

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：82729

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00831

研究課題名(和文) トマト・アレルギー：抗原感作から発症、治癒に至るメカニズムの解明

研究課題名(英文) Tomato allergy: Mechanism from antigen sensitization to onset and cure

研究代表者

犬尾 千聡 (Inuo, Chisato)

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・部長

研究者番号：30586780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：スギ花粉暴露とトマトアレルギー感作、トマトアレルギー診断では好塩基球活性化検査の有用性は示唆されたが有意な差は得られなかった。スギ皮下注射免疫療法ではスギ抗原特異的IgEは治療開始後17カ月以降有意に減少した。スギ抗原特異的IgG4は治療開始後5ヶ月以降有意に上昇した。スギ抗原刺激による末梢血好塩基球活性化は用量依存的に低下し、Area under the Curve (AUC)は5ヶ月以降に有意に低下した。早期に脱感作が誘導された後に、寛解に至るというアレルギー免疫療法のこれまで考えられている免疫学的メカニズムがスギ花粉皮下注射免疫療法でも当てはまることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢血好塩基球活性化は発症早期から体内の免疫機構の変化を反映するため、早期診断、発症予防、治療効果の評価に利用できることが期待される。また、長期的にスギ花粉皮下注射免疫療法がスギ抗原に対する末梢血好塩基球活性化を低下させることから、治療により抗原交差性を有するトマト抗原に対する反応も低下させることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The usefulness of basophil activation was suggested in tomato allergen sensitization induced by the exposure to JCP and tomato allergy diagnosis, but no significant difference was obtained. JCP-specific IgE was significantly decreased 17 months after JCP-based subcutaneous allergen immunotherapy(SCIT). JCP-specific IgG4 increased significantly after 5 months SCIT. Peripheral blood basophil activation by JCP stimulation was significantly decreased in a dose-dependent manner, and Area under the Curve (AUC) of the activation was significantly decreased after 5 months SCIT. It was suggested that the previously considered immunological mechanism of allergen immunotherapy, which leads to remission after the induction of desensitization in the early stage, also applies to JCP-based SCIT.

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

## 1. 研究開始当初の背景

### [1]果物アレルギーは頻度が高いが、感作・発症・治癒の因子が不明である。

果物抗原には花粉抗原と共通タンパク(共通抗原性)を持っているものがある。一部の花粉症患者は、生の果物摂取後に口腔内搔痒感、口唇腫脹などの限局的な症状が出現する果物アレルギーを発症する。成人では最も頻度の高い食物アレルギーと報告されている(Sicherer, S.H., J. Allergy Clin. Immunol. 2001)。これまで、原因抗原の報告はあるが、抗原感作から発症、治癒に至るといふ患者側因子は不明である。

### [2]スギ花粉とトマトの交差抗原性(研究グループが同定)

我が国で最も多い慢性疾患であるスギ花粉症患者ではトマト、キウイ、メロンなどの果物アレルギーの報告が多い。我々研究グループは先行研究でスギ花粉とトマトとの交差抗原タンパクを同定している。(Kondo Y. et al. Clinical and experimental allergy. 2002)

### [3]末梢血好塩基球活性化検査(IgE の架橋による活性化の評価)

抗原特異的 IgE 検査は、血液中に遊離している IgE 抗体の測定であり、抗原と IgE が架橋した活性化は評価できない。

好塩基球は細胞表面に IgE 受容体を出している。肥満細胞のように、抗原によって細胞表面の IgE 抗体が架橋されると細胞の活性化が起こる。末梢血好塩基球では、CD203c などの表面マーカーを活性化の指標として、フローサイトメトリーを利用し活性化の測定が可能である(図1)。リンゴアレルギー患者では、末梢血好塩基球活性化検査は、抗原特異的 IgE 値測定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)。

### [4]トマト抗原特異的末梢血好塩基球活性化は、スギ花粉免疫療法後に低下する(先行研究)

申請者らは、トマト抗原に感作されたスギ花粉症患者にスギ花粉免疫療法を行い、開始4ヶ月後にトマト抗原特異的 IgE には変化がなく(1.84 2.1 UA/mL)、トマト抗原に対する末梢血好塩基球活性化が有意に低下することを報告した(図2)。

