

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09360

研究課題名(和文) アレルギー疾患に対するアジュバント免疫療法の確立

研究課題名(英文) Study of Adjuvant Immunotherapy for Allergic Diseases

研究代表者

大久保 公裕 (OKUBO, KIMHIRO)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：10213654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：アレルギー性鼻炎に対するアレルギー免疫療法の特徴は薬物療法と異なり、治療を止めた後も効果が持続する事にある。我々はこの後効果発現機序を特異的IgE、特異的IgG4抗体産生のバランスにより類推できることを見出した。スギ花粉症に対する舌下免疫療法でIgEが治療を終えるとプラセボと同等に低下収束するのに対し、IgG4は治療後もその増加、しかもスギ花粉飛散を受けてのIgG4産生亢進を継続させることを見出した。またこれは舌下免疫療法施行前の血清サイトカインの中でもIL-10の高値であればあるほど、IgG4の高値が継続する傾向を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー免疫療法の特徴である後効果に関する基礎的な検討は少ない。我々はこの後効果発現機序を特異的IgE、特異的IgG4抗体産生のバランスにより類推できることを見出した。これによりアレルギー免疫療法を実施する患者の抗原特異的IgE、IgG4産生の追跡により、その患者が治療を止めた後も、どの程度治療後効果が継続できるか類推可能となる。このことにより治療継続期間、後効果の継続程度で医療資源の減少を導き、医療費の削減できる可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Allergen immunotherapy for allergic rhinitis is characterized by the fact that, unlike drug therapy, its effects persist even after treatment is stopped. We found that the post-treatment mechanism of this effect is analogous to the balance of specific IgE and specific IgG4 antibody production. In sublingual immunotherapy for cedar pollinosis, we found that IgE decreased to the same level as placebo at the end of treatment, whereas IgG4 increased after treatment, and IgG4 production continued to increase in response to cedar pollen dispersal. In addition, the higher the level of IL-10 among serum cytokines before sublingual immunotherapy, the more IgG4 remained elevated.

研究分野：耳鼻咽喉科頭頸部外科

キーワード：スギ花粉症 アレルギー免疫療法 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎 (AR) は Gell&Coombs の古典的な分類における I 型アレルギーの代表的疾患であり、現在では厚生省の定める生活習慣病としての慢性疾患でもある。つまり治療が難しいかわりに、重症化しても Quality of Life(QOL)の低下をきたすのみで死亡原因とはなりえない。現在、アレルギー性鼻炎の有病率はガイドラインによると 39.4%、スギ花粉症でも 26.5%ある。しかし、現在のアレルギー疾患の増加は AR をはじめ、アトピー性皮膚炎、喘息でも顕著である。この増加に対し、単純な I 型アレルギーである AR をコントロールできなければ、他の疾患の治療法の進歩はあり得ず、対処することができない。

AR は完全なアレルゲン特異性を持つ疾患であり、アレルゲン免疫療法が AR の治療として重要である。しかしその副作用としてのアナフィラキシーの可能性や医療費における問題点で日本では一般的な治療となっていない。アレルゲン免疫療法は 1911 年に Noon が初めて行ったアレルゲン皮下免疫療法(sub-cutaneous immunotherapy; SCIT)であり、2011 年で 100 年経過した治療法であり、多くのエビデンスがあるが、完全に解説しきれてはいない。国際的なガイドラインである allergic rhinitis and its impact on asthma(ARIA)や日本の「鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版」WHO から出された免疫療法見解書からもその効果に疑いの余地がない。耳鼻咽喉科領域では国際的にもハウスダスト(HD)・ダニで 80%の主観的有効率が認められているし、米国におけるブタクサの治療では 90%以上の有効率を示している。日本におけるスギ花粉症に対する効果は季節変動を考慮してもおよそ 70%でありの有効率であり、以前より高まっている。国際的には治療中止後の後効果も確認されている。しかし現状では症例の 100%に効果が認められる訳ではない。免疫療法の効果の発現が半年から 1 年後からと遅く、ガイドラインでも「最適な継続期間は不明だが、一般的には 3-5 年」と言われている。つまり効果のないものに関しては少なくとも施行後 1 年しないと効果が判定できず、それまで皮下注射である SCIT を続けなければならない問題点が生じている。

