

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20282

研究課題名(和文) スギ花粉症緩和米による免疫療法確立を目的とした経口免疫寛容誘導機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of oral tolerance induction to the transgenic rice containing peptides from Japanese cedar pollen allergens and the efficacy of long-term administration

研究代表者

遠藤 朝則 (Endo, Tomonori)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：10771181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：スギ花粉症を起こす主要アレルゲンのCry j 1とCry j 2から、ヒトが認識する主要T細胞エピトープを7ヶ所解析同定した。このエピトープを7連結したハイブリッドペプチド(7CRP)を、大量に蓄積させた米が「スギ花粉ペプチド含有米」である。免疫抑制のメカニズムを解明するために、スギ花粉症被験者に対して花粉飛散シーズン前から24週間、「スギ花粉ペプチド含有米」を経口摂取し、2年間繰り返し評価した。結果、被験者のT細胞の増殖反応性は有意に抑制され、症状を抑制する傾向と薬剤使用量は有意に抑制された。「スギ花粉ペプチド含有米」の免疫応答の機序は、T細胞の免疫不応答によるものと考察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

花粉症患者は増加傾向で、日本人の3人に1人が花粉症を罹っていると推定される。そのためスギ花粉症は国民病といわれ、対策が急がれている。米の胚乳部分にスギ花粉アレルゲンタンパク質の特定部分を発現させた「スギ花粉ペプチド含有米」が開発され、その米を食べることでスギ花粉アレルゲンに対する免疫寛容を誘導し症状が緩和されることが期待されている。従来のアレルゲンを用いるアレルゲン免疫療法では、副作用としてアナフィラキシーの出現が懸念される。「スギ花粉ペプチド含有米」はIgE抗体と結合しないT細胞エピトープのみ用いるため、アナフィラキシーは理論上出現せず安全に摂取できることから、実用化を目指したい。

研究成果の概要(英文)：Seven peptide sequences from Japanese cedar pollen allergens for Cry j 1 and Cry j 2 were identified as major human T cell epitopes. These seven dominant T cell epitope peptides derived from Cry j 1 and Cry j 2 were connected in series to make a hybrid peptide (7Crp). The transgenic rice which accumulate the 7Crp in the endosperm were developed to be a possible edible vaccine against Japanese cedar pollinosis.

We evaluated the efficacy of the transgenic rice, which is orally administered for 24 weeks before JC pollen season over two seasons. Specific T cell proliferation activities by the stimulation with JC pollen allergens were significantly suppressed in the 7Crp-administered patients. Although there were no significant differences in clinical symptoms during two JC pollen seasons, oral intake of transgenic rice reduced medication usage during the JC pollen seasons.

The mechanism of oral tolerance induced by the transgenic rice containing 7Crp is considered to be T cell anergy.

研究分野：アレルギー

キーワード：スギ花粉米 スギ花粉症 アレルギー性鼻炎 ペプチド免疫療法 T細胞エピトープ

1. 研究開始当初の背景

花粉症患者は若年層を中心に年々増加しており、日本人のおよそ3人に1人が花粉症に罹っていると推定される。そのためスギ花粉症は国民病といわれており、その対策が急がれている。

ヒトの免疫作用には、「経口免疫寛容」と云って、口から入った食品など、からだの維持に必要な成分には過敏な免疫反応を起こさないという現象がある。そこで、この仕組みを利用して、スギ花粉のアレルゲンタンパク質の特定部分を食べ物として体に取り込むことにより、経口免疫寛容が誘導されてアレルギー症状は軽減されると考えられる。

コメの胚乳部分にスギ花粉アレルゲンタンパク質の特定部分を発現させた「スギ花粉ペプチド含有米」が開発され、その米を食べることによりスギ花粉アレルギーに対する免疫寛容を誘導し症状が緩和されることが期待されている(図1)。タンパク質は、酸や消化酵素の影響で分解され吸収されてしまうことが懸念されるが、その影響を回避するために米の難消化性のタンパク質顆粒 PB-I (Protein Body I) に7Crp は蓄積されており、消化分解されことなく腸管免疫組織に取り込まれる(図2)。

従来のアレルゲンそのものを使用するアレルゲン免疫療法では、副作用としてアナフィラキシーの出現が懸念される。しかし、「スギ花粉ペプチド含有米」はT細胞エピトープのみを用いるため、理論上アナフィラキシーは出現せず安全に摂取できることから、実用化が期待されている。