## 2. 研究の目的

スギ花粉暴露から交差抗原性によってトマトアレルギーは発症する。本研究ではスギ花粉暴露とトマトア

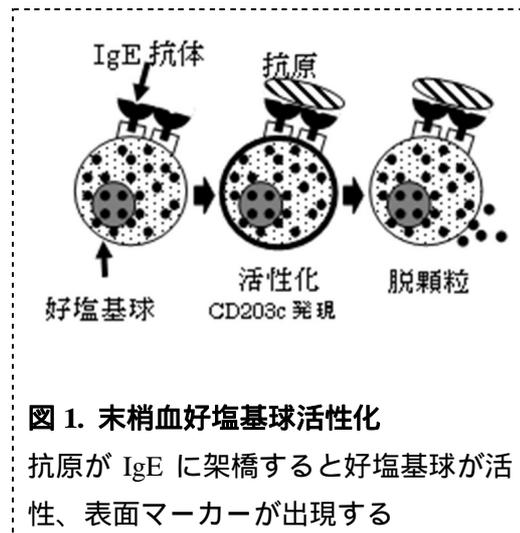


図1. 末梢血好塩基球活性化

抗原が IgE に架橋すると好塩基球が活性、表面マーカーが出現する

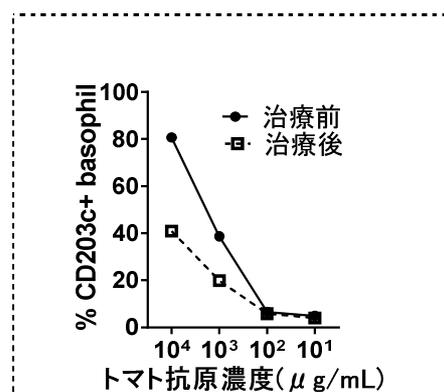


図2. 先行研究

スギ花粉免疫療法前後の  
トマト抗原特異的  
末梢血好塩基球活性化

治療後に反応が低下した  
(P=0.03)

Inuo C et al.

Int Arch Allergy Immunol. 2015

レルゲン感作、トマトアレルギー診断、スギ皮下注射免疫療法のスギ花粉に対する免疫学的パラメーターの変化について末梢血好塩基球活性化検査を含め評価した。

### 3. 研究の方法

#### 1) スギ花粉曝露による抗原特異的 IgE、末梢血好塩基球活性化への影響

スギ花粉症患者のスギ飛散期前後で特異的 IgE・末梢血好塩基球活性化検査（スギ・トマト）を評価した。

スギ花粉症患者 20 名にスギ花粉飛散前、飛散終了後と経時的に採血した（図 3）。

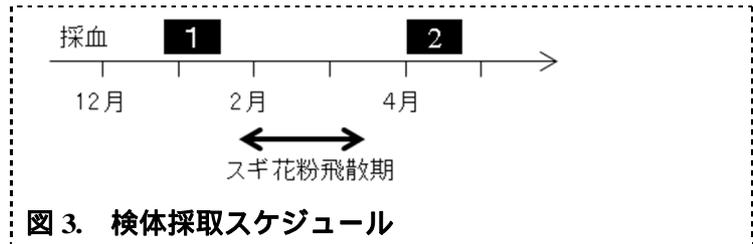


図 3. 検体採取スケジュール

#### 2) トマトアレルギー患者と感作のみの患者のトマト抗原特異的 IgE、末梢血好塩基球活性化

トマト抗原特異的 IgE が陽性 41 例の血液データを解析した。

12 人はトマト摂取時に症状があり、

29 人はトマト摂取しても症状がない“感作のみ”の非トマトアレルギー患者

#### 3) スギ皮下注射免疫療法の長期免疫的变化

スギ花粉症 19 人に 5 年間スギ花粉の皮下注射免疫療法を行った患者についてスギ抗原特異的 IgE・IgG4 検査、末梢血好塩基球活性化検査について経年的な変化を検討した。

### 4. 研究成果

#### 1) スギ花粉曝露による抗原特異的 IgE、末梢血好塩基球活性化への影響

スギ抗原特異的 IgE 値はスギ飛散後に上昇したが、末梢血好塩基球活性化、トマト抗原特異的 IgE 値には有意な変化はなかった(図 4,5)。スギ飛散後にトマト抗原特異的 IgE 値が上昇した群と低下した群では、飛散前の末梢血好塩基球活性化は有意な差はなかった（図 6）。

