵白感作陽性である児が多い一方、2歳時のARでは、そのような関連は認めなかった。このことは、1歳時にARを認める児では、食物アレルギーを経由してARを発症する児が主体である一方、2歳でのARでは、食物アレルギーを経由する児および経由しない児が混在していることが推測された。

E. 結論

AR有病率は1歳時で1.9%、2歳時で3.1%であった。

1歳時の卵白感作は、1歳時のダニをアレルゲンとするARと関連しており、食物抗原感作がARの発症に寄与している可能性がある。

今後、本コホートでは4歳での鼻炎発症、感作等の評価を行なう予定にしている。

G. 研究発表

- 論文発表
なし
- 学会発表

Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji

Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi Kohno
Prevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort (interim analysis)
EAACI Congress 2014
Copenhagen, Denmark
2014

山出史也、下条直樹、米倉修二、鈴木裕子、山本健、井上祐三朗、有馬孝恭、岡本美孝、河野陽一
千葉市出生コホート集団におけるアレルギー性鼻炎の有病率（1歳での中間解析）
第50回日本小児アレルギー学会
横浜市、日本
2013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

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 μ 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 μ 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

【平成 26 年度報告書】

厚生労働科学研究委託費(難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))

委託業務成果報告(分担)

スギ花粉症発症に関する遺伝子の同定

研究分担者 藤 枝 重 治 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授

研究協力者 坂 下 雅 文 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教

意 元 義 政 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教

研究要旨:

スギ花粉症の発症のメカニズム解明のために、網羅的遺伝子解析を行い、候補遺伝子をこれまで報告してきた。この中で Cystatin SN(CST1)がスギ花粉症患者で高発現していた。CST1 をスギ花粉症発症の関連遺伝子と考え、本研究では CST1 について発現機構と機能解析を行った。鼻粘膜上皮細胞において、CST1 の誘導には IL-4 と IL-13、そして tryptase が関与することを見出した。さらに tryptase は IL-4 と IL-13 による CST1 の誘導を増強させた。CST1 を鼻線維芽細胞に作用させると、fibronectin と type collagen の mRNA が増強した。本研究結果より、CST1 は Th2 環境下に誘導され、鼻粘膜における線維化に関与することで、抗原からの防御機構を担うことが示唆された。またこれらの反応には肥満細胞が関与することが考えられた。

A . 研究目的

肥満細胞はアレルギー性鼻炎において重要なエフェクター細胞である。肥満細胞が他の免疫細胞や上皮細胞に作用することで、アレルギー炎症を惹起させることが知られている。肥満細胞には様々なフェノタイプが存在しているが、アレルギー性鼻炎発症の段階で、どのようにフェノタイプが変化するか、そして他の免疫細胞や上皮細胞にどのような影響を与えるか、明確にされていない。このため、アレルギー性鼻炎の患者数の増加や低年齢化に歯止めがかからず、とりわけ先進国における問題の一つとなっている。アレルギー性鼻炎が発症するには、抗原に対する感作が必要である。感作は気道以外にも皮膚などで成立することが分かっている。抗原量の増加や大気汚染、食物摂取の変化、そして遺伝的素因が加わることにより感作が成立することが知られている。我々の行った疫学調査では、最も頻度が高い吸入抗原はスギ花粉であり、成人の 57.5%がスギ花粉に対する血清特異的 IgE を有していた。スギ花粉症は日本特有の季節性アレルギー性鼻炎であり、大量かつ広範囲に花粉が飛散するため重症化しやすい。一方で、血清スギ特異的 IgE が陽性でありながら、発症していない者が約 30%存在している。この感作陽性未発症者についてはこれまで報告がなく、今後どのようなメカニズムで発症するか、あるいは発症しないかという点については現時点で予測不可能である。

感作と発症を解明すべく、これまでスギ花粉症患者、スギ感作陽性未発症者、非アレルギー者を対象に、末梢血 CD4 陽性 T 細胞と鼻粘膜擦過細胞について、スギ花粉飛散時期に網羅的遺伝子解析を行

ってきた。その結果末梢血 CD4 陽性 T 細胞では Interleukin17 receptor B(IL17RB)がスギ花粉症患者で上昇していることを見出した。また鼻粘膜擦過細胞ではスギ花粉症患者と非アレルギー者の間で 2 倍以上の有意な差を認めた 32 遺伝子を同定した。このうち、Cystatin SN(CST1)は、スギ花粉症患者で高発現しており、非アレルギー者、スギ感作陽性未発症者、スギ花粉症患者の順に発現が増加していることがわかった。このため、CST1 は感作から発症に関連する遺伝子であることが示唆された。この CST1 についてはアレルギー性鼻炎に関する報告はなく、本研究では CST1 の機能解析を目的とした。

B . 研究方法

1.鼻粘膜上皮細胞培養

鼻粘膜上皮細胞初代培養細胞株は、通年性アレルギー性鼻炎かつスギ花粉症患者から樹立した。下甲介粘膜をブラシで数回擦過し、37℃、5%CO₂のインキュベーターにて 2 週間培養し、80%のコンフルエントになった段階で使用した。1 x 10⁶個/m の鼻粘膜上皮細胞に、LPS(10ng/ml)、IFN- γ (20ng/ml)、IL-4 (100ng/ml)、IL-13 (100ng/ml)、tryptase (100 μ g/ml)を添加し、刺激後 12 時間、24 時間後に細胞を回収し、RNA 抽出した。抽出した total RNA から cDNA を合成し、定量的 PCR を行った。遺伝子の内在性コントロールとして Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)を用いた。

