

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16144

研究課題名（和文）食物アレルギーの耐性獲得と免疫グロブリンの親和性成熟

研究課題名（英文）Acquisition of tolerance to food allergy and affinity maturation of immunoglobulins

研究代表者

夏目 統 (Natsue, Osamu)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：20649115

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ピーナッツアレルギーに対する極少量経口免疫療法(very low dose oral immunotherapy: VL0IT)で、1年間で陰性閾値がピーナッツ 0.1 (0.1-0.3) gから1.0 (0.3-1.0) gと有意に増加した( $p=0.020$ )。食物特異的IgG4が有意に上昇し、耐性閾値増加の要因になっていた。除去群ではIgG4は増加しておらず、ピーナッツ1/50粒以下と極少量のOITでも、免疫寛容が誘導されていた。一方、家族がピーナッツ摂取を継続すると、経口免疫寛容とは別に、経皮感作を起こし、IgE上昇、SPT増大していた。今後環境抗原への介入の要否について検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

除去と比べてピーナッツ1/50粒以下と極少量を摂取継続するOITであっても、体がピーナッツを認識し、IgG4を産生し、耐性閾値の増加につながったことを明らかにした。また、これまでの研究と異なり、舌下に保持することなく、極少量の食物蛋白を摂取するだけで閾値が上昇し、免疫グロブリンに影響を及ぼすことが確認できた。さらに、家族が摂取継続していることによる環境抗原量の影響について、経口免疫寛容としてのIgG4増加には関与しないが、経皮感作には影響し、OIT中であっても特異的IgE上昇、SPT上昇が起こった可能性を明らかにした。

今後耐性獲得のために、環境抗原に対する介入要否の検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：Very low dose oral immunotherapy (VL0IT) for peanut allergy significantly increased the single highest tolerated dose from 0.1 (0.1-0.3) g of peanut to 1.0 (0.3-1.0) g of peanut over one year ( $p=0.020$ ). Food-specific IgG4s were significantly elevated, contributing to increased tolerance thresholds. IgG4 did not increase in the elimination group, and immune tolerance was induced even with a very small amount of OIT, less than 1/50 grain of peanut. On the other hand, when the family members continued to eat peanuts, transcutaneous sensitization occurred, resulting in increased IgE and SPT. In the future, it is necessary to examine the necessity of intervention for environmental antigens.

研究分野：アレルギー

キーワード：食物アレルギー 経皮感作 経口免疫療法 ピーナッツ 環境抗原

#### 1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーの発症予防として、極少量のアレルゲン摂取をすることで経口免疫寛容が得られ、食物アレルギーの発症予防が可能であることを過去に報告した。そのメカニズムとして、免疫グロブリンのクラススイッチが関連するのではないかと仮説を立てて解析したところ、食物アレルギー発症者の方が、非発症者に比べて IgG4、IgA が上昇していたことから、単純な交代産生量ではなく、IgE に比し、IgG4 や IgA がより親和性成熟することが重要ではないかと仮説を立てた。ただ、その際に、食物アレルギーをすでに発症している児の場合に極少量のアレルゲン摂取で耐性獲得がそもそも誘導されるかについても不明のため、それについても併せて検討することとした。

ただし、検討している中で、研究立案当初に想定していた以上に、経口摂取と同時並行で進行する経皮・経鼻感作・経皮免疫耐性獲得の重要性も報告されるようになった。そこで、経皮・経鼻感作の原因となる環境抗原が耐性獲得に影響する可能性があるのかについてもサブ解析を行う方針とした。

#### 2. 研究の目的

極少量の食物アレルギーを摂取した際に、耐性獲得が誘導されるのか。そして、食物耐性獲得には経口摂取以外の要因は影響しないのか。

#### 3. 研究の方法

2017-2022 年に前向き症例集積・対照研究を施行した。食物経口負荷試験 (OFC) でピーナッツ総量 1.4g 以下で陽性の小児を対象に、極少量の経口免疫療法 (very low dose oral immunotherapy: VL0IT) を施行した。VL0IT は、ピーナッツ量換算約 0.00004g から摂取開始し、2-3 か月でピーナッツ約 0.02g まで増量してそれを維持量とした。1 年後に 2 週間除去後の open OFC (2w-SU: sustained unresponsiveness) を実施し閾値を評価した。主要評価項目は VL0IT 前後の陰性閾値変化とした。