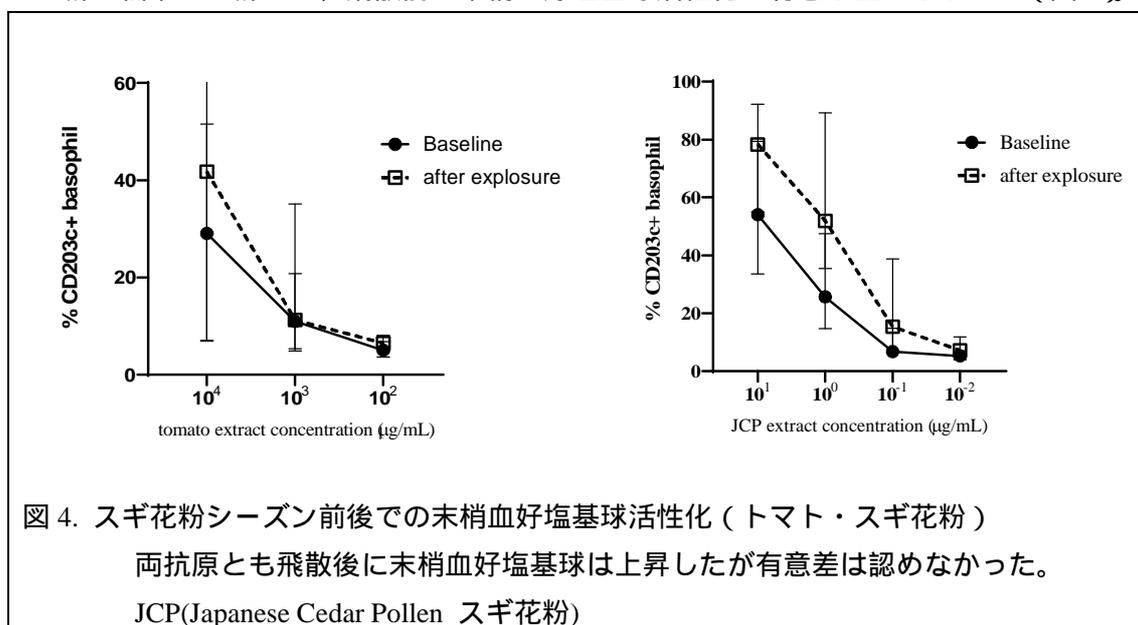
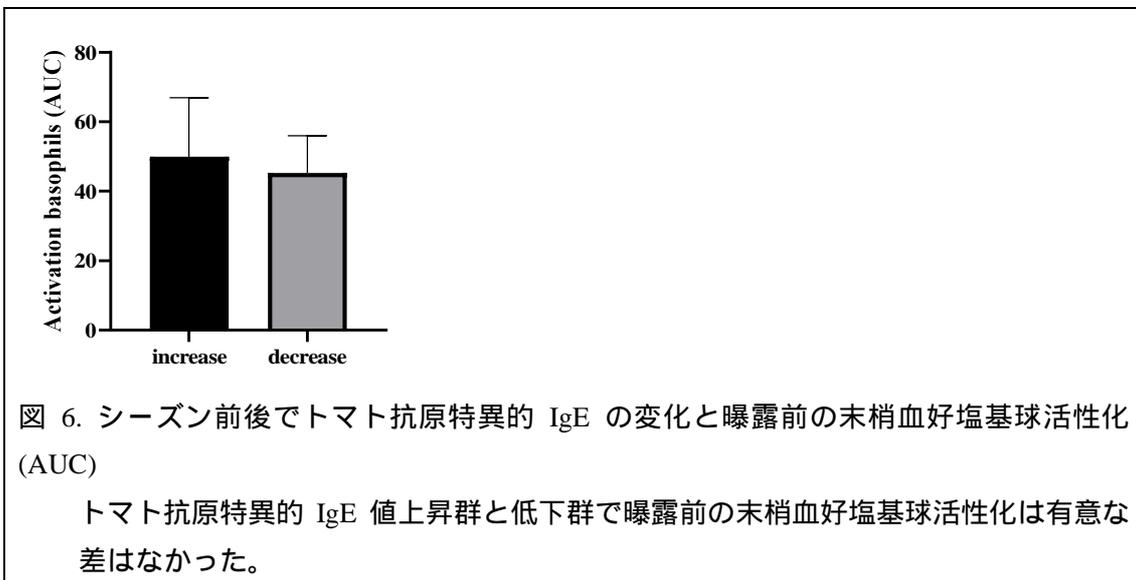
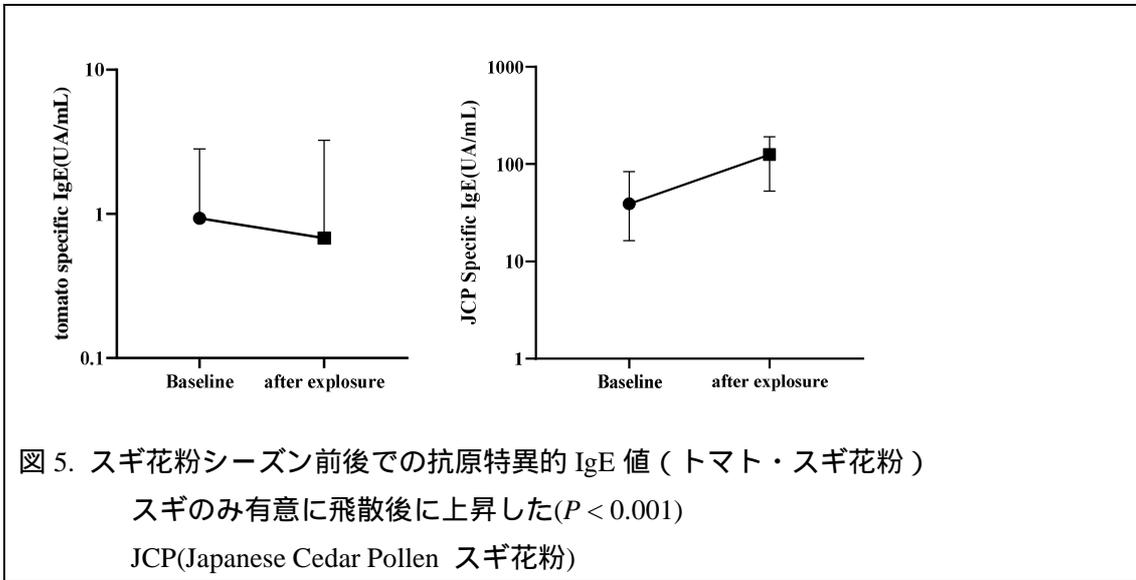


