

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09368

研究課題名(和文) スギ花粉舌下免疫療法がヒノキ花粉症に与える効果の免疫学的アプローチによる検証

研究課題名(英文) Study of the effect of sublingual immunotherapy with cedar pollen extract on cypress pollinosis

研究代表者

米倉 修二 (Yonekura, Syuji)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：20400939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：舌下免疫療法(SLIT)を施行していない薬物療法の症例と比較すると、スギ花粉飛散期およびヒノキ花粉飛散期において、いずれもSLITを施行した群の方が症状薬物スコアは低値を示していた。花粉飛散期前後の採血から抽出した末梢血単核球をスギ花粉抗原で刺激し2型サイトカイン産生量の比較を行うと、薬物療法群と比較してSLIT群では有意にサイトカイン産生量の上昇を抑制していた。同様にヒノキ花粉抗原で刺激した場合でも2型サイトカインの抑制を認めたが、スギ花粉刺激時より抑制の程度は少なかった。スギ花粉とヒノキ花粉は共通抗原をもつが、Cha 0 3などヒノキ花粉特有の抗原の影響が示唆された結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スギ花粉とヒノキ花粉は共通抗原をもち、スギ花粉症症例の多くにヒノキ花粉症が合併していることが知られている。本研究ではスギ花粉エキスを用いた舌下免疫療法は、3年間の治療経過を観察した限りでは、概ね治療年数を重ねることで効果は増強することが示唆された。また、スギ花粉エキスを用いた舌下免疫療法は、スギ花粉症のみならず、ヒノキ花粉症にも一定の効果があることが示唆された。ただし、ヒノキ花粉飛散期に症状が増悪する症例も存在することや、ヒノキ抗原特異的免疫反応の結果を考慮すると、今後ヒノキ花粉をターゲットとした免疫療法の開発が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Compared with the cases of drug therapy without sublingual immunotherapy (SLIT), the total nasal medication score was lower in the group who received SLIT in both the cedar pollen dispersal period and the cypress pollen dispersal period. When peripheral blood mononuclear cells extracted from blood samples before and after the pollen dispersal period were stimulated with cedar pollen antigen, the amount of type 2 cytokine production increased significantly in the SLIT group compared with the drug therapy group. Similarly, suppression of type 2 cytokines was observed when stimulated with cypress pollen antigen, but the degree of inhibition was less than when stimulated with cedar pollen. Although cedar pollen and cypress pollen have a common antigen, the results suggest the influence of antigens peculiar to cypress pollen such as Cha 0 3.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：ヒノキ花粉症 スギ花粉症 舌下免疫療法

1. 研究開始当初の背景

本邦において、ヒノキ花粉はスギ花粉に次ぐ重要な季節性アレルギー性鼻炎(花粉症)の原因となるアレルゲンの1つである。今後有病率の増加も見込まれており、根本的な治療対策が急がれる。ヒノキ花粉の主要アレルゲンである Cha o 1 は、分子量が約 45 kDa の糖蛋白で 375 個のアミノ酸から成り、スギ花粉の主要アレルゲンである Cry j 1 と 80%近い相同性を持つ¹⁾。またヒノキ花粉アレルゲンの Cha o 2 に関しても、スギ花粉アレルゲンの Cry j 2 との間にも高い相同性を持つことが報告されている¹⁾。一方、抗体の検討でもスギ・ヒノキ花粉アレルゲンに対する交差性を示唆するような報告も認められる²⁾。2014 年より一般治療として開始されたスギ花粉症に対する舌下免疫療法はスギ花粉症に対して一定の効果をもつことが明かにされ、症状の改善・寛解、使用薬剤量の減量などが見込まれる。スギ花粉症症例のうち、50%以上はヒノキ花粉に感作陽性であり、スギ花粉飛散期に続いてヒノキ花粉時期にも症状の悪化を認める症例も多い。ヒノキ花粉症に対する治療舌下液は開発されていないが、スギ花粉とヒノキ花粉の主要アレルゲンの交差性を考慮するとスギ花粉舌下液がヒノキ花粉症に対して効果を持つ可能性は大いにあると考えられる。千葉大学では 2005 年以降、舌下免疫療法の開発に携わってきた。実際に当科で行ったスギ花粉症に対する舌下免疫療法の臨床試験ではヒノキ花粉飛散期にも実薬群とプラセボ群で症状の傾向差を認めた年もあった。ただし、この検討した年は、スギ花粉とヒノキ花粉の飛散時期が比較的はっきり分かれた年であり、実際にはそれぞれの花粉飛散期が重なる年もあり、臨床症状のみの検討では不十分である場合も多い。スギ舌下液を用いた免疫療法がヒノキ花粉症に対しても効果があるかについて明らかにすることは今後のヒノキ花粉症の治療戦略を練る上では重要であり、免疫療法の特性を考えると、免疫学的パラメータを用いてより客観的に評価することは大きな意義があると考えられる。

