

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：82729

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14026

研究課題名（和文）バラ科果物アレルギーに対するシラカバ皮下免疫療法の検討-治癒を目指して-

研究課題名（英文）Subcutaneous Immunotherapy of Birch for Rosacea Fruit Allergy

研究代表者

津曲 俊太郎（Tsumagari, Shuntaro）

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター（臨床研究所）・臨床研究所・医師

研究者番号：90836545

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：近年、リンゴ、モモ、キウイなどのバラ科果物の摂取に伴う口腔アレルギー症候群の発症が増加している。これらの果物アレルギーは花粉症症状を発症した後に、花粉と交差抗原性のある果物を摂取すると口腔内に限局したアレルギー症状を呈する。バラ科果物はシラカンバ花粉とのコンポーネントBet v 1を中心とした交差抗原性が報告されている。

本研究では、果物アレルギーを発症した患者にシラカンバ花粉皮下注射免疫療法を施行することによって、シラカンバ花粉、Bet v1に対する末梢血好塩基球活性化が低下することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで治療効果が明確でなかった果物アレルギーに対するシラカンバ花粉皮下注射免疫療法の治療効果を末梢血好塩基球活性化検査で示すことが出来、早期から治療効果を提示することができるようになった。

研究成果の概要（英文）：In recent years, the incidence of oral allergy syndrome associated with the ingestion of rosaceous fruits such as apples, peaches, and kiwis has increased. These fruit allergies are IgE-mediated immediate-type food allergic reactions, in which the ingestion of fruits that are cross-antigenic to pollen after the onset of pollen allergy symptoms causes allergic reactions localized to the oral cavity. Rosacea fruits have been reported to be cross-reactivities with birch pollen, mainly with the component Bet v 1.

In the present study, we show that subcutaneous injection immunotherapy with birch pollen reduces peripheral blood basophil activation to birch pollen and Bet v 1 in patients who develop fruit allergy.

研究分野：食物アレルギー

キーワード：食物アレルギー 果物アレルギー 末梢血好塩基球活性化 アレルゲン免疫療法

1. 研究開始当初の背景

[1]バラ科果物アレルギー

近年、リンゴ、モモ、キウイなどのバラ科果物の摂取に伴う口腔アレルギー症候群の発症が増加している。これらの果物アレルギーは花粉症症状を発症した後に、花粉と交差抗原性(種の近い構造類似タンパク質にもアレルギー反応を示すこと)のある果物を摂取すると口腔内に限局したアレルギー症状を呈する、IgEを介した即時型食物アレルギーである(図1参照)。バラ科果物はシラカンバ花粉とのコンポーネント Bet v 1 を中心とした交差抗原性が報告されている。本邦でもシラカンバ花粉症患者の 20 ~ 40%に果物アレルギー合併があると報告されている。果物アレルギーは一度発症すると自然治癒の可能性は低く、原因食物を摂取しないことが基本方針となる。

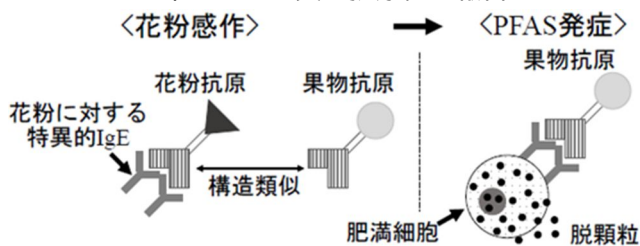


図1. 花粉抗原と食物抗原の交差抗原性
花粉抗原との交差抗原性によって果物摂取後に口腔アレルギー症状を呈する

[2]バラ科果物アレルギーに対するシラカンバ免疫療法

アレルゲン免疫療法はアレルギー疾患の病因アレルゲンを投与することでアレルギー症状を緩和する唯一の根本的治療であり、国内でもダニ・スギの免疫療法が広く実施され、確立された治療法である。海外ではバラ科果物アレルギーに対するシラカンバ花粉皮下免疫療法の有効性が示されている。当施設ではバラ科果物アレルギー患者 19 例に対するシラカンバ花粉皮下免疫療法を実施し、その有効性について報告している(津曲俊太郎,他.アレルギー 2018.;図2参照)。

しかし、治療開始後にシラカンバ花粉およびリンゴ特異的 IgG₄が上昇したが治療効果との相関は認められなかった。治療効果判定のための免疫学的パラメーターの同定という課題も明らかになった。