図 4. スギ花粉シーズン前後での末梢血好塩基球活性化（トマト・スギ花粉）

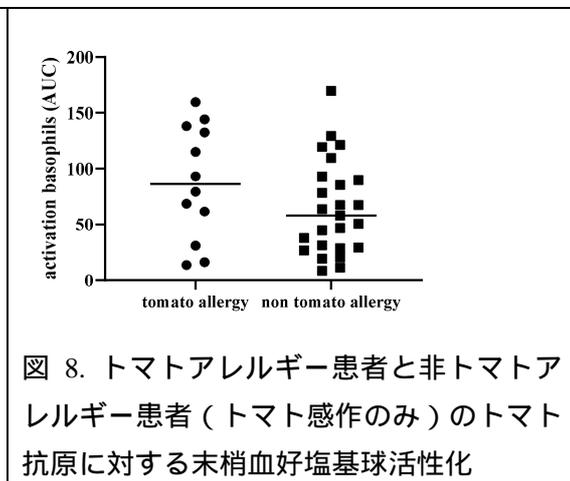
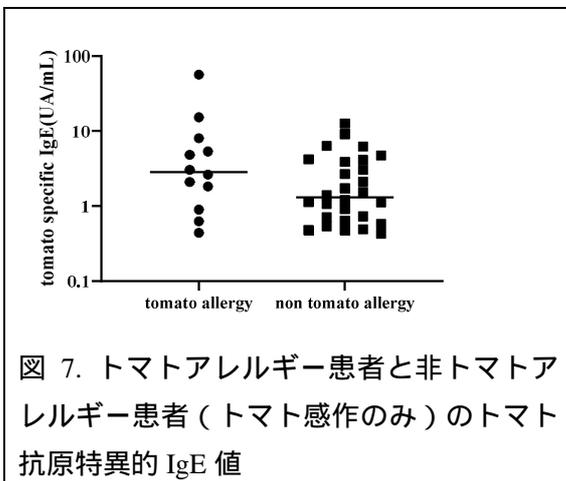
両抗原とも飛散後に末梢血好塩基球は上昇したが有意差は認めなかった。

JCP(Japanese Cedar Pollen スギ花粉)