2. 研究の目的

スギ花粉症に対する治療効果はこれまでの臨床試験からも明らかになっている。一方で、スギ花粉の主要抗原 Cry j とヒノキ花粉の主要抗原 Cha o は約 80%程度の相同性をもっており、スギ花粉症患者の多くはヒノキ花粉症も合併している。理論的にはスギ花粉症に対する舌下免疫療法は、ヒノキ花粉症に対しても効果があると期待されるが、実際の効果は明らかにされていない。今回の研究ではこれまでスギ花粉症に対して舌下免疫療法を受療した患者に関して、症状データから治療効果の解析を行う。また、血液検体を用いて、スギ抗原およびヒノキ抗原に対する免疫反応を調べることを目的とする。今後増加が予想されるヒノキ花粉症に対する治療戦略の糸口をつかむことを狙う。

舌下免疫療法は現在 20 万人を超える症例に行われているが、そのほとんどは開業の耳鼻咽喉科診療所などで行われている。ヒノキ花粉症に対する効果について臨床症状からの報告は数件の報告があるが、免疫学的反応まで掘り下げて研究している施設は少ない。これまで舌下免疫療法の免疫学的パラメータおよび奏功機序について研究を継続してきた当施設で、ヒノキ花粉症についても同様の研究を開始することは今後の治療戦略を考えるうえで、有意義であると考えた。

3. 研究の方法

方法 1) スギ花粉症症例に関して、舌下免疫療法の治療効果について検証する。また、舌下免疫療法を施行していない薬物療法群との症状の比較を行う。スギ花粉症状に関しては、ヒノキ花粉飛散量が 10 個/日以下の状況において最も症状薬物スコアが高い 1 週間を症状ピーク期間とする。また同様に、ヒノキ花粉症状に関しては、スギ花粉飛散量が 10 個/日以下の状況において最も症状薬物スコアが高い 1 週間を症状ピーク期間として抽出する。2015 年と 2017 年の症状を比較して、2017 年に症状が改善した群を Good responder とした。

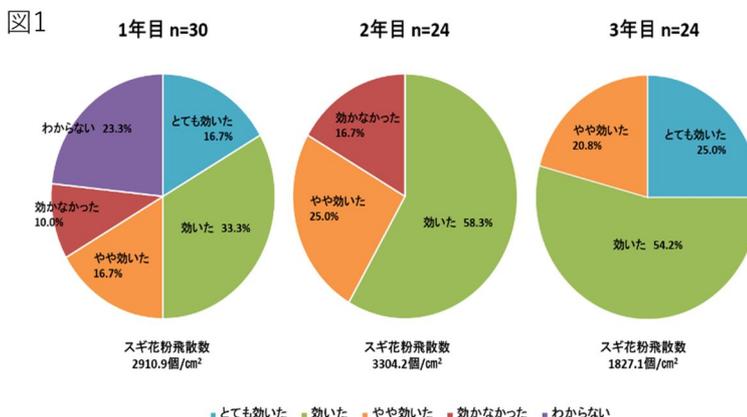
方法 2) 末梢血単核球 (PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells) をスギ花粉抗原およびヒノキ花粉抗原で刺激し、それぞれの特異的 Th2 細胞数 (IL-4、IL-5、IL-13 産生 Th2 細胞) はあるいは 2 型サイトカイン産生量を測定する。治療効果と花粉飛散期前後の免疫学的パラメータの変化を比較する。