2. 研究の目的

初めの研究の目的はアレルゲン免疫療法の項かを増強させるためにはより強力な免疫変換を生じさせ得るアジュバントの研究であった。2018 年当時にはアレルギー疾患に対してではないが、すでに Hib ワクチン、子宮頸癌ワクチンなどにはアジュバントが添付剤として用いられ、純粋なワクチンより免疫応答を高め、その効果発現を増強する効果が証明されていた。しかし動物実験の段階で一定の効果を示すアジュバントとして検討していた丸山ワクチン(アンサ 20)がアレルギーモデルマウスで好酸球浸潤を抑制するが、抗体産生には影響を与えていないことが判明し、アジュバントの研究を変更し、後効果のメカニズムに絞った研究を行う事とした。

そこで我々はヒトを対象とするアレルゲン免疫療法の主たる治療アドバンテージである後効果をそれぞれの症例で類推し、後効果の発現を促せる適切な治療期間を明らかにするバイオマーカーの検討を行う事を目的とした。

3. 研究の方法

アレルギー動物実験

雌性 BALB/c 系マウスを 6 週齢でスギ花粉抽出抗原による感作処置及び好酸球増多誘発(スギ抗原)処置を行う。感作処置として、各群の動物に下表に示す所定の感作抗原液 0.2 mL/body を day 0、1、6、8 及び 14 の計 5 回皮下投与する(初回感作日: day 0)。その後 day 20 に好酸球増多誘発スギ抗原液 0.2 mL/body を腹腔内投与する。24 時間後に、採血と

腹腔内に 1%FBS (Fetal Bovine Serum) 含有 PBS (Phosphate Buffered Saline) を 5 m L 注入して腹腔内細胞を回収する。これで動物によるスギ抗原誘発での好酸球誘導つまり Th2 細胞誘導を行う。

この腹腔内好酸球増加をこれらアジュバントが抑制するかどうか検討する。アジュバントは感作の抗原投与に合わせて投与して、アジュバントなし群の腹腔内好酸球増加を抑制するかどうか検討する。好酸球抑制(Th1)アジュバントとして使用する丸山ワクチンは市販されているアンサ 20 を使用する。それ以外のアジュバントは製薬企業を通して供給される。

スギ花粉症に対する舌下免疫療法における特異的 IgE、IgG4 の変動とサイトカイン変動の検討

倫理委員会の承認後、2018 年からスギ花粉症に対する舌下免疫療法を施行している群と未施行の群を 3 年間にわたって検討を行った。舌下免疫療法に関しては添付文書通りで 2000JAU を 2019 年 1 週間花粉飛散季節前より施行し、未施行の群の経過観察も季節前より行い、2018 年 12 月には施行群、未施行群ともスギ特異的特異的 IgE、IgG4 の測定、そして血清学的なサイトカイン IL-4、IL-13、IL-5、IL-10 などについて検討した。またそれを 2021 年花粉飛散季節首領後まで、季節前、季節後と合計 6 回の採血を行った。この 6 回の採血における抗体産生の変動、そしてサイトカインの変動について施行群、未施行群との差異について検討し、舌下免疫療法における免疫変動効果が後効果にどの様に関わっているか検討を行った。

4 . 研究成果

アレルギー動物実験

酸球増多モデルとして、マウスの皮下に OVA で感作して、OVA 特異的感作モデルを作成した。先ずマウスに腹腔内に OVA を添加して、腹腔内好酸球増多モデルとした。このモデルマウスに丸山ワクチンでの好酸球増多抑制を検討した。アジュバントは感作の抗原投与に合わせて投与して、アジュバントなし群の腹腔内好酸球増加を抑制するかどうか検討した。好酸球抑制(Th1)アジュバントとして使用する丸山ワクチンは市販されているアンサ 20 を使用した。前投与でのアンサ 20 は好酸球浸潤を抑制したが、皮下 OVA 感作後の投与では好酸球浸潤を抑制しなかった。

