

平成30年6月8日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20211

研究課題名(和文)新規経口免疫寛容剤を用いたスギ花粉症に対する2重盲検ランダム化比較試験

研究課題名(英文) New oral immunotherapy with Cry j 1-galactomannan conjugate for Japanese cedar pollinosis: a randomized controlled trial.

研究代表者

村上 大輔 (Murakami, Daisuke)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80568965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：30%以上が罹患しているといわれるスギ花粉症。いまや国民病とも一部で呼ばれていますが、これまで、短期間で治す体質改善治療(免疫療法)はありませんでした。そこで、これまでになかった、カプセルを飲んで治す治療法を新たに開発しました。これは、腸管免疫を利用した新しい免疫療法です。カプセルの中には、スギ抗原と多糖体の一種であるガラクトマンとの複合体が含有されており、これを花粉が飛散する前と飛散中の約2ヵ月の間毎日服用する方法です。本研究において、標準的治療に比べ、約6割、抗アレルギー薬を減らす効果認められました。近い将来、アレルギー体質を改善する新しい治療につながる可能性があります。

研究成果の概要(英文)：The prevalence of Japanese cedar pollinosis (JCP) has been increasing, and is currently around 30%. JCP is now called a part of Japanese national disease, but until now there has been no treatment to improve the allergy constitution in a short term regimen. Therefore, we developed a new oral immunotherapy to take antigen-galactomannan conjugate capsules using intestinal immunity. In addition, the treatment period is very short for about 2 months before and after the pollen is scattered. In this RCT, OIT with antigen-galactomannan conjugate was safe and approved to reduce anti-allergic medicine by about 60% compared to standard treatment. In the near future, there is a possibility that it will lead to a new immunotherapy to improve the allergy constitution.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：アレルギー性鼻炎 スギ花粉症 経口免疫療法

1. 研究開始当初の背景

スギ花粉症は、国民の約25%が罹患しており、花粉症によって生活の質の低下、労働生産性の低下が問題となっている。根本治療として本邦では皮下免疫療法が行われてきたが侵襲があり、治療期間も複数年に及び、また副作用として重篤なアナフィラキシーショックを起こす可能性があるためにあまり普及していないのが現状である。以上のことから根本的治療として短期間で効果が期待でき侵襲、副作用の少ない免疫療法の出現が切望されてきた。そして近年、山口大学農学部加藤昭夫名誉教授らによってスギ花粉症に対する新しい経口免疫寛容剤(スギ抗原-ガラクトマンナン複合体)が開発された。抗原のIgE エピトープをガラクトマンナンによってマスクすることで抗原に対するアレルギー反応はほぼ抑制され¹⁾、また胃酸に抵抗性でエピトープ部位が分解されずに腸管に到達し、樹状細胞のマノースレセプターを介して効率よく吸収される²⁾。従ってこの経口免疫寛容剤を用いて経口免疫療法を行うことで簡便、安全に、効率よく免疫寛容が誘導され花粉症状の緩和が期待できると考えた。そこで我々は2010年より九州大学病院耳鼻咽喉科外来でこの経口免疫剤を用いてスギ花粉症に対するオープン試験を行ってきた。経口免疫療法のプロトコールは花粉飛散期1か月前より経口免疫寛容剤の内服を始め、花粉飛散ピーク期まで服用を継続する短期間の経口免疫療法であるが従来の薬物療法より花粉飛散期の症状薬物スコア(symptom-medication score)が改善することと有害事象を明らかにし、学会(2011日本鼻科学会、2013日本耳鼻咽喉科学会総会)論文としてその結果を報告してきた³⁾。以上のようにこれまで行ってきたオープン試験の結果からは、既存の皮下免疫療法、舌下免疫療法と比較して簡便に、安全に比較的早期に免疫寛容を誘導し花粉症状を抑制する効果があることが示唆されている。しかしながらあくまでオープン試験の結果であるのでやはりEBMを確立するには、2重盲検ランダム化比較試験(RCT)が不可欠である。これまでに国内外で花粉症に対する経口免疫療法で有効性を示したRCTの論文はほとんどない。スギ抗原-ガラクトマンナン複合体を用いた経口免疫療法のこれまでのオープン試験の結果からはRCTにおいても十分有効で安全な治療法として結果を示すことが期待できる。そしてRCTでその有効性、安全性を示すことができれば今までに実現できなかった画期的な治療法として広く世界に認められ、今後、臨床治療の場に新しい治療法として導入することも可能となる。また、スギ抗原-ガラクトマンナン複合体を作成する技術は、他の花粉症やダニ、ホコリに対する通年性アレルギー、また食物アレルギーにも応用可能な技術なので有効性と安全性を示すことができればさらに今後の治療の発

展が見込まれる。

【参考文献】

1. Usui M, et al : Reduction of antigenicity of Cry j 1, major allergen of Japanese cedar pollen, by the attachment of polysaccharides. Biosci Biotechnol Biochem 67 : 2425-2430, 2003
2. Aoki R et al : Effects of various saccharides on the masking of epitope sites and uptake in the gut of cedar allergen Cry j 1-saccharide conjugates by a naturally occurring Maillard reaction. J Agric Food Chem 58 : 7986-7990, 2010
3. Murakami D, et al. Phase I/II study of oral immunotherapy with Cry j1-galactomannan conjugate for Japanese cedar pollinosis. Auris Nasus Larynx 41:350-358, 2014