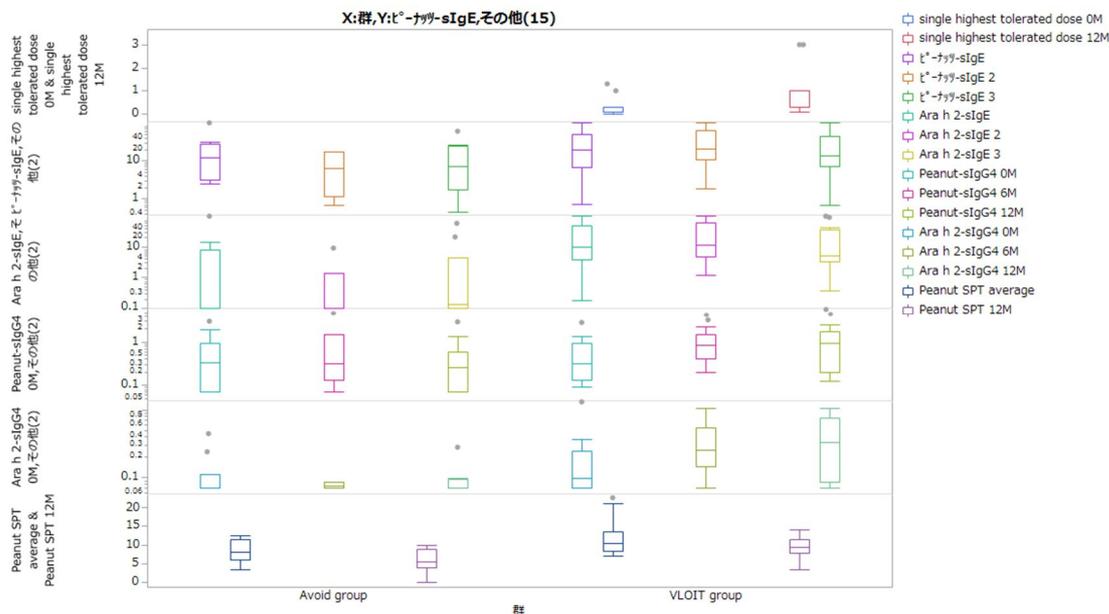
また、除去群をピーナッツアレルギーの既往があり感作が陽性、負荷試験をせずに 1 年間除去継続した小児と設定した。副次評価項目は 1 年後の sIgE、IgG4 を VL0IT 群と除去群で比較した。安全性評価項目として、VL0IT の安全性を評価した。

#### 4. 研究成果

2017 年～2022 年で VL0IT を導入したピーナッツアレルギーの児が 19 人登録、ピーナッツ除去群が 11 人登録した。VL0IT 群は平均月齢  $\pm$  SD が  $71 \pm 37$  か月、ピーナッツ-sIgE 中央値 (四分位) が 19.7 (6.95-49.2) UA/mL、除去群は月齢  $53 \pm 48$  か月、ピーナッツ-sIgE 12.5 (3.22-27.1) UA/mL であった。VL0IT 群で脱落・辞退者は 0 人で、低アドヒアランスが 2 人いたのみであった。除去群も全員研究を完遂した。研究全体は 2023 年 3 月で試験終了とした。

なお、当初予定していたアフィニティ測定は、研究遂行に新型コロナウイルス感染症蔓延の影響もあり、予定以上に時間を要したことからアフィニティ測定の検体の受付が不可となり、かつ、IgG4 測定の費用増大もあり結果測定は限定的な項目に限ることとした。

