

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791905

研究課題名(和文) 経口免疫寛容剤を用いたスギ花粉症に対する減感作治療の検討

研究課題名(英文) Analysis of new oral immunotherapy with Cry j1-galactomannan conjugate for Japanese cedar pollinosis

研究代表者

村上 大輔 (Murakami, Daisuke)

九州大学・大学病院・その他

研究者番号：80568965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：短期間の高用量アレルギー投与が可能でかつアナフィラキシーのリスクの少ない新規免疫寛容剤(スギ花粉症蛋白-ガラクトマンナン)を用いてスギ花粉症に対するその有効性と安全性を検討した。花粉飛散期約1か月前から約2か月間の短期間経口免疫療法を受けた群では、従来の薬物治療群と比較して症状、薬物使用量が軽減した。また治療後の次年度の花粉飛散期においてもその効果は持続した。安全性についても命に危険を及ぼす副作用は認めなかった。

以上の結果よりスギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた経口免疫療法は、利便性が良く、早期に比較的安全に症状を緩和できるためスギ花粉症に対する治療の一つの選択肢になりえると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we assessed for the first time the safety and efficacy of a new short-term oral immunotherapy (OIT) for Japanese cedar pollinosis using the Cry j1-galactomannan conjugates, which could include high-dose allergens and could be decreased the risk of anaphylaxis. Participants receiving OIT for about two months from a month before the pollen season showed significant improvements in rhinoconjunctivitis and medication use through the pollen season and furthermore the next pollen season without OIT compared with control group. Importantly, no side effects such as life-threatening were observed in participants receiving OIT.

These results suggest that a new short-term OIT using allergen-galactomannan conjugates may provide a rapid, convenient, effective, and safe immunotherapy regimen for Japanese cedar pollinosis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：スギ花粉症 経口免疫療法 スギ抗原-ガラクトマンナン複合体 経口免疫寛容

1. 研究開始当初の背景

本邦ではスギ花粉症の治療には抗ヒスタミン剤、ステロイドの点鼻薬など症状を一時的に抑制する薬物療法が主に行われている。抗ヒスタミン剤の副作用として体のだるさ、眠気などがあり、また完全に症状を抑制しているとは言い難く毎年花粉飛散時期に薬剤を服用しなくてはならない。さらに薬剤使用に対する安全性の面から小児や妊婦へ薬剤使用は限られており花粉の飛散時期においてQOLの低下を来している。

一方で根本治療として古くから微量の花粉アレルゲンを皮下に反復して注射することによる皮下免疫療法が行われてきた。この治療はアメリカFDA(食品・医薬品局)および厚生労働省にも認可されているが皮下注射では投与量に限界があり、効果発現その維持のため繰り返しの投与を複数年に渡って外来に通院し行う必要がある。また副作用として重篤なアナフィラキシーショックを起こす可能性があるために本邦においてスギ抗原の皮下免疫療法を行う施設はごく限られているのが現状である。

近年、皮下免疫療法より副作用の発現が少ないとの理由で花粉症の治療として舌下免疫療法がイギリス、フランスを中心としたヨーロッパの国々で認可され施行されている。しかしながら治療効果は皮下免疫療法よりやや劣り、やはり効果発現、その維持のため長期に治療時間がかかりさらに日本では保険適応外で高価な治療となっている。

以上のことから短期間で根本的治療としての効果が期待でき副作用の少ない、安価な免疫療法の出現が期待されてきた。

今回我々は今までの免疫療法では実現できなかった短期間の高用量アレルゲン投与が可能でかつアナフィラキシーのリスクの少ないスギ花粉症に対する免疫寛容剤を用いて既存の薬物内服治療と比較してスギ花粉飛散期においてその有効性と安全性を検討した。

治療に用いる免疫寛容剤はJST(科学技術振興機構)独創的シーズ展開事業「大学発ベンチャー創出推進」(平成17年~19年)に選定された大学発ベンチャー創出事業プロテック株式会社(山口大学・加藤昭夫教授)和興フィルターテクノロジーによって開発された。スギタンパク抗原は、ガラクトマンナンによってIgEエピトープをマスクしているため、患者血清中のIgEとの結合性は著しく減少し、アレルギー患者に経口投与してもアナフィラキシーを起さず、また胃腸でのプロテアーゼ消化を抑制するため、エピトープ部位が分解されずに腸管に到達し、腸管の樹状細胞のマノースレセプターを介して効率よく吸収されることにより免疫寛容を誘導する。

臨床試験に用いた経口免疫寛容剤は、日本で新しく開発された経口免疫寛容剤であり今後の免疫治療の中心、花粉症治療の中心とな

る可能性がありその有効性を検証することは有意義な試験と考えられる。

2. 研究の目的

経口免疫寛容剤(スギ花粉症タンパク-ガラクトマンナン複合体)を用いてスギ花粉症に対する減感作治療の効果、安全性を明らかにする。

3. 研究の方法

スギ花粉症患者に対して花粉の飛散開始1ヶ月前(1月初旬)より30日間スギ花粉症蛋白(Cryj1:175ug)-ガラクトマンナンカプセルを1日4カプセル、朝食後2カプセル、夕食後2カプセル内服を毎日行い、1ヶ月かけてスギ花粉に対する免疫治療を行う。

