

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16827

研究課題名（和文）ダニ抗原舌下免疫療法の応答性に関わる薬理遺伝学的バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of pharmacogenetic biomarkers of response to sublingual immunotherapy of house dust mite

研究代表者

木戸口 正典（Kidoguchi, Masanori）

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：30880132

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ダニ抗原舌下免疫療法患者のHLA遺伝子型と舌下免疫療法への応答性との関連を明らかにすることを目的とし、舌下免疫療法の応答性が予測可能な薬理遺伝学的バイオマーカーの開発を目指している。ダニ抗原舌下免疫療法を行っている患者のうち505名を症例登録し、舌下免疫療法の治療開始前後の症状アンケートを取得し効果判定を行った。参加者からそれぞれ血液を採取し、DNAを抽出し、遺伝子型決定を行った。さらに、得られたデータと日本人集団のリファレンスデータを用いて全ゲノムインピュテーション、HLAインピュテーションを行った。現在は治療応答性との関連を分析中で解析結果について検証を行っている段階である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スギ花粉症やダニ抗原アレルギー性鼻炎は近年増加傾向であり、日本人の2人に1人が罹患している国民病である。舌下免疫療法は唯一根治性のある治療として注目されている。本研究代表者は、以前にスギ花粉舌下免疫療法を行っているスギ花粉症患者において、HLA-DPB1*05:01遺伝子型を保有する患者は、保有しない患者と比較して、治療応答性が低いことを見出した。本研究では、ダニ抗原舌下免疫療法患者を対象とし実施し、治療応答性との関連を分析中で解析結果について検証を行っている段階である。本研究で得られる成果は、将来的にダニ抗原舌下免疫療法の応答性が予測可能な薬理遺伝学的バイオマーカーとなる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to determine the association between HLA genotype and response to sublingual immunotherapy (SLIT) in patients with house dust mite (HDM) SLIT and to develop a pharmacogenetic biomarker that could predict response to HDM SLIT. A total of 505 patients receiving HDM SLIT were enrolled. Symptom questionnaires were obtained from the study subjects before and after the start of SLIT to determine responses. Blood samples were collected from each patient, DNA was extracted, and genotyping was performed. In addition, whole genome imputation and HLA imputation were performed using the obtained data and Japanese reference data, and the association with response to HDM SLIT was analyzed.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：アレルギー性鼻炎 舌下免疫療法 薬理遺伝学 全ゲノム関連解析

1. 研究開始当初の背景

花粉やダニ（ハウスダスト）抗原を原因とするアレルギー性鼻炎は近年増加傾向であり、日本人の2人に1人が罹患しており、アレルギー性鼻炎の病態解明や治療法の確立は喫緊の課題である（Sakashita M, et al. *Allergol Int* 2020）。舌下免疫療法は唯一根治性のある治療として注目され、国内では2014年にスギ花粉症、2015年にダニ抗原アレルギー性鼻炎に対する薬剤が発売された。しかしながら、舌下免疫療法は70%以上の症例に有効性が認められる一方で、2年以上の長期治療にも関わらず10~30%程度の症例には効果が乏しく、十分な普及には至っていない。そのため、舌下免疫療法開始時に応答性を予測するバイオマーカーの開発が望まれている。

アレルギー性鼻炎をはじめとするI型アレルギー疾患は遺伝学的要因に基づく感作や発症の個人差が存在する。その中でもHLA class II領域が複数のアレルギー疾患において報告されている（Waage, et al. *Nat Genet* 2018）。抗原ペプチドは抗原提示細胞表面のヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen, HLA）によって認識され細胞内へ取り込まれ、HLA-ペプチド複合体として細胞外へエンドサイトーシスされ、T細胞表面のT細胞受容体（TCR）へ結合しT細胞の活性化を誘導する。舌下免疫療法は、抗原提示細胞によるT細胞の分化、2型ヘルパーT細胞（Th2）の減少、1型ヘルパーT細胞（Th1）の活性化、調節性T細胞（Treg）の増加などの免疫学的メカニズムで免疫寛容を誘導すると考えられている（Shamji MH, et al. *J Allergy Clin Immunology* 2017）。

