

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：15201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15618

研究課題名(和文)スギ花粉症治療米を用いた新たな舌下免疫療法の展開

研究課題名(英文)Development of sublingual immunotherapy with Transgenic rice seeds in patients with cedar pollinosis

研究代表者

川内 秀之(hideyuki, kawauchi)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：50161279

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文):マウススギ花粉症モデルを作成し、Cryj1やCryj2のT細胞エピトープの全領域を遺伝子導入したスギ花粉治療米を用いて、粘膜を介した免疫療法(経口的自然摂取/舌下投与)による鼻症状の抑制効果につき検討した。誘導相と反応相のいずれの投与においても、鼻症状の抑制効果が認められた。特異的IgE抗体の低下や鼻粘膜への好酸球浸潤の低下を認めた。舌下免疫療法を行ったマウスの頸部リンパ節リンパ球のTh2型サイトカイン(IL-5, IL-13)産生の低下とIFN- γ の産生の亢進を認めた。花粉症治療米の蛋白顆粒のみを精製した成分を用いることにより、鼻症状の抑制に必要な有効投与量を低下させることができた。

研究成果の概要(英文):we examined whether mucosal route of immunizations with Transgenic rice (Tg-rice) containing hyporeactive whole T-cell epitopes of Cryj1 and Cryj2, can actually attenuate nasal symptoms in a murine model of cedar pollinosis. As results, sublingual administration or natural feeding of Tg-rice was able to attenuates nasal symptoms at the induction and eliciting phase as well. Furthermore eosinophil infiltration was less in those mice, and antigen-specific Th2 responses(IL-5, IL-13 production) of cervical lymph node lymphocytes was significantly downregulated with regulatory T cell induction. Purified protein body fraction more efficiently attenuated nasal symptoms with less amount rather than transgenic rice itself.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：アレルギー性鼻炎 スギ花粉症 舌下免疫療法 経口免疫療法 調節性T細胞 スギ花粉症治療米 protein body 免疫学的寛容

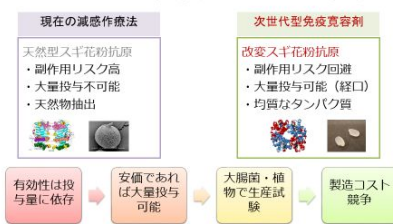
1. 研究開始当初の背景

過去 10 年間にわたり、スギ花粉の主要アレルゲンである Cryj1 と Cryj2 の T 細胞エピトープの 3 個のペプチドを遺伝子導入したスギ花粉症緩和米を用いて、経口投与あるいは舌下投与することにより、マウススギ花粉症モデルの鼻症状が抑制されるかどうかを検討してきた。

2. 研究の目的

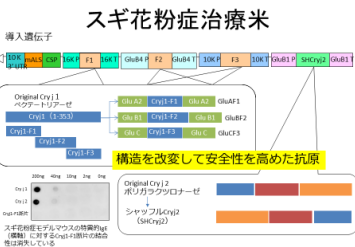
今回は、マウススギ花粉症モデルを作成し、Cryj1 や Cryj2 の T 細胞エピトープの全領域を遺伝子導入したスギ花粉治療米を用いて、粘膜を介した免疫療法による鼻症状の抑制効果につき検討した。

次世代型免疫療法ワクチンの開発

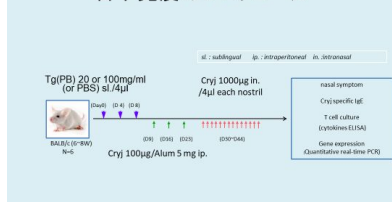


3. 研究の方法

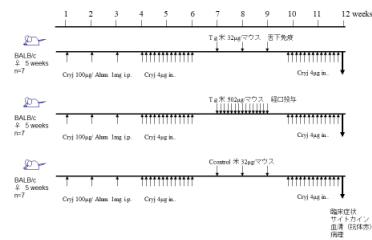
マウススギ花粉症モデルを作成し、スギ花粉の主要アレルゲンである Cryj1 や Cryj2 の T 細胞エピトープの全領域を遺伝子導入され、さらにはスギ花粉特異的な IgE 抗体に結合することのないスギ花粉治療米を用いて、経口的自然摂取あるいは舌下投与による鼻症状の抑制効果とその機序について、誘導相と反応相に分けて投与し、免疫学的に詳細な検討を行った。