2.血清 C3a、C5a 測定

スギ花粉症患者、スギ感作陽性未発症者、非アレ

ルギー者のスギ花粉飛散時期の血清中の補体 (C3a, C5a) を ELISA (BD Biosciences, San Diego, US) にて測定した。

3. 下甲介粘膜線維芽細胞培養

鼻粘膜線維芽培養細胞株は、通年性アレルギー性鼻炎かつスギ花粉症患者から樹立した。培養した線維芽細胞にリコンビナント CST1 (100ng/ml) を添加し、添加後 12 時間、24 時間後の fibronectin と type collagen の mRNA の発現量を比較した。

4. Picosiriusred 染色

鼻粘膜における線維化の状態を把握するため、Picosiriusred 染色を行った。染色に用いた組織は福井大学において手術時に採取されたアレルギー性鼻炎患者と非アレルギー患者の下甲介粘膜を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は福井大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。鼻粘膜細胞の採取は、福井大学規程に則り、患者もしくはボランティアから文書での研究材料使用承諾書を取り、行った。

C . 研究結果

1. CST1 の鼻粘膜上皮細胞における誘導

鼻粘膜上皮細胞において、非刺激の定常状態では CST1 の発現はごく低い発現レベルであった。しかし、IL-4、IL-13、tryptase により CST1 の発現が増加した。さらに tryptase は IL-4 と IL-13 による CST1 誘導をさらに増強させた。

2. 血清 C3a, C5a

スギ花粉飛散時期に採取した血清中に含まれる C3a と C5a の濃度を ELISA にて測定した。その結果スギ花粉症患者では、非アレルギー者と比べ C3a、C5a ともに有意に増加していた。一方、スギ感作陽性未発症者は非アレルギー者と比較しても有意な増加はなかった。

3. 鼻線維芽細胞における CST1 のコラーゲン産生への影響

培養鼻線維芽細胞にリコンビナント CST1 を添加すると、添加後に fibronectin と type collagen の mRNA が増強した。

4. Picosiriusred 染色

手術で採取した重症アレルギー性鼻炎患者と非アレルギー性鼻炎患者における粘膜下の線維化を検討した。その結果重症アレルギー性鼻炎患者では、基底膜、間質における線維化が顕著に認められた。H-E 染色と比較すると、重症アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜には、好酸球をはじめとする多数の炎症細胞の浸潤が認められた。

胞の浸潤が認められた。

D . 考察

本研究では CST1 を感作から発症に関連する候補遺伝子として鼻粘膜上皮細胞における誘導機構と機能解析について検討した。CST1 は Cystatin family に属する protease inhibitor である。CST1 の発現は唾液腺や涙腺、膀胱に恒常的に認められ、細菌などの外因性の protease に対する拮抗作用により生体の防御機構を担っている。本研究において、IL-4 と IL-13 といった Th2 サイトカインにより CST1 が誘導されることを見出した。これらの Th2 サイトカインはアレルギー性鼻炎において、肥満細胞や好塩基球、好酸球で産生され、アレルギー炎症を惹起・増強させる。この中心を担うのは肥満細胞である。肥満細胞が抗原特異的 IgE と FcεR とが架橋すると活性化され、ヒスタミンや tryptase を放出する。tryptase は局所の炎症をさらに増加する。CST1 の誘導に IL-4 と IL-13、そして tryptase が関与していることは、鼻粘膜上皮細胞における局所のアレルギー反応を鋭敏に反映していると考えられる。C3a と C5a は肥満細胞や好塩基球に作用し、IL-4 と IL-13 の産生を誘導する。血清 C3a と C5a が上昇することにより、CST1 の発現を増強しているかもしれない。

Cystatin は外因性の protease のみならず、内因性の protease にも作用することで、創傷治癒、免疫反応などに関与していることが知られている。アレルギー性鼻炎と気管支喘息では、粘膜におけるコラーゲン産生の増強、基底膜肥厚、腺組織の増加といった“リモデリング”が認められる。これらの変化は慢性のアレルギー炎症の結果である。本研究で CST1 が気道リモデリングに関与しているかを線維芽細胞で検討した。その結果 CST1 は線維芽細胞におけるコラーゲン産生を増強することを見出した。CST1 がどの内因性 protease に作用するか、あるいは腺組織の増加にどのように関連するかまだ解明されていないが、CST1 がアレルギー性鼻炎の重症化に関連していることが推測された。肥満細胞も、アレルギー炎症のみならず、創傷治癒、免疫において重要な役割を持っている。CST1 は肥満細胞を中心として誘導され、抗原 (=protease) に対し拮抗的に作用すること、気道粘膜のリモデリングに関連することから、鼻粘膜の肥満細胞による一連の炎症反応を鋭敏に反映していると考えられる。

E . 結論

アレルギー性鼻炎の感作から発症に関連する候補遺伝子として CST-1 の機能解析を行った。CST1 は鼻粘膜における肥満細胞による炎症反応を反映し、リモデリングに関連する役割があることが示唆された。

F . 健康危険情報

本研究における健康有害状況は認めなかった。

G . 研究発表

1 . 論文発表

意元義政、藤枝重治

スギ花粉症の感作・発症と Cystatin SN の役割：
耳鼻免疫アレルギー . 32:211-215.2014

Kojima A, Imoto Y, Osawa Y, Fujieda S :
Predictor of rehabilitation outcome for
dysphagia. Auris Nasus Larynx. 41(3):294-8,
2014

2 . 学会発表

意元義政、徳永貴広、山田武千代、藤枝重治: スギ
花粉症発症の感作・発症と Cystatin SN の役割.第
32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会,2014.2

