

令和 6 年 9 月 18 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08441

研究課題名（和文）ダニ特異抗原SLITにおけるT濾胞ヘルパー及び制御性細胞と免疫グロブリンの解析

研究課題名（英文）The analysis of T follicular helper and regulatory cells of patients with atopic asthma comorbid with allergic rhinitis by treated with HDM-SLIT

研究代表者

重原 克則（Shigehara, Katsunori）

札幌医科大学・医学部・訪問研究員

研究者番号：70381275

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）：ダニ抗原陽性のアレルギー性鼻炎合併喘息患者を対象に、ダニ舌下免疫療法2年間施行した。8割の患者さんが有効であったが、IgEを誘導する2型濾胞ヘルパーT細胞の比率が非有効例と比べ、治療前は有意に高く治療により徐々に減少した。また、治療前の2型濾胞ヘルパーT細胞と濾胞制御性T細胞及び制御性B細胞との比は有効例で有意に高かった。

このことからダニ舌下免疫療法は有効な治療であり、効果発現にはアレルギーを調整するこれらの細胞間のバランスが重要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、上下気道におけるダニアレルギー疾患の日本人における有効性が再確認され、治療開始にあたり有効性を予見する免疫学的指標が示された。

研究成果の概要（英文）：We performed house dust mite sublingual immunotherapy (HDM-SLIT) for 20 patients with atopic asthma comorbid with allergic rhinitis (AA+AR). Based on the symptom score and medication score in patients with AA, the patients were divided into responders and non-responders. The percentage of cTfh2 cells significantly decreased within the first year. Der-p/f sIgEs decreased after a transient elevation at 3 months in both groups. Notably, the percentage of cTfh2 cells and the ratio of cTfh2/cBreg cells and Der-p/f sIgEs greatly decreased in responders from 6 months to 12 months. The percentages of cTfr showed significant negative correlations with the percentage of cTfh2 cells.

We performed multi-plelogistic regression analysis based on these results, the ratios of cTfh2/cTfr cells and cTfh2/cBreg cells at the start of therapy were statistically effective biomarkers for predicting the response to HDM-SLIT in patients with AA+AR.

研究分野：アレルギー性気道炎症

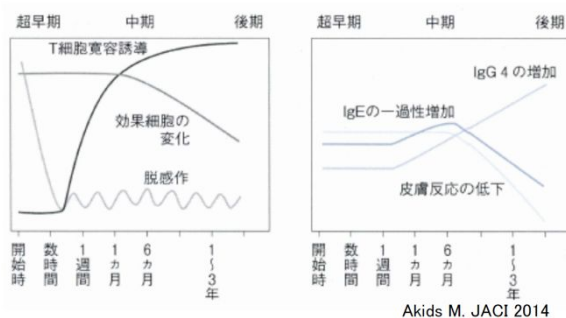
キーワード：濾胞ヘルパーT細胞 濾胞制御性T細胞 制御性T細胞 制御性B細胞 ダニ特異的免疫グロブリン アレルギー性気道疾患 ダニ舌下免疫療法

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

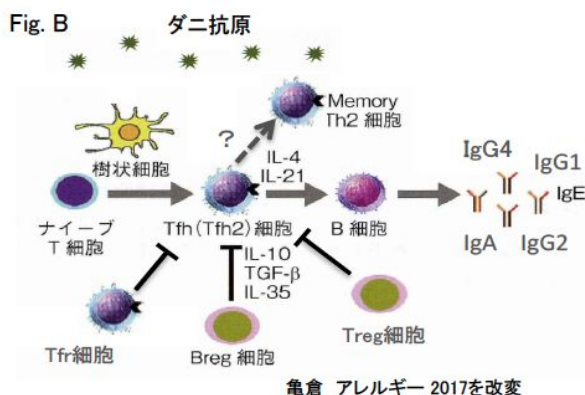
1. 研究開始当初の背景

T 濾胞ヘルパー細胞(T follicular helper: Tfh) 細胞は B 細胞に対して免疫グロブリンの抗原に対する親和性増強と産生を促進する細胞である。アレルギーにおけるアレルゲン特異的免疫療法(Allergen specific Immunotherapy: AIT)ではアレルゲン特異的 IgE に対する遮断抗体、主に IgG を含む IgG4 や IgA 抗体が産生され、アレルギー反応が抑制され症状の改善することが報告されている(Fig. A)。

