

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09571

研究課題名（和文）スギ花粉症舌下免疫療法に対するCX3CR1を指標としたバイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of biomarker using CX3CR1 for sublingual immunotherapy with Japanese cedar pollinosis

研究代表者

濱田 聡子（HAMADA, Satoko）

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：00368250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では動物実験でアレルギー疾患のバイオマーカーとして報告されているCX3CR1に注目し、スギ舌下免疫療法（SLIT）無効症例に対するバイオマーカーの臨床応用を目指した。関西医科大学香里病院を受診したスギ花粉症患者14名に対しスギSLITを導入しスギ花粉飛散期・非飛散期の測定ポイントで、末梢血中のCX3CR1、T regなどのサイトカインや、血清総IgE値、スギ抗原特異的IgE、IgG4値の変動を測定し、スギ花粉飛散期の患者の自覚症状や、QOL測定による有効性との関連を検証した。SLIT有効例と無効例においてCX3CR1の発現に有意な差異はみられなかったが、今後さらに詳細を検証予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スギ花粉症は日本の人口の4割に認められる国民病で、根治的治療法の一つである舌下免疫療法（SLIT）は、2014年に本邦で保険適用の治療となり、2023年には政府の関係閣僚会議にて倍增計画が発表された注目される治療である。SLITは高い有効性を示すが、20-30%において治療抵抗性を示す症例があり、さらに、治療効果判定を判定するためには2年を要しその判定基準は未だ確立されていない。本研究では、動物実験においてアレルギー疾患のバイオマーカーとして報告されているCX3CR1に注目し研究をおこなったが、今後研究が発展しバイオマーカーの開発につながれば社会的意義は非常に大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on CX3CR1, which has been reported as a biomarker for allergic diseases in animal experiments, and aimed at clinical application of the biomarker for sublingual immunotherapy (SLIT) with Japanese cedar pollinosis.

14 patients who visited Kansai Medical University Kori Hospital were treated with Japanese cedar pollen (JCP) SLIT. We measured CX3CR1, Regulatory T cell, and other cytokines, serum total IgE, serum total IgE, CP-specific IgE and Cryj1-specific IgG4 levels at measurement points during cedar pollen dispersal and non-pollen dispersal periods. We evaluated the patients' nasal/eye symptoms, total nasal symptom and medication score, and quality of life according to relevant guidelines and comparison of SLIT effective and SLIT ineffective groups. There was no significant difference in CX3CR1 expression between SLIT effective cases and SLIT ineffective cases, however this may be developed in the future with more detailed verification.

研究分野：allergy

キーワード：sublingual immunotherapy CX3CR1 biomaker

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国ではアレルギー性鼻炎は増加の一途を辿り、近年スギ花粉症は日本の人口の約 4 割に認められ、国民病とみなされている。アレルギー性鼻炎の根治的治療法の一つである舌下免疫療法 (Sublingual immunotherapy: SLIT) は、2014 年に本邦で保険適用の治療となり、2023 年には政府の関係閣僚会議にて倍増計画が発表された注目される治療である SLIT は高い有効性を示すものの、20-30%において治療抵抗性を示す症例を認める。また、治療効果判定を判定するためには2年を要するが、その判定基準は未だ確立されていない。従って、スギ花粉症 SLIT 抵抗症例を判定するためのバイオマーカーの確立が急務とされている。

2. 研究の目的

報告者らは過去に、喘息モデルマウスを用いた検討で、健常群の CD4⁺T 細胞では CX3CR1 はほとんど発現していなかったが、アレルギー性喘息マウス群の血中 CD4⁺T 細胞では CX3CR1 の発現量の増加が認められており、CX3CR1 を介したシグナル伝達がアレルギー病態の形成に重要な働きを果たしていることを報告している。本研究では、動物実験においてアレルギー疾患のバイオマーカーとして報告されている CD4⁺T 細胞に発現する CX3CR1 に注目し、スギ SLIT 無効症例に対するバイオマーカーの臨床応用を目指すこととした。

3. 研究の方法

関西医科大学香里病院を受診したスギ花粉症患者 14 名に対し、スギ花粉 SLIT を 2021 年に開始し 2 年間治療を行ったうえで、スギ飛散期の症状を確認して治療効果を評価し、採血など客観的データと比較検討した。治療効果については、鼻アレルギー診療ガイドラインに従って、患者の重症度、総合鼻症状薬物スコアを測定し、さらに JRQLQNo.1 調査票を用いて QOL を調査し、治療前後で比較し評価した。また、スギ花粉飛散期、非飛散期の測定ポイントで患者の末梢血を採取し、末血好酸球数、およびフローサイトメトリーを用いて CD4⁺T 細胞における CX3CR1 の発現を測定し、さらにスギ花粉 SLIT の効果を反映する指標の一つである Treg や IL4, 5, 13, 22, 25, IFN、TNF などの発現を測定した。また、血清より血清総 IgE 値、スギ抗原特異的 IgE 値、スギ抗原特異的 IgG4 値の変動を測定し比較検討を行った。