スギ花粉症に対する舌下免疫療法における特異的 IgE、IgG4 の変動とサイトカイン変動の検討

アレルギー性鼻炎に対するアレルギー免疫療法の特徴は薬物療法と異なり、治療を止めた後でも効果が持続する事にある。我々はこの後効果発現機序を特異的 IgE、特異的 IgG4 抗体産生のバランスにより類推できることを見出した。スギ花粉症に対する舌下免疫療法で IgE が治療を終えるとプラセボと同等に低下収束するのに対し、IgG4 は治療後もその増加、しかもスギ花粉飛散を受けての IgG4 産生亢進を継続させることを見出した。またこれは舌下免疫療法施行前の血清サイトカインの中でも IL-10 の高値であればあるほど、IgG4 の高値が継続する傾向を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Hamada S, Kobayashi Y, Sakamoto D, Shimamura A, Kuroda K, Kawachi R, Kanda A, Asako M, Gotoh M, Okubo K, Tomoda K, Iwai H. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Long-term sublingual immunotherapy provies better effects for patients with Japanese cedar pollinosis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx | 6. 最初と最後の頁 21-23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.01.003. | 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 Okubo K, Okano M, Sato N, Tamaki Y, Suzuki H, Uddin A, Fogel R | 4. 巻 8(9) |
| 2. 論文標題 Add on omalizumab for inadequently controlled severe pollinosis despite standard-of-care; a randomized study. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract. | 6. 最初と最後の頁 3130-3140.e2. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2020.04.068. | 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 Nomura Y, Okubo K, Nakamura T, Sawaki S, Kitagou H, Idei N, Kaneko S, Kobayashi S, Tanaka Y, Okamoto Y | 4. 巻 70(1) |
| 2. 論文標題 Long-term treatment of Japanese cedar pollinosis with Japanese cedar pollen SLIT drops and persistence of treatment effect: A post-marketing clinical trial. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Allergol Int. | 6. 最初と最後の頁 96-104. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.05.008. | 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 Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, Okubo K | 4. 巻 8(3) |
| 2. 論文標題 Decreased numbers of metachromatic cells in nasal swabs in Japanese cedar pollinosis following sublingual immunotherapy. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Immun Inflamm Dis | 6. 最初と最後の頁 333-341. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.314. | 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 Gotoh M, Yonekura S, Imai T, Kaneko S, Horikawa E, Konno A, Okamoto Y, Okubo K | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Long-term efficacy and dose-finding trial of Japanese cedar pollen SLIT tablet. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract. | 6. 最初と最後の頁 1287-1297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2018.11.044. | 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 Gotoh M, Yonekura S, Imai T, Kaneko S, Horikawa E, Konno A, Okamoto Y, Okubo K | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Long-term efficacy and dose-finding trial of Japanese cedar pollen SLIT tablet. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract | 6. 最初と最後の頁 1287-1297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2018.11.044 | 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 Wakayama N, Matsune S, Takahara E, Sekine K, Yoshioka Y, Ishida M, Yamaguchi S, Okubo K, Sunazuka T, Omura S | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Anti-Inflammatory Effects of EM900 on Cultured Human Nasal Epithelial Cells. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Nippon Med Sch | 6. 最初と最後の頁 .265-270 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2018_85-42 | 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 Shimada K, Gotoh M, Okubo K, Hiroi T, Kaminuma O, Nakaya A | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Serum Cytokine Interactions Are Implicated in the Mechanism of Action of Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Nippon Med Sch | 6. 最初と最後の頁 250-258 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2018_85-40 | 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 |

〔学会発表〕 計0件

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|