Fig. A



2. 研究の目的



Tfh 細胞とそのサブセット細胞(特に Tfh2 細胞は B 細胞に作用し IgE 産生を促す)、ヒトリンパ節濾胞内で Tfh 細胞を抑制する濾胞制御性(T follicular regulatory: Tfr)細胞及び免疫細胞を抑制的に制御する制御性 T(regulatory T:Treg) 細胞と制御性 B(regulatory B: Breg)細胞の免疫細胞群と家塵ダニ(house dust mite: HDM)特異的免疫グロブリン(IgE, IgG4 及び IgG)の相互の関連を解析する(Fig. B)。

3. 研究の方法

上記の免疫細胞群は FACS にて測定し、HDM 特異的免疫グロブリンは ELISA にて測定する。測定期間は 2 年間とし、家塵ダニ舌下免疫療法(Sublingual immunotherapy: SLIT)の治療前、3 ヶ月目、6 ヶ月目、12 ヶ月目、18 ヶ月目、24 ヶ月目に末梢血を用い測定する。一部の症例で細胞内 FACS を用いて IL-4 と IFN- γ の発現も測定する。また、症状・治療スコアを国際的基準に基づき記載し、治療反応性の指標とする。SLIT 治療より改善を認めた症例を responder、不変・悪化した症例を non-responder とした。

4. 研究成果

(1) responder では IgE 産性能を有する末梢血(circulating:c)Tfh2 細胞は治療開始 1 年で有意に低下し、Th1 細胞の性質を有する cTfh1 細胞は上昇した。

(2) responder では Tfh2/cTfr 細胞比及び cTfh2/cBreg 細胞比は 1 年及び 6 ヶ月から 12 ヶ月目に有意に低下した。この期間 responder 群では cTfh2 細胞と cTfr 細胞間の有意な負の相関が認められた。

(3) 一方、HDM 特異的免疫グロブリンでは IgE は 3 カ月目に一過性に上昇した後に 24 ヶ月目まで低下した。IgG4 と IgG は 24 ヶ月目まで継続的に上昇し、特に responder では有意に高値であった。

(4) 一部の症例で治療前と 24 か月後の IL-4 と IFN- γ の発現を検討したところ、24 ヶ月後では治療前に比べ、IL-4 の発現低下と IFN- γ の発現上昇を認めた。

(5) 治療前の今回解析した免疫担当細胞の割合やその細胞間の比について多変量ロジスティック解析したところ responder では cTfh2 細胞/cTfr 細胞比と cTfh2/cBreg 細胞比の odds 比が有意に高く、治療前の治療反応性を予測する指標となることが示された。

これらの知見より、研究の目的に付した Fig.B において、responder 群では SLIT により経過中に Tfr 細胞や Breg 細胞が誘導され IgE 産性を促す Tfh2 細胞を抑制し、ダニ特異的 IgE 産生は減少し、反対に制御性サイトカインにより IgG4 と IgG 抗体は増加し、このことが治療効果発現

に重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shigehara Katsunori, Kamekura Ryuta, Ikegami Ippei, Sakamoto Hiroshi, Yanagi Masahiro, Kamiya Shiori, Kodama Kentaro, Asai Yuichiro, Miyajima Satsuki, Nishikiori Hirotaka, Uno Eiji, Yamamoto Keisuke, Takano Kenichi, Chiba Hirofumi, Ohnishi Hirofumi, Ichimiya Shingo	4. 巻 14
2. 論文標題 Circulating T follicular helper 2 cells, T follicular regulatory cells and regulatory B cells are effective biomarkers for predicting the response to house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic respiratory diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1284205	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 重原克則
2. 発表標題 ダニ舌下免疫療法における濾胞Tヘルパー細胞と特異的Igの2年間解析
3. 学会等名 第72回日本アレルギー学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 重原重原克則、亀倉隆太、池上一平、柳昌弘、山本圭佑、一宮慎吾
2. 発表標題 鼻炎合併喘息患者におけるダニ舌下免疫療法の濾胞ヘルパー及び制御性T細胞を中心とした解析
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	亀倉 隆太 (Kamekura Ryuta) (70404697)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	

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
---------	---------