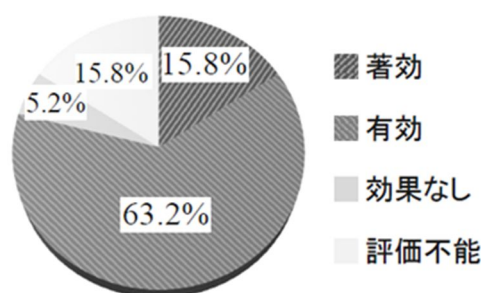


図2. シラカンバ花粉皮下免疫療法後の症状変化
治療開始1年後で79%に有効性を示した

[3]末梢血好塩基球活性化検査

好塩基球は細胞表面に IgE 受容体を表出しており、肥満細胞のように抗原により細胞表面の IgE 抗体が架橋されると細胞の活性化が起こるため、CD203c などの表面マーカーを活性化の指標とした測定が可能である。末梢血好塩基球活性化検査は臨床症状との一致性が高く、リンゴアレルギー患者では抗原特異的 IgE 値や皮膚検査より診断感度が高いと報告されている (Ebo DG et al. Cytometry B Clin Cytom. 2005)。また、トマト抗原に感作されたスギ花粉症患者においてトマトの末梢血好塩基球活性化の低下を報告されている (図 3 参照)。

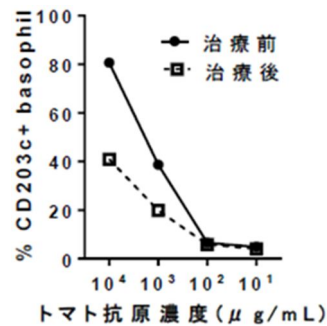


図 3. スギ免疫療法前後のトマト抗原特異的末梢血好塩基球活性化 (Inuo C, et al. Int Arch Allergy Immunol 2015.)
治療後に反応が有意に低下した (P=0.03)

2. 研究の目的

[1]末梢血好塩基球活性化検査の検査手法の樹立

果物アレルギーの診断についての末梢血好塩基球活性化検査は、まだ実験系が確立していない検査である。特に、検査に使用するアレルゲンに対する患者末梢血好塩基球の反応性の検討が重要である。本検討では、アメリカ ALK 社の検査用アレルゲン抽出液・オーストラリア biomay 社のリコンビナントコンポーネント・アレルゲンに対する反応性を評価した。

[2]シラカンバ花粉皮下注射免疫療法後の末梢血好塩基球活性化の変化

バラ科果物アレルギーに対するシラカンバ花粉皮下免疫療法前後での末梢血好塩基球活性化の変化を検討する。治療後に治療患者末梢血好塩基球活性化が低下することによって治療効果を示唆する結果が得られるようになる。

3. 研究の方法

[1]様々なアレルゲンに対する果物アレルギー患者末梢血好塩基球の活性化

臨床的に果物アレルギーと診断した患者に対して、様々な果物アレルゲンを用いて末梢血好塩基球活性化検査を施行した。

<末梢血好塩基球活性化検査>

好塩基球を PBS(陰性コントロール)、抗 IgE 抗体(陽性コントロール)およびアレルゲンで 37℃, 15 分間刺激し、各種抗体 CRTH2-FITC、CD63、CD203c、CD3-PC7 を用いて好塩基球の活性化をフローサイトメーター (BD FACSCALIBUR™) で測定した。

使用アレルゲン：ALK 社アレルゲン抽出液

シラカンバ花粉、モモ、イチゴ、サクランボ、大豆、スイカ、キュウリ、セロリ、トマト、サクランボ、リンゴ、洋ナシ、メロン、オレンジ、バナナ
biomay 社のリコンビナントコンポーネント

Bet v1、Mal d1

[2]シラカンバ免疫療法施行前後での末梢血好塩基球の活性化

シラカンバ花粉皮下注射免疫療法施行前後で [1]で明らかになった末梢血好塩基球活性化の変化を検討した。

4 . 研究成果

[1]様々なアレルゲンに対する果物アレルギー患者末梢血好塩基球の活性化

以下のアレルゲンが最高抗原濃度において活性化率 20%以上だった

ALK 社アレルゲン抽出液

シラカンバ花粉、モモ、イチゴ、サクランボ、大豆、スイカ、キュウリ、セロリ、トマト、サクランボ

biomay 社のリコンビナントコンポーネント

Bet v1、Mal d1

[2]シラカンバ花粉皮下注射免疫療法施行前後での末梢血好塩基球の活性化

症例 1: 11 歳女児 リンゴなど多くの果物に対して口腔アレルギー症候群症状を呈する。シラカンバ花粉を用いた皮下注射免疫療法を施行し、その前後で末梢血好塩基球活性化検査を施行した。果物アレルギー発症に関与する Bet v1 に対する末梢血好塩基球活性化は低下していた(図 4-A,B)。

