

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08791

研究課題名(和文) -5グリアジン欠失1BS-18小麦の耐用量と継続摂取による免疫寛容に関する研究

研究課題名(英文) Study on tolerance by tolerant dose and continuous intake of 1 BS -18, wheat without omega -5 gliadin

研究代表者

千貫 祐子 (Chinuki, Yuko)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：00294380

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)： -5グリアジン欠失1BS-18小麦パンの摂取可能量を確認するステップ1は、16名中15名で問題なく実施できた。この15名について、維持量を3ヶ月間継続摂取してもらった(ステップ2)。ステップ2は14名で実施できた。

ステップ2終了時点で、-5グリアジン 1 μ g/mL添加による好塩基球の活性化率が、14名中6名で開始前より改善、3名で変化なし、5名で悪化した。ステップ2の終了6カ月後の時点では14名中6名で開始前より改善、4名で変化なし、4名で悪化した。この結果より、少なくとも3カ月間の1BS-18小麦パンの継続摂取による -5グリアジン型成人小麦アレルギーの耐性獲得は困難と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により、3カ月間の免疫寛容療法によって、成人発症 -5グリアジン型小麦アレルギー患者に耐性を獲得させることは困難と考えられた。また、免疫寛容療法後に -5グリアジン添加による好塩基球活性化率が低下した症例においても、-5グリアジン特異的IgG4の上昇は認められず、成人食物アレルギーにおいて、食物抗原特異的IgG4測定による耐性獲得の予測は困難と考えられた。

今後は、成人発症食物アレルギーの新たな治療法を検討する必要があることが判明した。また、食物抗原特異的IgG4測定による耐性獲得の予測は困難と考えられることから、新たな耐性獲得の予測因子を検討する必要があることが判明した。

研究成果の概要(英文)： We successfully performed Step 1 of ascertaining the availability of omega -5 gliadin-deficient 1BS -18 wheat bread in 15 of 16 subjects. We had these 15 patients take the maintenance dose continuously for 3 months (Step 2). We were able to implement Step 2 with 14 subjects.

At the end of Step 2, the activation rate of basophils by the addition of 1 μ g/mL of -5 gliadin was improved in 6 of 14 subjects, unchanged in 3, and worsened in 5. At 6 months after the end of Step 2, 6 of 14 subjects showed improvement, 4 showed no change, and 4 showed worsening. These results suggest that it is difficult to acquire tolerance to -5 gliadin-type adult wheat allergy by continuous intake of 1 BS -18 wheat bread for at least 3 months.

研究分野：食物アレルギー

キーワード：食物アレルギー 免疫寛容療法 耐性獲得

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児の食物アレルギーに対して、世界中で多数の経口減感作療法が試みられ、免疫寛容誘導の可能性が報告されている。しかし、成人食物アレルギーについてはほとんど試みられておらず、原因食物の摂取回避が行われているのが現状である。申請者らはこれまでに成人小麦アレルギーの主要なアレルゲンが γ -5 グリアジンであることを突き止めた。この γ -5 グリアジン欠失 1BS-18 小麦は当教室の研究グループが開発し、モルモットモデルにおいて通常小麦より感作能が低いことを明らかにした (Kohno et al. Allergol Int. 2016)。1BS-18 小麦系統は IgE エピトープを保有しないため、小麦アレルギー患者も通常的小麦より多くを摂取可能である。しかし、T 細胞エピトープは保持していると考えられ、継続摂取により減感作が可能と考えられる。本研究ではまず、 γ -5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者における γ -5 グリアジン欠失の低アレルゲン小麦によって作成した 1BS-18 小麦パンの摂取可能量を確認し、1BS-18 小麦パンの摂取可能量の継続摂取の影響を調査し、成人小麦アレルギーの減感作療法の確立に向けた基礎データを収集することとした。さらに、減感作が達成できた患者とそうでない患者において、小麦分画や γ -5 グリアジン添加による好塩基球活性化試験を行い、継続的に病勢を評価し、好塩基球活性化試験の免疫寛容誘導評価法としての意義を検討した。また、減感作が達成できた患者とそうでない患者において、小麦分画や γ -5 グリアジン特異的 IgG と IgG4 の測定を行い、継続的に病勢を評価し、抗原特異的 IgG4 測定の免疫寛容誘導評価法としての意義を検討することとした。

2. 研究の目的

本研究では、成人小麦アレルギー患者に対して申請者らが開発を行った γ -5 グリアジン欠失 1BS-18 小麦パンを用いた耐用量と継続摂取による影響に関する臨床調査を施行し、好塩基球活性化試験と抗原特異的 IgG4 測定を指標とした免疫寛容誘導の評価法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