意元義政、山田武千代、藤枝重治: 喉頭アレルギー
患者における呼気 NO の検討 . 第 26 回喉頭科学会
総会 2014.3

意元義政、徳永貴広、山田武千代、藤枝重治: スギ
花粉症の感作・発症に関する遺伝子の機能解析,
第 26 回日本アレルギー学会春季学術大会 2014.5

意元義政、徳永貴広、山田武千代、藤枝重治: アレ
ルギー性鼻炎の感作・発症に関する因子の検討,
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2014.5

Yoshimasa Imoto, Tetsuji Takabayashi, Shigeharu
Fujieda: The upregulation of Cystatin SN in nasal
epithelial cells among patients with allergic rhinitis.
25th Congress of the European Rhinologic
Society,2014.6

意元義政、徳永貴広、藤枝重治: 疾患における鼻腔
一酸化窒素(NO)の検討.第 53 回日本鼻科学会総
会,2014.9

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

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

委託業務成果報告(分担)

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

スギ花粉症に対する舌下免疫療法の経年的効果に関する研究

研究分担者 大久保公裕 日本医科大学大学院医学研究科頭頸部感覚器科学分野 教授

研究要旨

舌下免疫療法(SLIT)は欧州で1984年に開始され以来、二重盲検比較試験では高い有効性を示している。アナフィラキシーの報告は現在まで11症例にされているが、複数抗原やラテックスでのものなど特殊性もあり、二重盲検比較試験では存在せず、評価されていない。喘息もある程度の確率で生じうるが、重責発作などは小児を含めてもないとされる。我々は1999年に大学倫理委員会の承認を受けて、SLITの臨床研究を開始した。SLITは、副作用の発生が極めて少なく、さらに有用性が期待されることが証明され、2014年から保険適応での治療が始まった。この研究では2010年から2012年まで通して行われたSLITの二重盲検比較試験における抗体産生に関する検討を行った。実際にそのSLIT二重盲検比較試験の結果はプラセボと比較して、実薬では1年目には約25%の症状改善効果を示し、2年目ではこの抑制効果は35%にまで増加し、経年的な効果の増加が認められた。併用薬剤の使用状況やQOLに関しても同様で実薬で薬剤減少、QOLの軽快が有意に認められ、スギ花粉症に対するSLITの効果が実証された。この時にスギ特異的IgE、スギ特異的IgG4、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE、スギ特異的IgE/総IgEの経年的評価を実薬とプラセボで行った。実薬では早期よりスギ特異的IgEの増加、その後にスギ特異的IgG4が認められ、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgEも1年目のシーズン後期にプラセボより増加する傾向が認められた。このような抗体産生に関するSLITの影響は効果とも関連する抗体産生の変動と考えられ、アレルギー治療に関するバイオマーカーの状況など今後に向けて進めてゆくべき検討課題と考えられる。

A. 研究目的

アレルギー免疫療法は現在、皮下免疫療法と舌下免疫療法が施行されるようになった。皮下免疫療法ではアナフィラキシーショックのような重大な副作用が存在するため、根本的治療法であっても広がりがない治療法となっている。舌下免疫療法として抗原エキスの投与経路を注射から舌下に変更すれば、副反応の発生頻度は極めて少なくなることが知られており、安全は方法としても期待が大きい。我々は既にプラセボ対照二重盲検比較試験において、2005年の大量飛散時でも単年度の舌下免疫療法がプラセボより有意にQOLを低下させることを明らかにした(Allergology International 2005)。皮下注射でも同様であるが、効果発現機序の全貌と効果発現に関するバイオマーカーについてはまだ完全に明らかにはなっていない。そこで我々は531症例という大きな集団を対象とした二重盲検比較試験を行い実薬群とプラセボ群の抗体測定を行い、スギ特

異的IgE、スギ特異的IgG4、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE、スギ特異的IgE/総IgEの経年的評価を行った。

B. 方法

投与エキスはトリイ薬品製の皮下注射用の標準化スギ花粉エキスを使用し、その舌下免疫療法は複数年の場合には初回投与より2週間は増量期、その後維持量の2000JAUの1mlで連日1回投与とした。初回の舌下投与は2010年より開始し、2011年、2012年の花粉飛散季節を症状観察期間として、2012年花粉飛散季節終了後まで継続した。効果判定の症状は症状日記、JRQLQを用いて総鼻薬物症状、総鼻症状、総眼薬物症状、総眼症状、健康関連QOL、総括的状況を算出した。症例は関東在住の3年以上スギ花粉症の症状があり、RAST2以上の経年的スギ花粉症患者の531名であった。

C. 結果

2011年は大量飛散で、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、総鼻症状の季節中のそれぞれのスコアはプラセボに比べ実薬群では優位に低く推移した。どの症状も本格飛散開始時期からプラセボでは急に悪化した。舌下免疫療法群では有意に抑制された。QOLも実薬群で有意差にその悪化が軽い事が認められた。

2012年は少量飛散でくしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻眼の総症状は実薬で約35%プラセボより有意に低く推移した。健康関連QOL、総括的状況も同様に有意に低かった。

これらの症例に対し、総IgE、スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4の測定を開始前、2011年季節前、季節中、季節後、2012年季節前、季節中、季節後の7回測定し、スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE、スギ特異的IgE/総IgEの経年的評価を実薬とプラセボで行った。実薬では早期、2011年季節前からスギ特異的IgEの増加が持続的に認められた。またその変動は季節中に増加し、自然暴露での増加が考えられた。しかし自然暴露での抗体産生の加速は2年目では減少した。スギ特異的IgG4では花粉飛散季節終了後に向かい徐々に増加する傾向が認められ、ここでも自然暴露による抗原特異的IgG4が確認された。一方、プラセボ群ではスギ特異的IgEの季節変動は認められるものの、実薬より低値であったが、季節でのIgE抗体産生加速は大きかった。スギ特異的IgG4のプラセボでの自然暴露影響の季節変動はごく僅かであった。スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE比率でも1年目のシーズン後期にプラセボより増加する傾向が認められた。