方法 3) 2015 年から 2017 年にかけて上記の検証を行い、経年変化についても検討する。

4. 研究成果

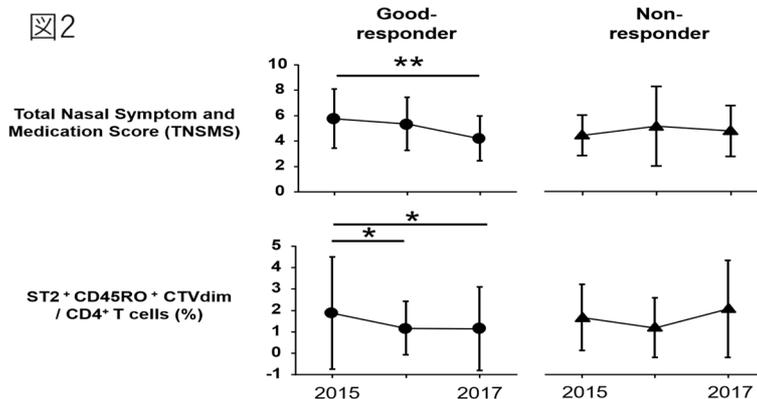
本研究ではスギ花粉症に対する舌下免疫療法 (SLIT) が一般診療として開始された 2014 年以降に治療を開始した症例を対象とした。当科で 2014 年に治療を開始した症例は 30 例であったが、そのうち 5 例は近医への転院を希望し、1 例は治療脱落例であった。まずはスギ花粉症の効果について検討するために行ったアンケート調査をまとめた。スギ花粉飛散数は 2015 年 (1 年目) は 2911 個、2016 年 (2 年目) は 3304 個、2017 年 (3 年目) は 1827 個であった。舌下免疫療法の効果については、効果ありが 1 年目では 66.7%、2 年目では 83.3%、3 年目では 100%であった (図 1)。治療の満足度は 1 年目では 66.7%、2 年目では 79.2%、3 年目では 91.7%が満足と

回答していた。鼻炎治療薬の使用状況は、使用なしの割合をみると1年目は23.3%、2年目は54.2%、3年目は58.3%であった。アンケートの結果をまとめると、花粉飛散量の違いがあり客観的な知見とは言い難いが、概ね治療年数を重ねることで効果は増強していることが示唆された。これらの知見からは、SLITの継続期間に関しては、1年で効果判定するのは尚早であり、少なくとも2年の治療期間をもって判断する必要があることが明らかとなった。



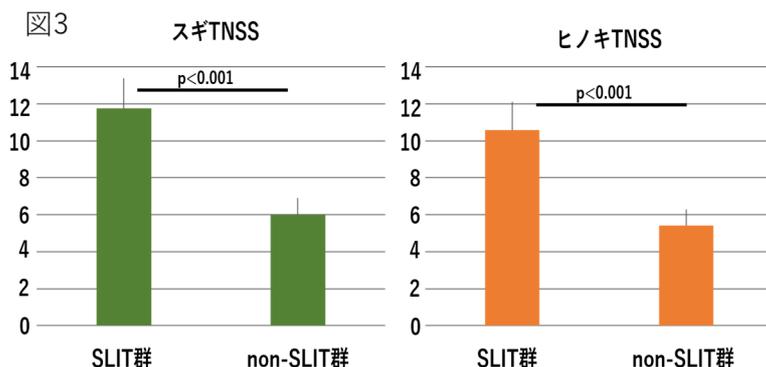
各年の前後の採血からスギ特異的 IgE 抗体価を測定すると、治療前では平均 17.6UA/mL であったが、1シーズン目のスギ花粉飛散後には 66.1UA/mL まで上昇していた。これまで、SLIT 開始後には速やかに抗体価が上昇することが報告されているが、今回も矛盾しない結果であった。飛散期前後の変動はあるものの、2シーズン目のスギ花粉飛散後には 52.0UA/mL、3シーズン目の飛散後には 41.7UA/mL と徐々に抗体価は低下していた。