本研究代表者は、スギ花粉症において *HLA-DPB1*05:01* がスギ花粉に易感作を示し、スギ花粉抗原ペプチド結合ポケットである *HLA-DPB1* の立体構造的変化との関連を見出した。さらに、スギ舌下免疫療法への応答性において、*HLA-DPB1*05:01* を保有するスギ花粉症患者は保有しない患者と比較してスギ花粉舌下免疫療法に対する不応性が確認された（Kidoguchi M, *Allegy* 2022）。つまり、スギ花粉症では抗原提示細胞表面に存在する抗原ペプチド結合ポケットであるHLA class IIの立体構造がスギ花粉への感作および舌下免疫療法の応答性にそれぞれ関与していた。

本研究代表者は、異なる抗原であるダニ抗原アレルギー性鼻炎に関しても、HLA遺伝子を含む遺伝子型とダニ舌下免疫療法の応答性が関連しているのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、ダニ抗原舌下免疫療法患者のHLA遺伝子を含む全ゲノムにわたる遺伝子型と舌下免疫療法への応答性との関連を明らかにすることを目的とした。さらに、本研究で明らかになかった遺伝子型を用いて、ダニ抗原舌下免疫療法の応答性を予測する検査方法確立を目指した。

3. 研究の方法

本研究は以下の手順により遂行した。

①対象者と検体収集

研究代表施設および研究協力施設に通院しているダニ舌下免疫療法患者を対象とした。舌下免疫療法患者では治療前後に症状アンケート調査を実施し、ダニ舌下免疫療法への治療応答性・非応答性を判定した。

②HLA遺伝子を含む全ゲノムにわたる遺伝子型の決定

ダニ舌下免疫療法患者の血液からDNAを抽出し、全ゲノム関連解析（GWAS）を行いゲノムデータを取得した。また、得られたデータと日本人集団のリファレンスデータを用いて全ゲノムインピュテーション、HLAインピュテーションを行い、全ゲノムならびにHLA遺伝子型を決定した。

③HLA遺伝子を含む全ゲノムにわたる遺伝子型と治療応答性との関連解析

HLA遺伝子を含む全ゲノムにわたる遺伝子型とダニ舌下免疫療法への治療応答性・非応答性との比較から、ダニ舌下免疫療法の治療応答性に関わる遺伝子型を同定する。さらに、HLA遺伝子についてはその遺伝子型に特異的な一塩基多型（tagSNP）を同定し、薬理遺伝学的バイオマーカー検査法の確立を目指す。

4. 研究成果

研究代表施設および研究協力施設において、ダニ抗原舌下免疫療法を行っている患者のうち505名を症例登録した。研究対象者の舌下免疫療法の治療開始前後の症状アンケートを取得し効果判定を行った。参加者からそれぞれ血液を採取し、DNAを抽出した。抽出後はDNA濃度の定量

ならびに品質チェック(QC)を行い、遺伝子型が同定困難な低濃度ならびに低品質サンプルはなかった。505症例の抽出したDNAを用いて、Infinium Asian Screening Array (Illumina)を用いて遺伝子型決定を行った。さらに、Arrayで得られた結果から、GenomeStudio softwareを用いて実験結果のQCを行った。さらに、得られたデータと日本人集団のリファレンスデータを用いて全ゲノムインピュテーション、HLAインピュテーションを行った。