D. 考察

舌下免疫療法SLITは2014年にスギ花粉症に対し製造承認、保険適応が認められた治療法である。現在、ダニ通年性アレルギー性鼻炎に対しても製造承認申請が行われており、国際的にも国内でも多くの評価に値する論文が報告されて一般的治療になってきたアレルギー性鼻炎に対する新規治療法である。

我々もいくつかの論文を発表してきた。その中で制御性T細胞のバイオマーカーとしての可能性や効果発現メカニズムである事も発表してきた(J Allergy Clin Immunol 124: 842-845.

2009.)。しかし一般的に測定できる方法論ではなく、その測定は研究的側面が高い。今回我々は531症例という大きな集団での二重盲検比較試験で、総IgE、スギ特異的IgE、スギ特異的IgG4の測定を開始前、2011年季節前、季節中、季節後、2012年季節前、季節中、季節後の7回測定し、その結果を考察した。継時的変化、季節的変動などを考えSLIT効果発現メカニズムを考察した。スギ特異的IgEは早期から増加し、それは持続的に認められた。季節変動もあり、自然暴露での増加が考えられた。2年目での加速の減少は2年目の効果の方が良かったことを考えると効果発現に関係するものと考えられた。スギ特異的IgG4の増加はSLIT効果発現に最も深く関係する事が今までにも示唆されているが、その増加は顕著で、自然暴露による増加も確認された。プラセボでの自然暴露影響の季節変動が僅かである事を考えるとSLITは自然暴露の抗体産生にも変調を生じさせている可能性が高い。これらをまとめたスギ特異的IgG4/スギ特異的IgE比率の増加は直接、効果発現機序にも関連するものと考えられる。

E. 結論

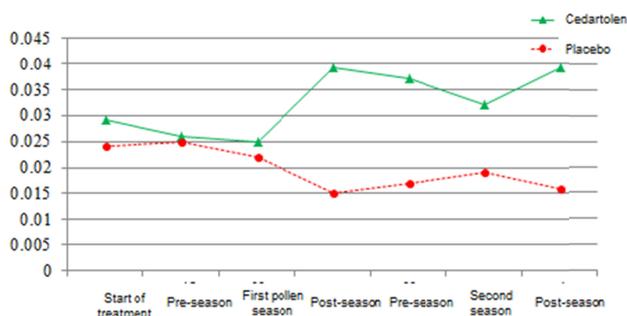
舌下免疫療法は、副作用の発生が極めて少なく、さらに有用性が期待される新規の治療法である。しかし今まで効果発現機序に関する抗体産生から見た報告は一定の見解が少ない。我々がスギ花粉症という抗体産生の季節的変動をみるアレルギーで一定の抗体産生の変動をとらえる事が出来た。この中でスギ特異的IgG4の増加はもちろんであるが、スギ特異的IgG4/スギ特異的IgE比率の増加を見る事がSLITによって生じている免疫変化を表す良い指標である事が示唆された。

F. 研究発表 論文

1. Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatubara M(2015) Safety and efficacy of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children 2 to <15 years of age with perennial allergic rhinitis: A multisentre, open-label trial. Allergol Int 64(1)Jan: 60-65.
2. Okubo K, Okamasa A, Honma G,

- Komatubara M(2014) Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a mutisentre, randomized, double-blind, placebo-contorlled trial. Allergol Int 63(4)Dec: 543-551.
3. Hosoya K, Masuno S, Hashiguchi K, Okubo K(2014) Placebo-controlled study with OHIO chamber of prophylactic puranlukast for children with Japanese cedar pollinosis: TOPIC-J III study. J Drug Assessment 3: 51-59.
 4. Okubo K, Kuroono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H(2014) Japanese Society of Allergology: Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014. Allergology Int 63: 357-375.
 5. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K (2014) Expression and roles of periostine in otolarngological disease. Allergology Int 63(2): 171-180.
- G.知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）なし

Cedar pollen-specific IgG4 / specific IgE



スギ花粉は予防できるか？

-抗原舌下投与の感作陽性未発症者への効果についての検討-

研究分担者：太田伸男 山形大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者：鈴木祐輔 山形市立病院済生館耳鼻いんこう科
倉上和也 公立置賜総合病院耳鼻咽喉科

研究要旨

今回我々はスギ花粉に感作されスギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性であるが、症状をまだ発症していない症例を対象にスギ花粉舌下免疫療法を行い、その予防効果やメカニズムについて検討を行った。無作為に実薬群とプラセボ群に分け検討を行った。その結果、1シーズンの投与では新規スギ花粉発症患者数は実薬群、プラセボ群で差異は認められなかった。しかし、プラセボ群ではスギ花粉特異的 IgE 抗体に変動を認めなかったが、実薬群では経過中に抗体価の有意な上昇が認められた。また、花粉飛散前後で Cry J 刺激時の CD4 陽性 T 細胞、B 細胞、単球の IL-10 産生能に変化が認められた。以上から、IgE 抗体価、IL-10 産生能が舌下免疫療法の作用機序の一端を担っている可能性が示唆され、より長期的な検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

スギ花粉症患者数は増加傾向にあり、花粉飛散期には鼻や眼の症状だけではなく睡眠、勉強、仕事など労働生産性や QOL も障害されることが明らかになっている。一旦発症すると自然寛解は中高年になるまでは期待できず、有効な予防法は確立されていない。