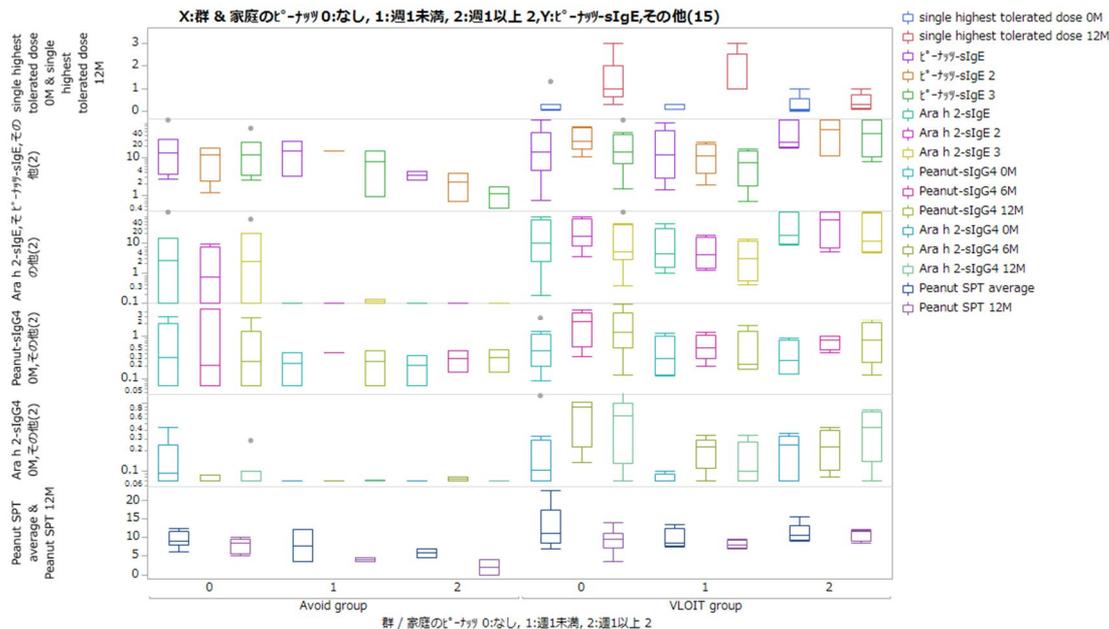
Primary outcome である、VL0IT 群の治療前後の open 法、直前 2 週間の摂取中止後での食物経口負荷試験 (OFC) の陰性閾値 (single highest tolerated dose) (2w-SU: sustained unresponsiveness) はピーナッツ 0.1 (0.1-0.3) g から 1.0 (0.3-1.0) g と 1 年間で有意に増加した ( $p=0.020$ , Wilcoxon の符号付順位和検定)。



Secondary outcome である、IgE や SPT の 1 年間での前後変化は Peanut-sIgE, Ara h 2-sIgE、SPT は有意な低下はなかったが、Peanut-sIgG4, Ara h 2-sIgG4 は有意な上昇があり、過去の報告同様、single highest tolerated dose(2w-SU)の増加の要因になっていると考えた。VLOIT 群と除去群との比較では、背景因子に有意な差があったのは、VLOIT 群、除去群でそれぞれピーナッツ以外の食物アレルギーの合併が 53%、91%、アレルギー性鼻炎の既往が 68%と 18%、父母のアレルギー性鼻炎も VLOIT 群が多かった。また、Ara h 2-sIgE 中央値(IQR)が 9.91 UA/mL (3.75-51.1), 0.1 UA/mL(0.1-8.23)と VLOIT 群で有意に高値であったが、Peanut-sIgE は 19.7 UA/mL(6.95-49.2), 12.5 (3.22-27.1)と差は無く、皮膚プリック検査(SPT)も 10.5 (8.5-13.5) mm, 8.0 (6.0-11.5)mm と差が無かった。その中で、1 年後は、VLOIT 群が有意に各 IgG4 が高値であった。これは除去と比べて VLOIT というピーナッツ 1/50 粒以下と極少量を摂取継続する OIT であっても、体がピーナッツを認識し、IgG4 を産生し、耐性閾値の増加につながったことを明らかにした。また、これまでの研究と異なる点は、舌下に保持することなく、極少量の食物蛋白を摂取するだけで閾値が上昇し、免疫グロブリンに影響を及ぼすことが確認できた点である。