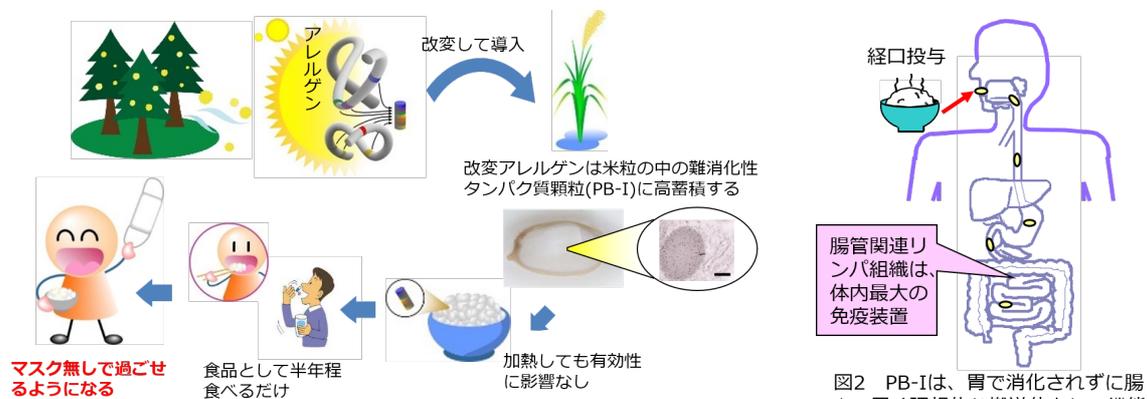


図1.経口免疫寛容の仕組み

図2 PB-Iは、胃で消化されずに腸まで届く理想的な搬送体として機能

2. 研究の目的

スギ花粉症を起こすメジャー抗原はCri j 1とCri j 2があるが、ヒトのT細胞が認識する主要T細胞エピトープを、Cri j 1に3ヶ所、Cri j 2に4ヶ所あることを解析同定し、このエピトープを7連結したハイブリッド (7CRP)という安全な形で大量に胚乳に蓄積させた米が「スギ花粉ペプチド含有米」である。

経口免疫寛容に着目し、「スギ花粉ペプチド含有米」は、食べるだけで免疫寛容が誘導されることが期待される。一定期間「スギ花粉ペプチド含有米」を経口摂取することにより「経口免疫寛容」が成立すれば、その効果はその後も継続する。そのため、抗ヒスタミン薬などの薬剤による対症療法を毎シーズン行なう必要や薬剤の使用量を軽減することができるかと予想される。

「スギ花粉ペプチド含有米」は、T細胞エピトープのみを用いるためIgEと結合しないために安全であると考えられる。そのため、理論的には過剰なアレルギー反応であるアナフィラキシーの副作用は起こらない。米はT細胞エピトープを大量に含んだペプチドを蓄積し、長期保存をすることができる。普通の米と同様に食べるだけで、T細胞エピトープの大量摂取が可能となり、普段の食事です意識せずに摂取継続できるというアドヒアランスの点でも優位性が高い。

本研究では、スギ花粉症被験者に対して「スギ花粉ペプチド含有米」を経口摂取してもらうことで、経口免疫寛容の誘導機構の解明と同時に、安全性と症状抑制の程度を検討することを目的としたものである。

3. 研究の方法

スギ花粉症被験者に対して「スギ花粉ペプチド含有米」および「プラセボ米(通常米)」をスギ花粉シーズン前から 24 週間の長期間経口摂取させ、2 シーズン繰り返し、スギ花粉飛散 2 シーズンの免疫応答と症状の経過を評価する。

被験者から継時的に末梢血単核球を分離培養し、各種抗原刺激で T 細胞の増殖反応性を評価する。また、スギ花粉飛散シーズン中の被験者の症状を、日記や QOL 評価表で評価する。

それらの免疫応答および臨床症状の結果を解析し、同時に安全性(有害事象の有無)を評価しながら、経口免疫寛容誘導機構の解明およびスギ花粉症症状の発現抑制の程度を検討する

4. 研究成果

スギ花粉症被験者に対して「スギ花粉ペプチド含有米」の長期間経口摂取(48 週間、2 シーズン)を実施した。被験者の末梢血単核球を用いて、スギ花粉アレルゲンで刺激して T 細胞の増殖反応性を比較検討すると、「スギ花粉ペプチド含有米」経口摂取群では T 細胞の反応性は有意に抑制されることを確認した。また、花粉飛散シーズン中に被験者は症状や QOL は抑制する傾向を認めた。さらに、薬剤使用量は「スギ花粉ペプチド含有米」摂取群で有意に抑制された。すべての研究期間中、「スギ花粉ペプチド含有米」が原因と考えられる重大な副反応は認められなかった。

考察として、「スギ花粉ペプチド含有米」の免疫応答の機序は、T 細胞の免疫不応答(T cell anergy)によるものと考えられた。今後は、大規模な「スギ花粉ペプチド含有米」の経口摂取比較試験を実施し、詳細なアレルギー炎症性サイトカインや免疫抑制性サイトカインなどの免疫応答について解析や、臨床的な有効性について評価していきたい。

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 Takaishi Shinya, Saito Saburo, Endo Tomonori, Asaka Daiya, Wakasa Yuhya, Takagi Hidenori, Ozawa Kenjiro, Takaiwa Fumio, Otori Nobuyoshi, Kojima Hiromi	4. 巻 158
2. 論文標題 T cell activation by transgenic rice seeds expressing the genetically modified Japanese cedar pollen allergens	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunology	6. 最初と最後の頁 94 ~ 103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1111/imm.13097	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 遠藤 朝則
2. 発表標題 「スギ花粉米」長期経口摂取の免疫応答および臨床症状の検討
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 遠藤 朝則
2. 発表標題 スギ花粉症の現状と新たなアプローチ - スギ花粉症の有病率から経口ワクチンの開発まで -
3. 学会等名 第75回 関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 遠藤 朝則	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 124
3. 書名 JOHNS36巻3号(3月号) 日常診療に活かせるアレルギーの知識 「プロバイオティクス スギ花粉米などの食品による代替療法」	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----