一方、スギ花粉症に対する舌下免疫療法治療薬が平成 26 年 10 月から開始され、その治療効果が期待されている。スギ花粉症を発症している患者が適応であり、未発症者に対する舌下免疫療法の効果についてはまだ検討がなされていない。舌下免疫療法による発症予防が確認されれば、今後のスギ花粉症患者の増加の歯止めになることが期待出来る。

今回我々はスギ花粉に感作されスギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性であるが、症状をまだ発症していない症例を対象にスギ花粉舌下免疫療法を行い、その予防効果やメカニズムについて検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象：スギ花粉特異的 IgE 抗体値が 2 + 以上、かつスギ花粉抗原誘発試験が陰性で、発症していない成人症例 33 例。男性 12 例女性 21 例である。無作為に実薬群 15 症例とプラセボ群 18 症例に分け検討を行った。両群で、男女比、年齢や治療前の各種特異的 IgE 抗体価に有意な差は認めなかった。舌下免疫抗原投与開始前、スギ花粉飛散開始前、飛散ピーク時、飛散終了時に血液中のスギ花粉特異的 IgE、ダニ特異的 IgE、ハウスダスト特異的 IgE、総 IgE を測定しその効果につき検討を行った。また、各種リンパ球に対し CryJ による刺激を加えることにより、スギ花粉飛散前・飛散後の IL-10 産生能の変化についてフローサイトメトリーを用いて検討を行った。

倫理面への配慮：本試験は臨床研究に関する倫理指針、及びヘルシンキ宣言を遵守して実施する。本研究開始前に患者に対し副作用も含め十分に説明を行い、同意を得た。本研究離脱希望時はいつでも可能であることについても言及した。各施設の倫理委員会にて承認

を得、参加者から文書で同意を得た。

C. 研究結果

スギ花粉の飛散：2014年度の山形市におけるスギ花粉総飛散の平均は2034個/cm²で、例年よりやや少なかった。

新規発症：本研究の経過中、実薬群で3症例、プラセボ群で1症例が新たにスギ花粉症を発症したが群間に有意差は認めなかった（ $P = 0.23$ ）。

スギ花粉特異的IgE抗体価：プラセボ群では経過中有意な変化を認めなかった。しかし、実薬群においては飛散開始前の値に比べ飛散中の抗体価は有意な上昇を認めた（ $P = 0.04$ ）（図1）。

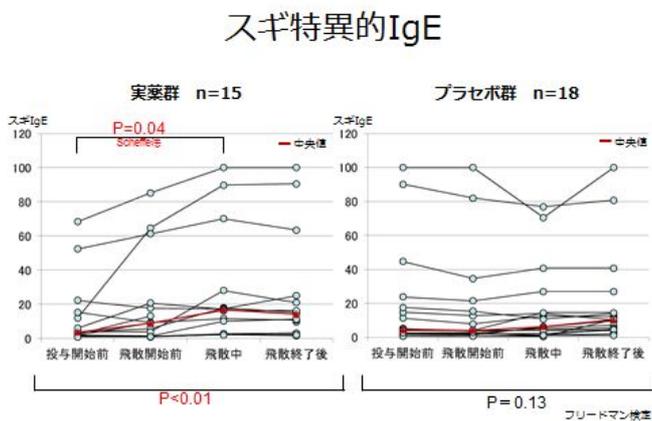


図1

ダニ特異的IgE抗体価、ハウスダスト特異的IgE抗体価、総IgE抗体価は実薬群、プラセボ群ともに経過中有意な変動を認めなかった。

IL-10 産生能：プラセボ群では花粉飛散前後でCD4陽性T細胞数の有意な変化を認めなかった。しかし実薬群ではCry J刺激時のIL-10産生能の有意な低下を認めた（ $P = 0.04$ ）（図2）。実薬群・プラセボ群ともに花粉飛散前後でCD8陽性T細胞の有意な変化を認めなかったが、B細胞では実薬群においてIL-10産生能の有意な低下を認めた（ $P = 0.01$ ）。また、単球においては実薬群・プラセボ群ともにIL-10産生能の有意な低下を認めた（ $P < 0.03$ ）（図3）。

発症者と未発症者の違いについて検討したが、投薬開始前のスギ特異的IgE抗体価、経過中のスギ特異的IgE抗体価の変動、各種リンパ球のIL-10産生能のいずれについても有意な差異が認められなかった。