2) トマトアレルギー患者と感作のみの患者のトマト抗原特異的 IgE、末梢血好塩基球活性化

症状の有無でトマト抗原特異的 IgE 値、末梢血好塩基球活性化検査(AUC)には有意な差は見られなかった。



3) トマトアレルギーを誘導するスギアレルゲンに対するスギ皮下注射免疫療法の長期免疫的变化を検討

スギ抗原特異的 IgE は治療開始後 17 カ月以降有意に減少した (図 9A)。スギ抗原特異的 IgG4 は治療開始後 5 カ月以降有意に上昇した (図 9B)。

スギ抗原刺激による末梢血好塩基球活性化は用量依存的に有意に低下した (図 10A)。末梢血好塩基球活性化の Area under the Curve (AUC) は 5 ヶ月以降 有意に低下した (図 10B)。

臨床症状との相関が多く報告されている末梢血好塩基球活性化検査が早期から低下していた。免疫学的にも治療後早期から変化があり、脱感作が起きていることを示唆していた。抗原特異的 IgE は 17 ヶ月後より有意に低下していた。このことは、早期に脱感作が誘導された後に、寛解に至るというアレルゲン免疫療法のこれまで考えられている免疫学的メカニズムがスギ花粉皮下注射免疫療法でも当てはまることを示唆し、交差抗原性があるトマトアレルゲンに対しても同様の経過をたどるかは今後の検討が必要となる。

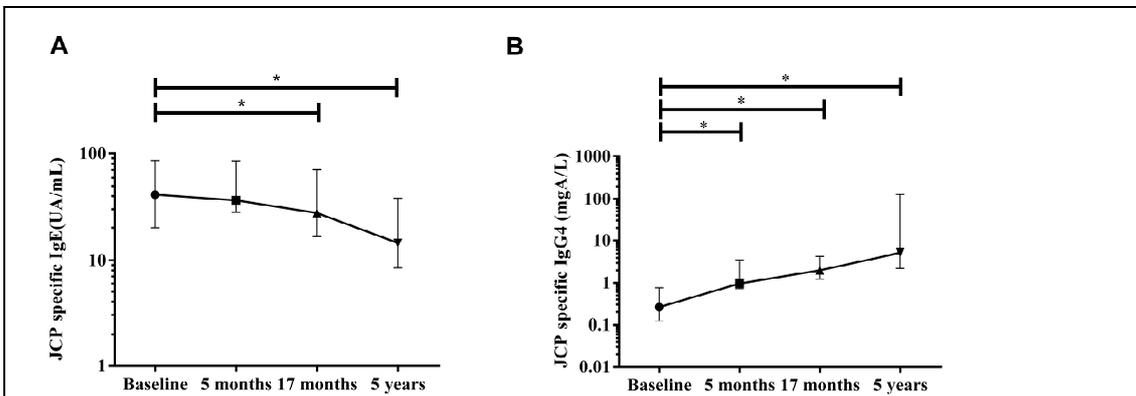


図 9. スギ皮下注射免疫療法中のスギ特異的 IgE(A)、IgG4(B)

スギ抗原特異的 IgE は治療開始後 17 カ月以降有意に減少した (A)。スギ抗原特異的 IgG4 は治療開始後 5 カ月以降有意に上昇した (B)。

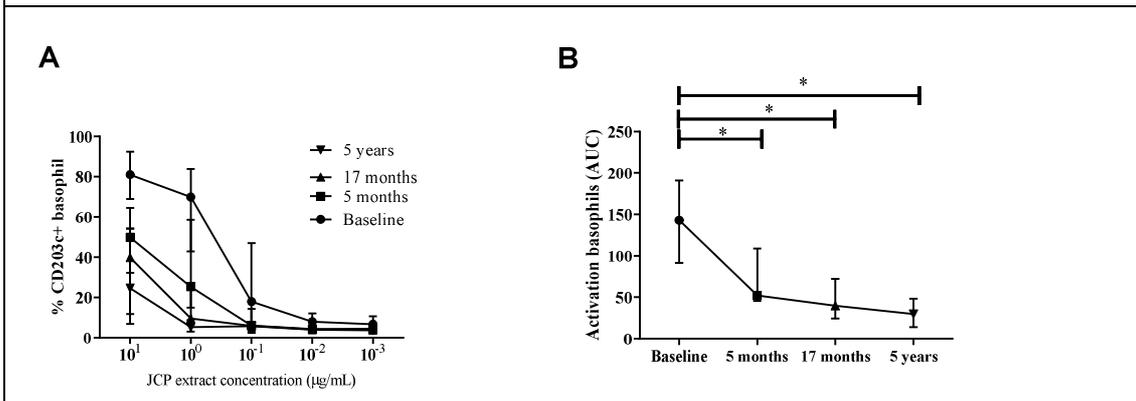


図 10 スギ皮下注射免疫療法中のスギ特異的 IgE(A)、IgG4(B)