2. 研究の目的

皮下免疫療法、舌下免疫療法と比較して短期間で免疫寛容の誘導が期待できる、アナフィラキシーのリスクの少ない新規経口免疫寛容剤(スギ抗原-ガラクトマンナン複合体)を用いてスギ花粉症に対する2重盲検ランダム化比較試験を行いその有効性と安全性を検討する。

3. 研究の方法

成人に対してスギ花粉飛散期前から約2か月のスギ抗原-ガラクトマンナン複合体を用いた短期間の経口免疫治療を行い、2重盲検ランダム化比較試験を行い、その治療効果、有害事象を明らかにする。

4. 研究成果

スギ花粉症患者54名に対して2重盲検ランダム化比較試験を実施した。新規経口免疫寛容剤であるスギ抗原(Cryj1:187.5µg)-ガラクトマンナンカプセルをスギ花粉飛散時期前より約1ヶ月前(1月中旬)より18日間かけて漸増内服し、その後、維持量として4Cap(Cryj1:total 750µg) 2x/日を51日間連続し内服投与を行い、primary outcomeとして花粉飛散期中のsymptom-medication score、secondary outcomeとして花粉飛散期中のsymptom score、medication score、経口免疫療法中の有害事象をプラセボ群と比較検討した。データの収集、マネージメント、解析はダブルブラインド試験のため第三者機関に委託して研究を遂行した。

臨床試験の結果はprimary outcomeとして花粉飛散期中のsymptom-medication scoreは全飛散期を通してプラセボ群と比較してスコアの低下が認められたが統計学的には差が認められなかった。一方でsecondary outcomeとしてのsymptom scoreでは、両群とも差は認められなかったがmedication scoreでは全飛散期を通してプラセボ群と比較してスコアの低下が認められ統計学的にも有意差が認められた。有害事象に関しても、いずれもgrade1で経口免疫療法群、プラセボ群でその発生率に有意差は認められなか

った。臨床試験の結果は、2015年5月20～23日に開催された第116回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会で発表を行った。

また新規経口免疫寛容剤（スギ抗原-ガラクトマンナン複合体）を用いたスギ花粉症に対する2重盲検ランダム化比較試験の結果 既存の免疫療法（皮下免疫療法、舌下免疫療法）と比較し、わずか2か月間の短期間の経口免疫療法で花粉飛散期中の薬物使用スコア（抗ヒスタミン剤や点鼻ステロイド薬の使用）を有意に軽減（約60%減少）できること、重篤な副作用もなく安全性も高い免疫療法であること、またサブ解析の結果ではあるがプラセボ投与群と比較して実薬群では例年の飛散期全般の症状との比較し、有意に症状が改善すること をオンラインジャーナルであるScientific Reports に発表した。また公開に合わせて九州大学のホームページ上でプレスリリースを行い、論文の成果の発表を行い、広くその成果の告知を行った。

試験結果としてスギ抗原-ガラクトマンナン複合体を用いた新規経口免疫の安全性はプラセボ群と同等で花粉飛散期中の薬物使用スコア（抗ヒスタミン剤や点鼻ステロイド薬の使用）が有意に低下（約60%減少）することを示すことは出来たが残念ながら primary outcome として花粉飛散期中の symptom-medication score は全飛散期を通してプラセボ群と比較してスコアの低下が認められたが統計学的には僅かに差が認められなかった。本試験は、臨床試験として探索的な第 Ⅰ相試験に当たる。今回の臨床試験結果をもとに、今後はより検証的な第 Ⅱ相試験を模索する予定である。

さらに今回の臨床試験によって経口投与での花粉症状への抑制効果が示唆されたため、別の投与ルートとして経鼻投与での免疫療法の可能性を模索することとした。経鼻投与は経口投与と比較して抗原量が数10分の1と少ない量で効果が期待できる。これまで実際にヒトの鼻腔に対してスギ抗原-ガラクトマンナン複合体を投与しその効果を検討した研究はしていないためまずは花粉症マウスモデルの作成を行った。今後、作成した花粉症マウスモデル用いて経鼻投与のモデルを作成し、その症状抑制効果について検討を行い、効果が見込まれるようであればヒトに対する経鼻投与での臨床試験を検討する方針である。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. 村上大輔 腸管免疫を利用したスギ花粉症に対する新しい経口免疫療法 医学のあゆみ 264(12):1055-1056. (2018)

2. Daisuke Murakami, Motohiro Sawatsubashi, Hirofumi Omori, Akira Saito, Akio Kato, Shizuo Komune & Takashi

Nakagawa Safety and efficacy of short-term oral immunotherapy with Cry j 1-galactomannan conjugate for Japanese cedar pollinosis: a randomized controlled trial Scientific Reports 7, Article number: 4614 (2017) doi:10.1038/srep46142 [学会発表](計 2 件)

1. 村上大輔 スギ抗原-ガラクトマンナン複合体を用いたスギ花粉症マウス経口免疫療法モデルの作成とその免疫応答 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会 2017年09月28日～30日 山梨県甲府市 甲府富士屋ホテル

2. 村上大輔 スギ花粉症に対するスギ抗原-ガラクトマンナン複合体を用いた経口免疫療法の検討：2重盲検ランダム化比較試験 第116回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会 2015年05月20日～23日 東京都 東京国際フォーラム [図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
腸管免疫を利用したスギ花粉症に対する新しい免疫療法
<https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/119>

6. 研究組織

(1)研究代表者

村上 大輔 (Murakami, Daisuke)
九州大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究者番号：80568965

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()