IL-10 in CD4 Tcells

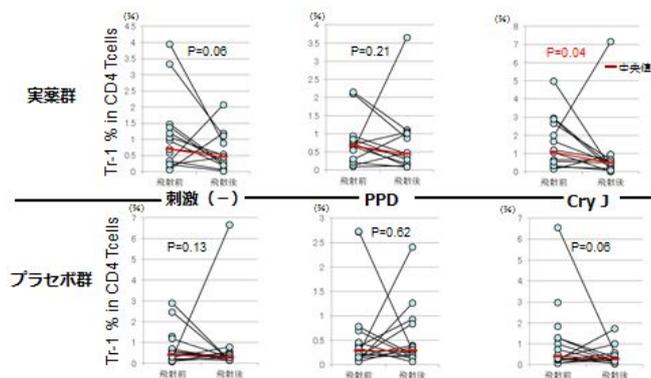


図2 ウイルコクソン符号付順位相検定

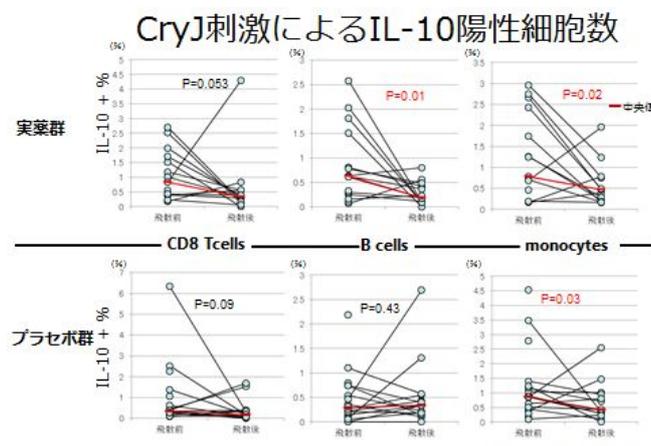


図3 ウイルコクソン符号付順位相検定

D. 考察

花粉抗原に暴露されることによりCD4陽性T細胞に抗原提示が行われ、B細胞がIgE抗体を産生し感作が成立する。しかし、感作されていても実際に症状がおこる発症率は40-50%である。本検討ではIgE抗体が産生され感作が成立しているがまだ発症していない症例を対象に、スギ花粉舌下免疫療法が発症を予防しうるかどうかを検討した。

舌下免疫療法により抗原特異的IgE抗体が抗体価は一時的に上昇するとされている。本研究でもプラセボ群と比べ、経過中の有意なスギ花粉特異的IgE抗体価の上昇を認めた。このことから、IgE抗体価の上昇が舌下免疫療法の作用機序の一端を担っている可能性があると考えられる。花粉症患者（発症者）への舌下免疫療法では、その後経過とともに特異的IgE抗体価が上昇しなくなるとされており、本研究における未発症者への舌下免疫療法による特異的IgE抗体価の上昇が一過性のものなのか、持続するものなのかは今後も経過を追

う必要があると考えられる。

舌下免疫療法では新規アレルゲンに対する感作予防効果についての報告もあるが、本研究ではダニ/ハウスダスト/総IgE抗体価の変動は認められなかった。今回の検討は1シーズンのみであり効果が不十分であることも考えられるため、今後も継続した検討が必要である。

舌下免疫療法の作用機序はIL-10 およびIL-10を産生するTr-1が誘導され、好酸球や肥満細胞の浸潤や活性化を抑制するとされている。今回の検討では、未発症者においてはCD4陽性T細胞のCry J刺激時のIL-10産生能は低下した。また、CD4陽性T細胞の他にもB細胞や単球におけるIL-10産生能にも変化が認められ、舌下免疫療法の何らかの機序に關与している可能性が示唆された。

本検討の経過中に新たにスギ花粉症を発症した症例も認められたが、実薬群とプラセボ群で有意な差は認めなかった。1シーズンでのみの投与では予防としての効果が不十分である可能性もあるため、より長期間投与の検討も必要と考えられる。

E. 結論

スギ花粉に対し感作が陽性であるが未発症である症例に対し舌下免疫療法を行った。経過中、スギ花粉抗原特異的IgE抗体価の上昇を認め、舌下免疫療法の作用機序の一端を担っている可能性が示唆された。また、CD4陽性T細胞の他にもB細胞や単球においてもIL-10産生能の変化を認め、何らかの機序に關与している可能性も示唆された。実際の予防効果についてはプラセボ群と差異は認めず、より長期的な検討が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S.: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 41:1-5, 2014
- 2) Ohta N, Ishida A, Kurakami K, Suzuki Y, Kakehata S, Ono J, Ikeda H, Okubo K, Izuhara K: The Expressions and Roles of Periostin in

Otolaryngological Diseases. *Allergology Int.* 63(2):171-180, 2014

3) 太田伸男, 鈴木祐輔, 倉上和也, 千田邦明, 古川孝俊, 欠畑誠治: イネ科花粉症患者の睡眠障害および労働生産性に対する第2世代抗ヒスタミン薬の治療効果 *Progress in Medicine* 34(4):785-791, 2014

4) 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の実際と対応 その他 他のアレルギー疾患を合併している患者への注意点 気管支喘息、アレルギー性結膜炎、口腔アレルギー症候群、アトピー性皮膚炎. *日本鼻科学会会誌* 52(4):475-479, 2014

5) 鈴木祐輔, 太田伸男: 一歩進んだ鼻アレルギー治療 第二世代抗ヒスタミン剤 アレルギーの臨床 33(12):1096-1100, 2014.

6) 太田伸男: アレルギー性鼻炎に対する治療戦略と治療薬の使い分け *花粉症 薬局* 65:375-379, 2014.

7) 黒野祐一, 鴻信義, 太田伸男: スギヒノキ花粉症に対する効果的な薬物治療 *内科* 113:K1-k6, 2014

8) 太田伸男: 耳鼻咽喉科免疫疾患 基礎と臨床のクロストーク *都耳鼻会報* 144(1):43-47, 2014

9) 太田伸男: 鼻の疑問に答える 鼻乾燥感、痂皮形成の診療は? *JOHNS* 30(7):720-726, 2014

10) 太田伸男: アレルギー用薬を処方する際のポイント 季節性アレルギーへの薬物治療 *耳鼻咽喉頭頸部外科* 86(3):232-236, 2014

11) 太田伸男: アレルギー性鼻炎・花粉症 アレルギー専門医セミナー 149:25-29, 2014

2. 学会発表

- 1) 太田伸男: ランチョンセミナー アレルギー性鼻炎の治療 アレルギー炎症と鼻噴霧用ステロイド薬. 第32回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 徳島; 2014年2月
- 2) 太田伸男: シンポジウム 非定型性鼻炎 その本態は? 血管運動性鼻炎の病態 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014年5月
- 3) 太田伸男: 花粉症・アレルギー性鼻炎 日本アレルギー学会専門医講習会, 東京; 2014年8月