γ -5 グリアジン特異的 IgE を有し、小麦摂取制限している成人小麦アレルギー患者 16 名に対して、 γ -5 グリアジン欠失小麦系統 1BS-18 ホクシンから作製したパン (1BS-18 小麦パン) の摂取可能量を確認し (ステップ 1) その結果に基づいて、摂取可能量の 1BS-18 小麦パンをその後 3 ヶ月間毎日摂取してもらい、アレルギーの病勢について評価を行った (ステップ 2)。また、ステップ 1 開始前、ステップ 2 開始時、終了時、追跡調査時に好塩基球活性化試験 (CD203c 発現測定) と ELISA 法による抗原特異的 IgG4 測定を行い、小麦抗原への反応性を評価することとした。

(1) 摂取可能量評価 (ステップ 1: S1): 以下に示す手順で摂取した。

1 週目: 10g / 日を毎日朝食時摂取し通常の運動許可 (アレルギー症状が出現すれば中止し、試験中止)

2 週目: 20g / 日を毎日朝食時摂取し通常の運動許可 (アレルギー症状が出現すれば、耐用量 10g / 日と判定)

3 週目: 30g / 日を毎日朝食時摂取し通常の運動許可 (アレルギー症状が出現すれば、耐用量 20g / 日と判定)

4 週目: 40g / 日を毎日朝食時摂取し通常の運動許可 (アレルギー症状が出現すれば、耐用量 30g / 日と判定)

5 週目: 50g / 日を毎日朝食時摂取し通常の運動許可 (アレルギー症状が出現すれば、耐用量 40g / 日と判定)

6 週目: 60g / 日を毎日朝食時摂取し通常の運動許可 (アレルギー症状が出現すれば、耐用量 50g / 日と判定)

(2) 減感作療法 (ステップ 2: S2): ステップ 1 にて評価したアレルギー症状を示さない最大量を 12 週間毎日朝食時摂取し、通常の運動を許可した。

アレルギー症状の評価は登録前、S1 開始時、S1 再診時、S1 終了時、S2 開始時、S2 再診時、S2 終了時、追跡調査時 (S2 終了から 6 か月間) に行い、アレルギー症状発症の有無を確認した。追跡調査時は通常に小麦摂取してもらい、アレルギー症状の発症を認めなければ免疫寛容誘導成立と判定した。

抗原特異的 IgE 検査は CAP-FEIA 法で小麦、グルテン、 γ -5 グリアジンを測定した。

4. 研究成果

γ -5 グリアジン欠失 1BS-18 ホクシンから作成したパン (1BS-18 小麦パン) の摂取可能量を確認するステップ 1 は、16 名中 15 名で問題なく実施できた。1 名は 50g を連日摂取し 7 日目に蕁麻疹出現し、患者希望により試験中止となった。

ステップ 1 を終了した 15 名について、14 名は摂取可能量が 60g、1 名は 40g となり、この維持量を 3 ヶ月間継続摂取してもらった (ステップ 2)。ステップ 2 の実施中、1 名は蕁麻疹出現に

より、患者希望で試験中止となった。

ステップ1、ステップ2共に完遂できた14名について、好塩基球活性化試験（CD203c発現定量）や小麦関連抗原（小麦、グルテン、 ω -5グリアジン）特異的IgEの測定を実施した。

ステップ2の終了時点で、 ω -5グリアジン1 μ g/mL添加による好塩基球の活性化率が、14名中6名で開始前より改善、3名で変化なし、5名で悪化し、一定の傾向は認められなかった。さらに、ステップ2の終了6カ月後の時点で、 ω -5グリアジン1 μ g/mL添加による好塩基球の活性化率が、14名中6名で開始前より改善、4名で変化なし、4名で悪化し、やはり一定の傾向は認められなかった。

小麦関連抗原（小麦、グルテン、 ω -5グリアジン）特異的IgEの推移については、16名全例で有意な低下はみられなかった。また、全例で ω -5グリアジン特異的IgG4の上昇は認められなかった。

この結果より、少なくとも3カ月間の1BS-18小麦パンの継続摂取による ω -5グリアジン型成人小麦アレルギーの耐性獲得は困難と考えられた。

なお、ステップ1、ステップ2の実施中、蕁麻疹が出現して試験中止を希望した2症例以外に、特に有害事象はみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 河野邦江、千貫祐子、森田栄伸	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 176
3. 書名 WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023	

〔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
---------	---------