4. 研究成果

スギ花粉 SLIT 治療開始 1 年目の 2022 年はスギ花粉少量飛散年で、治療開始 2 年目の 2023 年はスギ花粉中等量飛散年であった。スギ花粉 SLIT 2 年間の治療後の重症度における治療改善度は、著明改善群が 5 例、改善群が 4 例、不変群が 4 例、悪化群が 1 例であった。(図 1) 総合鼻症状薬物スコアは 13 例で減少し、1 例で増加しており、ほとんどの症例で症状が抑制されている結果であった。筆者の予備実験では、健常患者の血球 CD4⁺T 細胞には、CX3CR1 はほとんど発現しておらず、アレルギー性鼻炎では 32%発現し、スギ SLIT 有効症例では 3%程度の発現量であったが(図 2、論文作成中) 本研究では CX3CR1 の発現量をスギ花粉症 SLIT 治療前と治療 2 年後とを比較すると、7 例で治療後に発現量が上昇、3 例が不変、4 例が低下していた。(図 3) CX3CR1 の発現量の変化と有効性に関しては有意な関連は認められなかった。CX3CR1 はアレルギー性鼻炎の病勢を反映している可能性はあるが、有効性を反映するバイオマーカーとしての役割は今後のさらなる症例の長期経過を観察し検討を加えることが必要であることが推察された。その他、血清総 IgE 値およびスギ抗原特異的 IgE 値は、治療開始後半年から 1 年で増加し、その後徐々に減少し、好酸球数は治療の推移で増減はみられず、今後症例数、観察年数を増やし他のサイトカインとの関連を検討することが必要であると考えられた。



図1 SLIT2年治療後
重症度の変化

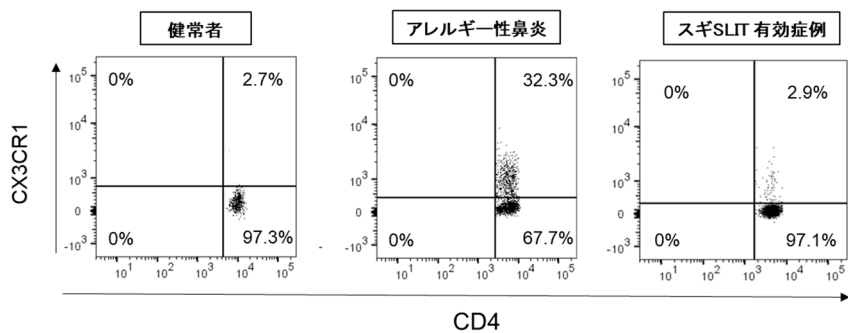


図2 CX3CR1⁺CD4⁺T細胞の発現

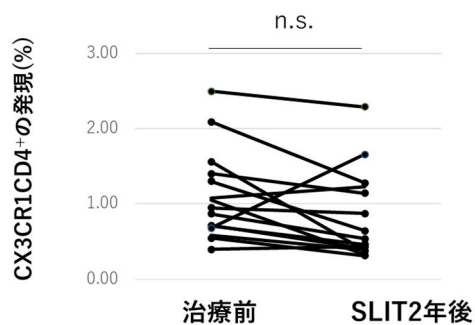


図3.CX3CR1CD4⁺の発現 (%) の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 濱田聡子
2. 発表標題 舌下免疫療法に対する実践からのアプローチ
3. 学会等名 第3回免疫アレルギー感染症学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田聡子 小林良樹 下野真紗美 神田晃 朝子幹也 岩井大
2. 発表標題 ダニスギdual SLITの実践と有効性の検証
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daiki Sakamoto, Satoko Hamada, Hiroshi Iwai
2. 発表標題 A case of pollen-food allergy syndrome treated with omalizumab for intractable lip edema.
3. 学会等名 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (JKJM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田聡子 小林良樹 下野真紗美 神田晃 朝子幹也 岩井大
2. 発表標題 スギSLIT5年治療後の持続効果に関する検証
3. 学会等名 第61回日本鼻科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田聡子
2. 発表標題 口腔と免疫アレルギー 新たな治療展開
3. 学会等名 第34回 口腔咽頭科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田聡子 小林良樹 下野真紗美 嶋村晃宏 阪本大樹 神田晃 朝子幹也 岩井大
2. 発表標題 ダニ・スギdual SLITの安全性と有効性の検証
3. 学会等名 第60回 日本鼻科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daiki Sakamoto, Satoko Hamada, Hiroshi Iwai
2. 発表標題 A case of pollen-food allergy syndrome treated with omalizumab for intractable lip edema.
3. 学会等名 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田聡子 小林良樹 下野真紗美 嶋村晃宏 阪本大樹 神田晃 朝子幹也 岩井大
2. 発表標題 ダニ・スギ舌下錠の併用療法の安全性と有効性の検証
3. 学会等名 第122回 日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2021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
研究分担者	神田 晃 (KANDA Akira) (70375244)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	
研究分担者	岩井 大 (IWA I Hiroshi) (10232638)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	
研究分担者	小林 良樹 (KOBAYASHI Yoshiki) (10375298)	関西医科大学・医学部・准教授 (34417)	

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
---------	---------