現在、HLA遺伝子を含む全ゲノムにわたる遺伝子型と治療応答性との関連を分析中であり、複数の候補遺伝子が同定されており、解析結果について検証を行っている段階である。本研究で得られる成果は、将来的にダニ抗原舌下免疫療法の応答性が予測可能な薬理遺伝学的バイオマーカーとなる可能性を秘めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kidoguchi Masanori, Morii Wataru, Noguchi Emiko, Yuta Atsushi, Ogawa Yukiko, Nakamura Takako, Kikuoka Hiroataka, Kouzaki Hideaki, Arai Hiroyuki, Ii Rieko, Adachi Naoto, Koyama Keisuke, Ninomiya Takahiro, Imoto Yoshimasa, Sakashita Masafumi, Fujieda Shigeharu	4. 巻 77
2. 論文標題 HLA DPB1*05:01 genotype is associated with poor response to sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1633 ~ 1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 木戸口 正典	4. 巻 125
2. 論文標題 遺伝子型に基づく鼻副鼻腔疾患の治療戦略	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nippon Jibiinkoka Tokeibugeka Gakkai Kaiho(Tokyo)	6. 最初と最後の頁 1538 ~ 1541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3950/jibi inkotokeibu.125.11_1538	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 木戸口 正典	4. 巻 2
2. 論文標題 HLA遺伝子多型によるスギ花粉舌下免疫療法の応答性を予測する薬理遺伝学的検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌	6. 最初と最後の頁 137 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24805/jiaio.2.4_137	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 Imoto Yoshimasa, Ueki Shigeharu, Kato Yukinori, Yoshida Kanako, Morikawa Taiyo, Kimura Yukihiko, Kidoguchi Masanori, Tsutsumiuchi Toshiki, Koyama Keisuke, Adachi Naoto, Ito Yumi, Ogi Kazuhiro, Sakashita Masafumi, Yamada Takechiyo, Schleimer Robert P., Takabayashi Tetsuji, Fujieda Shigeharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 793607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.793607	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 Oka Aiko, Kidoguchi Masanori, Kariya Shin, Fujiwara Tazuko, Yuta Atsushi, Miyashita Hiromi, Higaki Takaya, Ogawa Yukiko, Kanai Kengo, Makihara Sei ichiro, Haruna Takenori, Kunisawa Jun, Adachi Naoto, Koyama Keisuke, Ii Rieko, Noguchi Emiko, Fujieda Shigeharu, Nishizaki Kazunori, Okano Mitsuhiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Role of salivary microbiome in IL-10 production and efficacy of sublingual immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2617 ~ 2620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kidoguchi Masanori, Imoto Yoshimasa, Noguchi Emiko, Nakamura Takako, Morii Wataru, Adachi Naoto, Ii Rieko, Koyama Keisuke, Aoki Satoshi, Miyashita Keisuke, Hosokawa Yu, Omura Kazuhiro, Tanaka Yasuhiro, Tanaka Kaori, Hida Yukio, Ninomiya Takahiro, Kato Yukinori, Sakashita Masafumi, Takabayashi Tetsuji, Fujieda Shigeharu	4. 巻 152
2. 論文標題 Middle meatus microbiome in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis in a Japanese population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1669 ~ 1676.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2023.06.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda Takeshi, Suzuki Masanobu, Kato Yukinori, Kidoguchi Masanori, Kumai Takumi, Fujieda Shigeharu, Sakashita Masafumi	4. 巻 51
2. 論文標題 The current findings in eosinophilic chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 51 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2023.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 木戸口正典
2. 発表標題 舌下免疫療法のプレジジョンメディシン
3. 学会等名 第123回 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸口正典
2. 発表標題 遺伝子研究をはじめてみよう
3. 学会等名 第2回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸口正典
2. 発表標題 鼻茸のエンドタイプ診断パネル開発と個別化医療への応用