スギ抗原刺激による末梢血好塩基球活性化は用量依存的に有意に低下した (A)。末梢血好塩基球活性化の Area under the Curve (AUC) は 5 ヶ月以降 有意に低下した (B)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Adachi M., Takamasu T., Inuo C.	4. 巻 61
2. 論文標題 Hyponatremia secondary to severe atopic dermatitis in early infancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 544-550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.13865	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 吉岡 奈月, 井上 瑠子, 小島 隆浩, 犬尾 千聡	4. 巻 73
2. 論文標題 沐浴指導内容の変更による1ヵ月健診での皮膚症状有症率への影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 助産雑誌	6. 最初と最後の頁 392-397
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 犬尾 千聡	4. 巻 22
2. 論文標題 【アレルギーを治そう!?免疫療法のいま?】<免疫療法をはじめる前に>食物アレルギー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 チャイルドヘルス	6. 最初と最後の頁 499-502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Inuo Chisato, Ando Hitoshi, Tanaka Kenichi, Nakajima Yoichi, Tsuge Ikuya, Urisu Atsuo, Kondo Yasuto	4. 巻 67
2. 論文標題 Long-term immunological effects of Japanese cedar pollen-based subcutaneous immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 408~410
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2017.11.002	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 Inuo Chisato, Tanaka Kenichi, Suzuki Satoko, Nakajima Yoichi, Yamawaki Kazuo, Tsuge Ikuya, Urisu Atsuo, Kondo Yasuto	4. 巻 177
2. 論文標題 Oral Immunotherapy Using Partially Hydrolyzed Formula for Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Controlled Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 259 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490804	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 Mori Y., Okazaki F., Inuo C., Yamaguchi Y., Masuda S., Sugiura S., Fukuie T., Nagao M., Tsuge I., Yosikawa T., Yagami A., Matsunaga K., Fujisawa T., Ito K., Narita H., Kondo Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Evaluation of serum IgE in peach-allergic patients with systemic reaction by using recombinant Pru p 7 (gibberellin-regulated protein)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergologia et Immunopathologia	6. 最初と最後の頁 482 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aller.2018.02.007	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 Inuo Chisato, Tanaka Kenichi, Nakajima Yoichi, Yamawaki Kazuo, Matsubara T, Iwamoto H, Tsuge Ikuya, Urisu Atsuo, Kondo Yasuto	4. 巻 28
2. 論文標題 Tolerability of partially and extensively hydrolysed milk formulas in children with cow's milk allergy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia Pacific journal of clinical nutrition	6. 最初と最後の頁 49-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6133/apjcn.201903_28(1).0008	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 犬尾 千聡, 安藤 仁志, 田中 健一, 中島 陽一, 柘植 郁哉, 宇理須 厚雄, 近藤 康人
2. 発表標題 スギ花粉皮下注射免疫療法後にダニ特異的末梢血好塩基球活性化は低下する
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

1. 発表者名 上原 健史, 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極少量経口負荷試験の安全性の検討
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津曲 俊太郎, 藤田 真弓, 高増 哲也, 犬尾 千聡
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ギー投与量の検討
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

1. 発表者名 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 ピーナッツ急速経口免疫療法後の維持期の摂取量と摂取間隔における特異的IgE値の変化
3. 学会等名 第56回日本小児アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 当科で施行したスギ皮下免疫療法におけるスギ特異的IgE値の変化の検討
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

1. 発表者名 福田 淳奈, 藤田 真弓, 津曲 俊太郎, 高増 哲也, 犬尾 千聡
2. 発表標題 全身麻酔手術を受ける気管支喘息患者の管理状況
3. 学会等名 第357回日本小児科学会神奈川県地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsumagari Shuntaro, Fujita Mayumi, Takamasu Tetsuya, Inuo Chisato
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 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 犬尾千聡
2. 発表標題 スギ皮下注射免疫療法5年治療後のスギアレルゲンの免疫学的変化
3. 学会等名 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----