各年の花粉飛散期前後の採血から抽出した末梢血単核球をスギ花粉抗原で刺激し、Th2 サイトカイン産生細胞、制御性 T 細胞、病原性 Th2 細胞の検討を行ったところ、治療効果が比較的に明らかに認められた症例では Th2 サイトカイン産生細胞の増加抑制、制御性 T 細胞の誘導、病原性 Th2 細胞の増加抑制（図 2）が認められた。図 2 には病原性 Th2 細胞の変動を示す。



2015年から2017年にかけて症状スコアが改善した Good responder においては、病原性 Th2 細胞の割合 ST2 + CD45RO + CTVdim / CD4+ T cells (%) が有意に抑制されているが、Non-responder ではその割合が上昇傾向にあることが示されている。

ヒノキ花粉飛散数は2015年(1年目)は1960個、2016年(2年目)は1090個、2017年(3年目)は1216個であった。症状の比較を図3に示す。



SLITを施行していない薬物療法の症例と比較すると、スギ花粉飛散期およびヒノキ花粉飛散期において、いずれもSLITを施行した群の方が症状薬物スコアは有意に低値を示していた。スギ花粉エキスを用いたSLITはスギ花粉症のみならず、ヒノキ花粉症にも一定の効果があることが示唆された。

花粉飛散期前後の採血から抽出した末梢血単核球をスギ花粉抗原で刺激し2型サイトカイン産生量(IL-4、IL-5、IL-13)の比較を行うと、薬物療法群に比較してSLIT群では有意にサイトカイン産生量の上昇を抑制していた。同様にヒノキ花粉抗原で刺激した場合でも2型サイトカインの抑制を認めたが、スギ花粉刺激時より抑制の程度は少なかった。スギ花粉とヒノキ花粉は共通抗原をもつが、Chao3などヒノキ花粉特有の抗原の影響が示唆された結果であった。症例を増やし、検討を重ねる必要がある。

(参考文献)

1) 紀光助. スギ花粉症・ヒノキ花粉症 抗原解析からペプチド免疫療法に向けて. 感染・炎症・免疫 2002;32:150-152.

- 2) 野原 修, 今井 透, 遠藤朝彦, ほか. スギ・ヒノキ花粉の共通抗原性における Cry j 2 の関与. 耳鼻免疫アレルギー 1998; (0913-0691)16(1):26-32.
- 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. 2015;166:177-88.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Iinuma T, Sakurai T, Yoneda R, Kurita J, Hanazawa T, Kawasaki Y.	4. 巻 180
2. 論文標題 Efficacy of Desloratadine and Levocetirizine in Patients with Cedar Pollen-Induced Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Arch Allergy Immunol.	6. 最初と最後の頁 274-283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000503065.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yonekura S, Gotoh M, Kaneko S, Kanazawa K, Takeuji Y, Okubo K, Okamoto Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Treatment duration-dependent efficacy of Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy: Evaluation of a phase II/III trial over three pollen dispersal seasons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 494-505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yonekura S, Okamoto Y, Nakayama S.	4. 巻 67
2. 論文標題 A VALIDATION STUDY OF THE IMPROVED PRODUCT FOR MEASURING JAPANESE CYPRESS POLLEN-SPECIFIC IgE	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arerugi.	6. 最初と最後の頁 67-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15036/arerugi.67.67	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iinuma T, Yonekura S, Sakurai D, Inaba Y, Kawasaki Y, Okamoto Y.	4. 巻 69
2. 論文標題 Investigating Japanese cedar pollen-induced allergic rhinitis and related terms using Google Trends.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 616-618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2020.03.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 シダキュアスギ花粉舌下錠の投与継続3年目の有効性及び安全性
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の 実際と課題
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 スギ花粉舌下錠及びバダニ舌下錠の併用に関する安全性の検討（年齢層別解析）
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 シダキュア®;スギ花粉舌下錠の投与継続3年目の 有効性及び安全性の検討（年齢層別解析）
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 Future challenges facing the popularization of sublingual immunotherapy
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 「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」から
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米倉修二
2. 発表標題 舌下免疫療法の現状とこれから
3. 学会等名 第59回日本鼻下学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------