舌下免疫のプロトコール

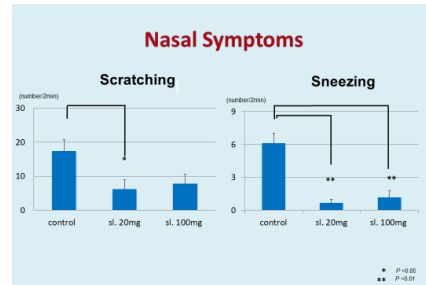


Tg米実験スケジュール

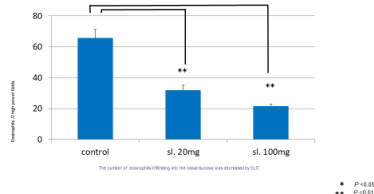


4. 研究成果

誘導相と反応相のいずれの投与においても鼻症状の抑制効果が有意に認められた。誘導相での投与では、鼻症状の抑制効果が認められた免疫療法群において、対照群に比較して、ELISA法での血清中特異的 IgE 抗体の低下や鼻粘膜への好酸球浸潤の低下が定量的な検討により明らかにされた。

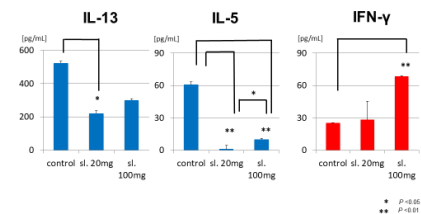


Number of Eosinophils infiltrating into the nasal mucosa



また舌下免疫療法を行ったマウスにおいて、対照群に比較して、頸部リンパ節リンパ球のアレルゲン特異的な Th2 型サイトカイン (IL-5, IL-13) 産生の低下と IFN- γ の産生の亢進を認めた。

Cryj-specific cytokine production of T cells from cervical lymph node cells



花粉症治療米の成分で遺伝子導入した T 細胞

エピトープを含む蛋白顆粒のみを精製した成分を用いることにより経口的自然摂取で、鼻症状の抑制に必要な有効投与量をさらに低下させることができた。また、用量依存的に血清中の特異的IgE抗体の減少や鼻粘膜への好酸球浸潤の低下も認められた。舌下投与でも同じ結果が得られた。今回の研究成果は、今後のスギ花粉症の予防的治療や発症後の治療における有効で副作用のない安全な治療薬の開発に繋がる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

1. Hideyuki Kawauchi, Takaya Yamada, Yinfei Qu, Noriaki Aoi, Fumio Takaiwa: Efficient mucosal route of immunotherapy with transgenic rice seeds. JIAO, 2018 *in press*
2. Hideyuki Kawauchi: Mucosal immunity of middle ear and nasopharynx. Vaccine 2018 *in press*
3. 高岩文雄、川内秀之、齋藤三郎: 粘膜免疫の臨床応用: 鼻咽腔、口腔、腸管の粘膜を利用した炎症性疾患の制御機構の理解」 経口型アレルギーワクチン “スギ花粉米” の有効性. 口腔・咽頭科 2017 30:85-89.
4. 川内秀之: スギ花粉症治療米 診断と治療 2017; 105(5):626-631.

[学会発表](計 4 件)

1. Hideyuki Kawauchi, Noriaki Aoi, Ichiro, Morikura, Takafumi Fuchiwaki, Takaya Yamada, Fumio Takaiwa. Mucosal route of Immunotherapy with Transgenic Rice Seeds Expressing Whole T Cell Epitopes of Cryj1 and Cryj2 –an experimental study in murine cedar pollinosis model- 27th European rhinologic society meeting (国際学会) 2018 London
2. 川内秀之, 山田高也, 青井典明, 高岩文雄. スギ花粉症治療米の蛋白顆粒を用いた経粘膜的投与によるスギ花粉症鼻症状の抑制-マウススギ花粉症モデルでの実験的検討- 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018

3. Hideyuki Kawauchi: Innate and acquired immunity in nasopharyngeal mucosa and its clinical impact. Rhinology World Congress 2017 (国際学会) 2017 Hong Kong
4. Hideyuki Kawauchi. Mucosal Route of Immunotherapy with Transgenic Rice Seeds Expressing Whole T Cell Epitopes of Cryj1 and Cryj2. 10th international symposium on recent advances in rhinosinusitis and nasal polyposis(招待講演)(国際学会) 2017 Manila

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川内 秀之 (KAWAUCHI, Hideyuki)
島根大学・医学部・教授
研究者番号: 50161279

(2) 研究分担者

森倉 一郎 (MORIKURA, Ichiro)
島根大学附属病院・講師
研究者番号: 00362939
飯笹 久 (IIZASA, Hisashi)
島根大学・医学部・准教授
研究者番号: 80306662
青井 典明 (AOI, Noriaki)
島根大学・医学部・准教授
研究者番号: 80452556

(3) 連携研究者

()
研究者番号:

(4) 研究協力者

()