- 4) 太田伸男：ランチョンセミナー 上下気道の局所ステロイド薬の役割 耳鼻科の立場から。第53回日本鼻科学会, 大阪;2014年9月
- 5) 太田伸男：ランチョンセミナー 花粉症の睡眠障害と労働生産性 第27回日本口腔咽喉科学会, 札幌;2014年9月
- 6) 太田伸男：パネルディスカッション 気道粘膜の炎症病態における上気道と下気道の相互作用 上気道好酸球性炎症の下気道病変に及ぼす影響 その病態とマネジメント 第66回日本気管食道科学会, 高知;2014年11月
- 7) 太田伸男：Total Allergist をめざして花粉症診療 Q&A 鼻炎 第1回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会, 横浜;2014年12月

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

委託業務成果報告(分担)

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

研究分担者 石井保之(独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センターワクチンデザイン研究チーム)

研究要旨

ナチュラルキラーT(NKT)細胞の外因性リガンドとして知られる海綿由来の糖脂質から有機合成によって創生された α -galactosylceramide (α -GalCer)は、GMP規格のものが国内外での癌患者に対する臨床試験で、直接静脈投与あるいはパルスした樹状細胞投与の形で使用され、高い安全性が確認済である。 α -GalCerは溶解性が不良だが、本研究助成でリポソームに封入してアレルギー性鼻炎モデルマウスへの舌下投与はアレルギー性舌下免疫療法の有効な粘膜アジュバントとして抗アレルギー効果が期待できる。標識リポソームを作成して口腔底粘膜の通過性、頸部リンパ節での反応をマウスで確認し、GMP準拠のリポソームとして治験への展開を目指す。癌患者対象の臨床試験で用いられた1日5 μ gの静脈投与量を基準とした用量設定から、phase1試験を実施する。

A. 研究目的

舌下免疫療法の効果の増強と治療期間の短縮、患者負担の軽減を目的とした粘膜アジュバントとして、NKT細胞のリガンドを含むリポソームの口腔底投与を治験の開始を目標とした検討を進める。

B. 研究方法

米国FDAのIND下で実施中の臨床試験で使用している治験薬の処方に基づき、 α -GalCerの各種リポソーム製剤を作成し、マウス舌下投与マウスモデルでスクリーニングする。

(倫理面への配慮)

α -GalCerとリポソーム製剤ともに、臨床試験実績がある化合物を使用する。

C. 研究結果

マウス舌下投与モデルの血中IFN- γ 産生誘導能を指標にスクリーニングした結果、最も増強効果が高いリポソーム製剤の処方を見出すことができた。

D. 考察

スクリーニングで見出されたりポソーム製剤の処方は、現在米国の臨床試験で使用中的

治験薬の処方と極めて類似していることが明らかとなった。

E. 結論

新規舌下免疫療法の第I相臨床試験のアジュバントとして米国臨床試験の治験薬を使用できると判断した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai T, Inamine A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant NKT cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of IL-21 and IFN- γ *Clin Exp Immunol.* (2014) 78(1):65-74.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特許第4889485号(平成23年12月23非)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究」

機関名 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授 岡本 美孝

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用;アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して.	岡本美孝	福岡 (第115回日本耳鼻咽喉科学会)	2014年5月	国内
アレルギー性鼻炎の感作・発症に関する因子の検討	意元義政、徳永貴広、山田武千代、藤枝重治	福岡 (第115回日本耳鼻咽喉科学会)	2014年5月	国内
アレルギー性鼻炎の機序に基づいた新たな治療戦略.	岡本美孝	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
スギ花粉症に対する舌下免疫療法.	岡本美孝	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
小児の one airway, one disease-up to date-耳鼻咽喉科から	岡本美孝	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
花粉症発症に対するアレルギー舌下免疫療法による2次介入の有効性の検討	米倉修二, 櫻井大樹, 櫻井利興, 飯沼智久, 山本陸三朗, 花澤豊行, 岡本美孝	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
スギ花粉症の感作・発症に関する遺伝子の機能解析	意元義政、徳永貴広、山田武千代、藤枝重治	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
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.(ポスター)	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	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
舌下免疫療法の展開	大久保公裕	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内
シンポジウム 非定型性鼻炎 その本態は? 血管運	太田伸男	京都 (第26回日本アレルギー学会)	2014年5月	国内

動性鼻炎の病態		学会)		
Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award.	Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T.	Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014)	2014 年 6 月	国外
Prophylactic treatment with sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Best poster award.	Okamoto Y, Yonekura S, Sakurai D, Iinuma T.	Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014)	2014 年 6 月	国外
Prevalence of allergic rhinitis to house dust mite at 1 year of age in a Chiba city birth cohort (interim analysis)、ポスター発表	Fumiya Yamaide, Naoki Shimojo, Syuji Yonekura, Hiroko Suzuki, Takeshi Yamamoto, Yuzaburo Inoue, Takayasu Arima, Hiroyuki Kojima, Yoshitaka Okamoto, Yoichi Kohno	Copenhagen (European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014)	2014 年 6 月	国外
Subjective versus objective tools to evaluate the success of immunotherapy.	Okamoto Y.	Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society)	2014 年 6 月	国外
A study of late-phase reaction in allergic rhinitis using environmental challenge chamber	Yonekura S, Iinuma T, Sakurai D, Okamoto Y	Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society)	2014 年 6 月	国外
Functional analysis of basophil and specific IgE for cedar pollen in asymptomatic patients.	Sakurai D, Yonekura S, Iinuma T, Okamoto T.	Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society)	2014 年 6 月	国外
The upregulation of Cystatin SN in nasal epithelial cells among patients with allergic rhinitis	Imoto Y, Takabayashi T, Fujieda S	Amsterdam (25th Congress of the European Rhinologic Society)	2014 年 6 月	国外

アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法、口頭	櫻井大樹	千葉 (日本耳鼻咽喉科学会千葉地方部会)	2014年7月	国外
アレルギー性鼻炎における好塩基球と特異的IgEの検討.	新井智之、山本陞三朗、米倉修二、櫻井大樹、花澤豊行、岡本美孝.	大坂 (第32回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会)	2014年8月	国外
花粉症・アレルギー性鼻炎	太田伸男	東京 (日本アレルギー学会専門医講習会)	2014年8月	国外
Sublingual Immunotherapy for JC pollinosis	Okubo K	10 th research symposium of human host defence	2014年9月	国外
アレルギー性鼻炎における好塩基球とIgEの反応性の検討.	新井智之、山本陞三朗、米倉修二、櫻井大樹、花澤豊行、岡本美孝.	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
アレルギー性鼻炎遅発相の病態に関する検討	大熊 雄介, 飯沼 智久, 山本陞三郎, 米倉修二, 櫻井 大樹, 花澤豊行, 岡本 美孝	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
アレルギー性鼻炎における好塩基球とIgEの反応性の検討	新井 智之, 山本陞三郎, 飯沼 智久, 米倉修二, 櫻井 大樹, 花澤豊行, 岡本 美孝	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
スギ花粉症の感作未発症と発症者における pathogenic Th2細胞の検討	飯沼 智久, 米倉 修二, 大木 雄示, 大熊 雄介, 山崎 一樹, 櫻井大樹, 花澤 豊行, 岡本美孝	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
慢性副鼻腔炎患者の鼻内真菌培養と真菌特異的 IgE に関する検討	大木 雄示, 飯沼 智久, 米倉 修二, 櫻井大樹, 岡本 美孝	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
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。(口頭)	岡野光博	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
疾患における鼻腔一酸化窒素(NO)の検討	意元義政、徳永貴広、藤枝重治	大坂 (第53回日本鼻科学会総会・学術講演会)	2014年9月	国内
上下気道の局所ステロイド薬の役割 耳鼻科の立場から.	太田伸男	大坂 (第53回日本鼻科学会総	2014年9月	国内

		会・学術講演会)		
アレルギーに対する扁桃T細胞の反応と扁桃の気道アレルギーへの関与についての検討	船越 うらら, 仲野 敦子, 有本 友季子, 山崎 一樹, 茶園 英明, 花澤 豊行, 岡本 美孝	札幌 (第27回日本口腔・咽頭科学会総会 学術講演会)	2014年9月	国内
花粉症の睡眠障害と労働生産性	太田伸男	札幌 (第27回日本口腔・咽頭科学会総会 学術講演会)	2014年9月	国内
アレルギー性鼻炎の検査と治療.	岡本美孝	横浜 (第28回耳鼻咽喉科専門医講習会)	2014年11月	国内
免疫療法における主観的と客観的評価法の検討.	岡本美孝	京都 (第43回日本免疫学会学術集会)	2014年12月	国内
舌下免疫療法の実際.	岡本美孝	横浜 (日本アレルギー学会第1回総合アレルギー講習会)	2014年12月	国内
花粉症とプロバイオティクス.(口頭)	岡野光博	横浜 (日本アレルギー学会第1回総合アレルギー講習会)	2014年12月	国内
Total Allergistをめざして花粉症診療Q&A 鼻炎	太田伸男	横浜 (日本アレルギー学会第1回総合アレルギー講習会)	2014年12月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. Immunity.	Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T.	Immunity	in press.	国外

Activation of invariant natural killer T cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of interleukin-21 and interferon- γ .	Sakurai T, Inamine, A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y.	Clinical & Experimental Immunology	2014 178:55-74	国外
Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis.	Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K.	The Journal of Laryngology and Otology	2014 128:255-262	国外
Local expression of IL-17A is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis.	Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Noda Y, Higaki T, Miyatake T, Kanai K, Haruna T, Kariya S, Nishizaki K.	Allergy and Rhinology	2014 5:e22-e27	国外
Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen.	Yamanaka K, Shah AH, Sakaida H, Yamagiwa A, Masuda S, Mizutani H, Takeuchi K.	Allergology International	2015 64:54-59.	国内
Measurement of Japanese Cedar Pollen-Specific IgE in Nasal Secretions.	Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K.	Allergology International	2014 63:467-473.	国外
ダニアレルゲンワクチン標準化に関する日本アレルギー学会タスクフォース報告	高井敏朗, 岡本美孝, 大久保公裕, 永田真, 阪口雅弘, 福富友馬, 齋藤明美, 安枝浩, 増山敬祐	アレルギー	2014 63:1229-1240	国内
Interleukin-25 and mucosal T cells in noneosinophilic and eosinophilic chronic rhinosinusitis.	Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine-Sasaki A, Ohki Y, Sakurai T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hirahara K, Nakayama T.	Ann Allergy Asthma Immunol	<i>in press</i>	国外
Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients	Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto	International Archives of Allergy and Immunology	<i>in press</i>	国外

with Japanese cedar pollinosis	M, Otsuka T, Murata T, Nakao Y, Kanazawa C, Nagakura H, Okawa T, Nakano K, Hisamitsu M, Kaneko S, Konno A.			
Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan	Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Shigetoshi Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S.	Auris Nasus Larynx	2014 41:1-5	国外