		VLOIT group n=19	Avoidance group n=11	p value
登録時	総IgE	523 (318-919)	432 (240-1083)	0.81
	Peanut-sIgE	19.7 (6.95-49.2)	12.5 (3.22-27.1)	0.24
	Ara h 2-sIgE	9.91 (3.75-51.1)	0.1 (0.1-8.23)	<0.01
	Peanut-sIgG4	0.31 (0.131-0.913)	0.33 (0.07-0.923)	0.33
	Ara h 2-sIgG4	0.097 (0.07-0.247)	0.07 (0.07-0.111)	0.27
	SPT wheal size, mm, median (IQR)	10.5 (8.5-13.5)	8.0 (6.0-11.5)	0.07
	single highest tolerated dose	0.1 (0.1-0.3)		
6M	総IgE	609 (289-1872)	318 (262-854)	0.29
	Peanut-sIgE	22.5 (11.2-61.8)	6.27 (1.16-17.6)	0.022
	Ara h 2-sIgE	11.8 (5.17-57.5)	0.10 (0.10-1.39)	0.0013
	Peanut-sIgG4	0.85 (0.421-4.9)	0.32 (0.13-1.51)	0.083
	Ara h 2-sIgG4	0.26 (0.15-0.55)	0.07 (0.07-0.086)	0.0033
12M	総IgE	718 (355-1023)	414 (259-863)	0.22
	Peanut-sIgE	12.9 (7.89-45.3)	7.28 (1.71-24.2)	0.18
	Ara h 2-sIgE	5.38 (4.13-34.1)	0.13 (0.10-4.37)	0.008
	Peanut-sIgG4	0.92 (0.195-1.695)	0.263 (0.07-0.597)	0.069
	Ara h 2-sIgG4	0.334 (0.085-0.752)	0.07 (0.07-0.096)	0.0039
	SPT wheal size, mm, median (IQR)	9.5 (8.0-11.5)	5.5 (4.0-9.0)	0.019
	single highest tolerated dose	1.0 (0.3-1.0)		
OFC時 OAS	13 (86)			

さらに、post-hoc 解析だが、家族がピーナッツを食べ続けていたか(除去、週1回未満摂取、週1回以上摂取)について層別解析を追加した。この追加解析は、家族が摂取継続していると、経皮感作によって耐性獲得が遅くなる可能性があるため追加した。結果は、VLOIT 群で、家族が週1回以上ピーナッツを摂取継続していた場合、食べていないのに比べて IgG4 の変化に違いはないものの、1年後の single highest tolerated dose の増加が低く、Peanut-sIgE は増加傾向、SPT も増大傾向であった。



症例数が少ないため統計的な差は無く偶然の範囲かもしれない。ただ、経口免疫寛容としての IgG4 増加には環境抗原量は関与しないが、環境抗原の増加により、経皮感作で特異的 IgE 上昇、SPT 上昇が起こった可能性が考えられる。経口免疫寛容と経皮感作の総和により、ゆっくりと single highest tolerated dose が上昇するのか、より早く上昇するのかが決まるのかもしい。これについては環境アレルゲン除去に関する RCT を行い検証する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mayumi Matsunaga, Akira sakai, Yukiko Kato, Masaki Koda, Fumitaka Takayanagi, Yusuke Inuzuka, Akira Sakai, Yuko Mizoguchi, Akio Hakamata, Tomohide Taguchi, Osamu Natsume
2. 発表標題 Evaluation of Peanut Sublingual Immunotherapy: A Pilot Study
3. 学会等名 American Academy of allergy asthma and immunology annual meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 夏目統、幸田昌樹、高柳文貴、松永真由美、犬塚祐介、加藤由希子、安岡竜平、坂井聡
2. 発表標題 ピーナツアレルギーに対する極少量経口免疫療法(very low dose oral immunotherapy: VL0IT study)
3. 学会等名 第60回日本小児アレルギー学会
4. 発表年 2023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
---------	---------