

令和元年6月13日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04987

研究課題名(和文) 唾液プロテオーム解析によるスギ花粉症舌下免疫療法の効果予測因子の同定と創薬展開

研究課題名(英文) Development of predicting factor for the efficacy of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis using saliva

研究代表者

岡野 光博 (Okano, Mitsuhiro)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60304359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の根本的な治療である一方、長期的な治療となり、またその効果には患者差を認める。舌下免疫療法の治療抗原が最初に反応する生体因子が唾液であることから、我々は唾液に注目し、唾液を用いて舌下免疫療法の治療効果が予測できないか検討した。その結果、唾液には単球系細胞から免疫を制御するIL-10の産生を誘導する作用があることが判明した。さらに舌下免疫療法が著効する患者では、治療前の唾液のIL-10産生誘導能が有意に高いことが判明した。以上の結果からは、治療前の唾液を用いることで、舌下免疫療法の著効例が予測できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義として、舌下免疫療法の作用メカニズムの一端が解明されたこと、舌下免疫療法の新しい治療効果予測法が開発されたことが挙げられる。舌下免疫療法の治療抗原が最初に反応する宿主の因子が唾液にも関わらず、これまで唾液に注目した研究はみられなかった。唾液が舌下免疫療法の効果に関わるという今回の研究成果は、国内外を通じて独創性が高い知見と考える。社会的意義としては、本研究によって舌下免疫療法が著効する患者選択を治療前に予測できる意義が挙げられる。舌下免疫療法は長期間の治療を要することから、より有効な患者に医療資源を投入することは医療経済的な意義も高いものとする。

研究成果の概要(英文)：Although sublingual immunotherapy (SLIT) is a curative treatment for allergic rhinitis, this treatment needs long period to archive clinical remission. In addition, some patients are resistant to the treatment. We sought to determine whether saliva is associated with the clinical effectiveness of SLIT in Japanese cedar pollinosis. Both monocytes and THP-1 cells produced substantial amounts of IL-10 in response to whole saliva. Levels of IL-10 produced by THP-1 cells in response to saliva collected prior to SLIT were significantly higher in asymptomatic patients than disease-onset patients following SLIT. Our results provide a basis for why the sublingual route is effective and preferable in allergen immunotherapy. Saliva-induced IL-10 levels produced by THP-1 cells may be a predictive marker for clinical remission after SLIT.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：舌下免疫療法 唾液 IL-10 アレルギー性鼻炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎の寛解を誘導できる、根治的な治療である。その一方で、寛解を誘導するには長期的な治療期間が必要であること、全ての患者に効果を示さず、著効例がある一方で、無効例も存在することなどが知られている。したがって、舌下免疫療法の効果予測因子の同定および臨床開発が望まれている。

2. 研究の目的

舌下免疫療法の治療エキスが最初に反応する宿主因子が唾液であることから、唾液を用いた舌下免疫療法の治療予測が可能か検討した。

3. 研究の方法

健康成人およびスギ花粉症患者より唾液を採取した。自己単球または単球系細胞株 THP-1 細胞に唾液を添加し、制御性サイトカインである IL-10 の産生を測定した。スギ花粉症患者においてはスギ花粉飛散期の症状をモニターし、IL-10 産生量との関連を検討した。

4. 研究成果

ヒト唾液は単球系細胞からの IL-10 産生を誘導した。IL-10 産生は唾液のフィルター処理やポリミキシン B/抗 TLR2 抗体処理にて減弱したことから、唾液の細菌叢の関与が示唆された。舌下免疫療法が著効した患者では、著効しなかった(発症)患者と比較して、治療前唾液刺激による THP-1 細胞からの IL-10 産生量が有意に高かった。以上の結果より、治療開始時の唾液の性状(IL-10 産生誘導環境)が舌下免疫療法の効果に關与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7 件)

Haruna T, Kariya S, Fujiwara T, Yuta A, Higaki T, Zhao P, Ogawa Y, Kanai K, Hitara Y, Oka A, Nishizaki K, Okano M. Role of saliva in the efficacy of sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *Allerology International* 68: 82-89, 2019. 査読あり

Haruna T, Kariya S, Higaki T, Makihara S, Kanai K, Komatsubara Y, Oka A, Nishizaki K, Okano M. Determining an appropriate time to start prophylactic treatment with intranasal corticosteroids in Japanese cedar pollinosis. *Medical Science (Basel)* 7: E11, 2019. 査読あり

Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S, Masuyama K. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Pediatric Allergy and Immunology* 30: 66-73, 2019. 査読あり

Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Sakurai T, Imuma T Yamamoto T, Hanazawa T, Horiguchi S, Kurono Y, Honda K, Majima Y, Masuyama K, Takeda N, Fujieda S, Okano M, Ogino S, Okubo K. Complementary and alternative medicine for allergic rhinitis in Japan. *Allergology International* 66: 425-431, 2017. 査読あり

Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablets is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 72: 435-443, 2017. 査読あり

Osada T, Harada T, Asaka N, Haruma T, Kino K, Sasaki E, Okano M, Yamada A, Utsugi T. Identification and gene cloning of a new major allergen Cha o 3 from *Chamaecyparis obtuse* (Japanese cypress) pollen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138: 911-913, 2016. 査読あり

Noyama Y, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Makihara S, Haruna T, Kanai K, Higaki T,

Nishizaki K. Effect of intranasal corticosteroid on pre-onset activation of eosinophils and mast cells in experimental Japanese cedar pollinosis. Allergology International 65:269-265, 2016. 査読あり

〔学会発表〕(計5件)

Mitsuhiro Okano. Usefulness of saliva to predict clinical effectiveness after sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. Korean Rhinologic Society March 11, 2018. Korea.

Mitsuhiro Okano. Usefulness of saliva to predict clinical effectiveness after sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. American Academy of Allergy Asthma and Immunology March 5, 2018. USA.

Mitsuhiro Okano. Usefulness of saliva to predict clinical remission after sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. European Rhinologic Society April 25, 2018. London.

岡野光博、檜垣貴哉、春名威範、假谷 伸、野山和廉、小山貴久、藤原瑠美、趙 鵬飛、牧原靖一郎、金井健吾、西崎和則. スギ花粉症に対する鼻噴霧用ステロイド薬初期療法の医療経済学的評価. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2016年2月6日鳥羽市(三重県)

Mitsuhiro Okano. Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps International Symposium on Recent Advances in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis 2015年10月23日パナマシティ(パナマ)

〔図書〕(計2件)

岡野光博. アレルギー鼻炎. 今日の治療指針 医学書院 東京 2018 1535-1537 頁.

岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎. 小児耳鼻咽喉科. 金原出版 東京 2017 174-180 頁.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 口腔細菌の簡易予測法

発明者: 岡野光博、湯田厚司

権利者: 同上

種類: 特許出願

番号: 2017-18100

出願年: 2017年

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：檜垣 貴哉

ローマ字氏名： Takaya Higaki

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：30587407

研究分担者氏名：春名 威範

ローマ字氏名： Haruna Takenori

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学病院

職名：医員

研究者番号（8桁）：70646182

研究分担者氏名：野山 和廉

ローマ字氏名：Noyama Yasuyuki

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学病院

職名:医員

研究者番号（8桁）：80646183

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。