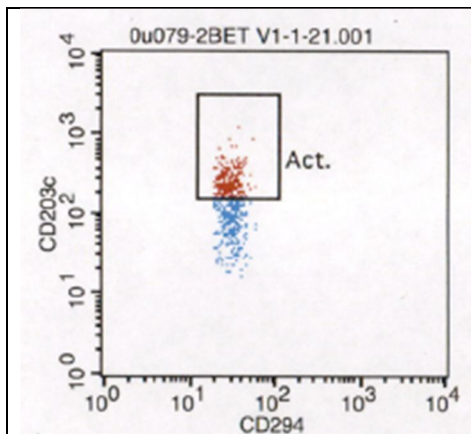


図 4A. Bet v1 に対する末梢血好塩基球活性化 (免疫療法施行前) 活性化率: 44.6%

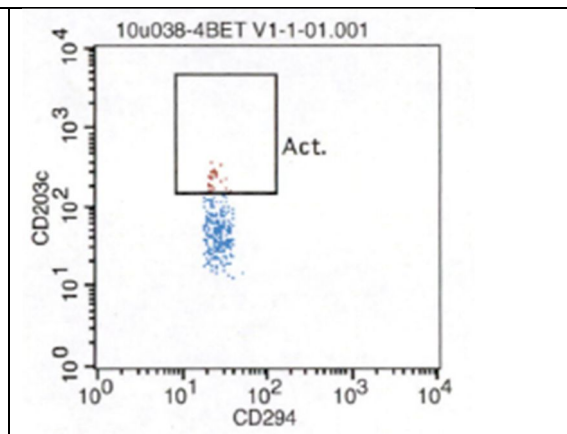


図 4B. Bet v1 に対する末梢血好塩基球活性化 (免疫療法施行後) 活性化率: 8.1%

シラカンバ花粉皮下注射免疫療法前後で末梢血好塩基球活性化検査を施行した症例では、シラカンバ花粉、Bet v1 に対する末梢血好塩基球活性化は治療後に低下した(図 5)。シラカンバ花粉皮下注射免疫療法によって、臨床症状と有意に相関が報告されている末梢血好塩基球活性化が低下することが示唆され、今後の治療効果パラメーターとして有用性が得られた。

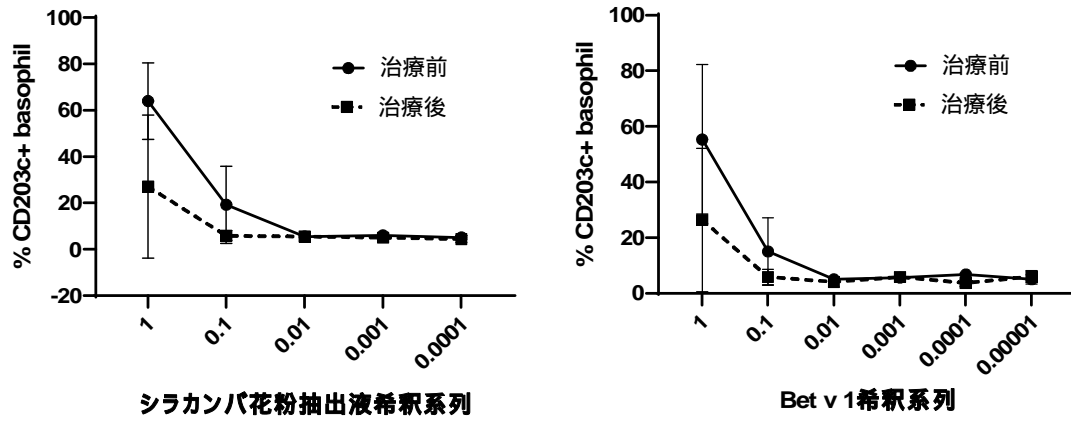


図 5. シラカンバ花粉皮下注射免疫療法前後での末梢血好塩基球活性化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Fujita Mayumi, Tsumagari Shuntaro, Takamasu Tetsuya, Inuo Chisato
2. 発表標題 Changes in specific immunoglobulin G4 levels during pediatric subcutaneous immunotherapy with Japanese cedar pollen
3. 学会等名 World Allergy Congress(WAC)2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsumagari Shuntaro, Fujita Mayumi, Takamasu Tetsuya, Inuo Chisato
2. 発表標題 Comparison of immunological effect of standardized and non-standardized extracts in subcutaneous immunotherapy for children with house dust mite-induced perennial rhinitis
3. 学会等名 World Allergy Congress(WAC)2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣田 恵璃, 津曲 俊太郎, 藤田 真弓, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 牛乳アレルギー児に対する加工品を用いた極少量牛乳食物経口負荷試験の安全性の検討
3. 学会等名 第21回食物アレルギー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 怜奈, 津曲 俊太郎, 藤田 真弓, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 鶏卵アレルギー児に対する加工品を用いた食事指導についての検討
3. 学会等名 第57回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑名 都史絵, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 小児専門病院の救急外来におけるアナフィラキシー患者へのアドレナリン使用率の検討
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuntaro Tsumagari
2. 発表標題 Evaluation of the dose effect of birch pollen-based subcutaneous immunotherapy for apple allergy
3. 学会等名 KAAACI-KAPARD-WPAS-INTERASMA Joint Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津曲俊太郎
2. 発表標題 花粉-食物アレルギー症候群に対するシラカバ花粉皮下免疫療法におけるアレルゲン投与量の検討
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

〔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
---------	---------