3. 学会等名 第61回 日本鼻科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masanori Kidoguchi, Wataru Morii1, Emiko Noguchi, Atsushi Yuta, Yukiko Ogawa, Takako Nakamura, Hirotaka Kikuoka, Hideaki Kouzaki, Hiroyuki Arai, Rieko Ii, Naoto Adachi, Keisuke Koyama, Takahiro Ninomiya, Yoshimasa Imoto, Masafumi Sakashita, and Shigeharu Fujieda
2. 発表標題 HLA-DPB1*05:01 genotype is a predictive biomarker of sublingual immunotherapy response for Japanese cedar pollinosis
3. 学会等名 第71回 日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸口正典
2. 発表標題 HLA-DPB1*05:01遺伝子型がスギ花粉舌下免疫療法の応答性が低いことに関する
3. 学会等名 第9回 日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸口正典、藤枝重治
2. 発表標題 HLA遺伝子多型によるスギ花粉舌下免疫療法の応答性を予測する薬理遺伝学的検討
3. 学会等名 第1回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木戸口正典
2. 発表標題 HLA遺伝子多型による舌下免疫療法の新たな薬理遺伝学的バイオマーカー
3. 学会等名 第60回 日本鼻科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Kidoguchi、Emiko Noguchi、Shigeharu Fujieda
2. 発表標題 Association between the NOS2 pentanucleotide repeat polymorphism and risk of postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Japanese population
3. 学会等名 The 29th Congress of The European Rhinologic Society（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木戸口正典、足立直人、井伊里恵子、田淵経司、意元義政、坂下雅文、藤枝重治
2. 発表標題 増悪を繰り返す喉頭アレルギーに著効した舌下免疫療法の1例
3. 学会等名 第70回 日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Kidoguchi、Emiko Noguchi、Atsushi Yuta、Shigeharu Fujieda
2. 発表標題 HLA-DPB1*05:01 genotype is a predictive biomarker of sublingual immunotherapy response for Japanese cedar pollinosis
3. 学会等名 American Academy of Allergy Asthma & Immunology 2022 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤枝重治、小山佳祐、足立直人、木戸口正典
2. 発表標題 鼻副鼻腔疾患と細菌叢
3. 学会等名 第122回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Koyama、Masanori Kidoguchi、Naoto Adachi、Rieko Ii、Yukihiro Kimura、Kazuhiro Ogi、Masafumi Sakashita、Emiko Noguchi、Shigeharu Fujieda
2. 発表標題 The association between the human microbiome in the nasal cavity and the number of sensitization in allergic rhinitis
3. 学会等名 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山佳祐、木戸口正典、足立直人、井伊里恵子、坂下雅文、野口恵美子、藤枝重治
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎における鼻腔・唾液・便のマイクロバイオーーム
3. 学会等名 第2回 耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸口正典
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎と鼻腔マイクロバイオーム
3. 学会等名 第2回 耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足立直人、木戸口正典、井伊里恵子、小山佳祐、意元義政、坂下雅文、高林哲司、田中康広、野口恵美子、藤枝重治
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた好酸球性副鼻腔炎の鼻腔真菌叢解析
3. 学会等名 第2回 耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井伊里恵子、足立直人、木戸口正典、野村彩美、高畑淳子、小山佳祐、宮本秀高、廣瀬由紀、岡本昌之、野口恵美子、藤枝重治、松原篤、田淵経司
2. 発表標題 好酸球性中耳炎のマイクロバイオーム解析
3. 学会等名 第2回 耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸口正典、足立直人、井伊里恵子、野口恵美子、湯田厚司、藤枝重治
2. 発表標題 スギ花粉舌下免疫療法の応答性を予測する薬理遺伝学的予測モデルの開発
3. 学会等名 第72回 日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masanori Kidoguchi、Yoshimasa Imoto、Emiko Noguchi、Shigeharu Fujieda
2. 発表標題 Repressive effects of Lipopolysaccharide from Fusobacterium nucleatum on epithelial type 2 inflammation in eosinophilic chronic rhinosinusitis
3. 学会等名 American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI) annual meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木戸口正典、ほか	4. 発行年 2023年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 116
3. 書名 JOHNS39巻2号(2月号) 副鼻腔炎診療は変わったか?	

〔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
研究協力者	野口 恵美子 (Noguchi Emiko)		
研究協力者	足立 直人 (Adachi Naoto)		
研究協力者	藤枝 重治 (Fujieda Shigeharu)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	湯田 厚司 (Yuta Atsushi)		
研究協力者	阪本 浩一 (Sakamoto Hirokazu)		

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