内服開始前、花粉飛散期、花粉飛散終了時の血中好酸球数、血漿中総IgE、スギ抗原特異的IgE、IgA、IgG値の測定、末梢血中のfoxp3陽性CD4陽性CD25陽性細胞数の測定、また花粉飛散期において日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ)を用いた週平均の臨床症状、QOLの評価、対照として経口免疫療法を行わない従来の薬物治療のみの患者と比較試験を行う。

花粉飛散期において経口免疫治療群、コントロール群(薬物内服治療群)の2群間で比較し有効性を評価する。total symptom-medication scoreが従来の薬物治療群と比較して有意に抑えられれば免疫治療として効果ありとする。スコアが悪化するようなら既存の治療法より効果は劣るとする。また免疫療法中に有害事象の発現の有無を確認し安全性を評価する。

4. 研究成果

2011年度は、20歳以上の成人に対してオープン試験を行った。スギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた新規経口免疫療法治療希望者26名のうち基準に当てはまる、スギ花粉症患者24名に対して経口免疫療法を行い、花粉症患者で免疫治療を受けない薬物治療群10名と比較することでその臨床効果、治療の安全性、免疫学的検討を行った。

経口免疫療法は、経口免疫寛容剤であるスギ花粉症蛋白(Cryj1:175 μ g)-ガラクトマンナンカプセル4Cap 2 \times /日をスギ花粉飛散時期より約1ヶ月前(2010年1月初旬)より30日間連続で内服投与を行った。

その結果、わずか1か月の免疫治療であったが花粉飛散期におけるTotal symptom-medication score、VASは、経口免疫治療群で有意に改善し、QOLスコアも花粉飛散後期の一部期間で有意な改善を認め、スギ花粉症に対するスギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた経口免疫療法が有効であることを明らかにした。また、減感作中の有害事象(CTCAEに基づいて評価)については、grade1(20%)、grade2(8%)の有害事象を認めたとが重篤な有害事象であるgrade3以上の有害事象は認めず、安全な治療法であることが示唆された。さらに免疫療法の免疫学的有効性(免疫寛容の誘導)を示す指標である抗

原特異的 IgG4、制御性 T 細胞などから産生される IL-10 について検討したところ免疫治療後より経口免疫治療群において血清中抗原特異的 IgG4 の上昇と、PBMC からの IL-10 産生の増加が認められ、花粉飛散期を過ぎてもその効果が持続することが確認された。以上の結果よりスギ抗原-ガラクトマンナン複合体を用いた新規経口免疫療法は早期に、安全に免疫寛容を誘導し、スギ花粉症状を改善することが可能でスギ花粉症治療の選択肢の一つになりえることが示唆された。

2012 年度は、人数を増やし、また経口免疫治療のプロトコルを一部変更し臨床試験を行った。プロトコルは、安全性を高めるため免疫治療の導入期間を設け、また治療効果を高めるため維持治療期間を 30 日から 50 日（スギ花粉症の飛散 1 か月前から飛散ピークが終わるまでの期間）に延長した。臨床試験は、封筒法オープン比較試験で適応条件を満たすスギ花粉症成人患者 47 名（経口免疫治療群 23 名、薬物治療群 24 名）に対し施行した。Primary endpoint は、total symptom-medication score とし、Secondary endpoint は、QOL score, VAS、有害事象 (CTCAE に基づいて評価) とし経口免疫療法群、免疫治療を受けない従来の薬物治療のみの群と比較し、臨床効果、治療の安全性の検討を行った。経口免疫療法は、スギ花粉飛散時期より約 1 ヶ月前 (2010 年 1 月初旬) より開始し、18 日間の導入期間 (少量から開始し、維持量まで漸増) を設け、その後維持量：スギ花粉症蛋白 (Cryj1: 175 µg) - ガラクトマンナンカプセル 4Cap 2x/日 で 50 日間連続内服投与を行った。その結果は、2011 年度と同様に短期間の免疫治療であったが花粉飛散期における Total symptom-medication score, QOL score, VAS は、経口免疫治療群で有意に低下し、スギ花粉症に対するスギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた経口免疫療法が有効であることを改めて明らかにした。また、減感作維持期間中の有害事象 (CTCAE に基づいて評価) については、17% (23 名中 4 名 grade1 3 名、grade2 1 名) と 2011 年度の約 30% と比較して維持期間中の有害事象の発生率は低く抑えられた。grade3 以上の有害事象は認めず、安全な治療法であることが示唆された。

2013 年度は、経口免疫療法の効果が持続するかどうかを中心にオープン試験で検討した。2011 年、2012 年の過去 2 年スギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた短期間の経口免疫療法を受けた群 13 名、2012 年の過去 1 年短期間の経口免疫療法を受けた群 15 名、とさらに 2013 年新規に経口免疫療法を受ける群 16 名、また経口免疫療法を受けたことのないコントロール群 (薬物治療群) 14 名において花粉飛散期の Total symptom-medication score を比較し、治療効果を検討した。経口免疫療法は、2012 年度と同様に行った。また 2013 年度に経口免疫療

法を行った群のみ有害事象 (CTCAE に基づいて評価) について安全性の検討を行った。結果については現在解析中であるが少なくとも短期間のスギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた経口免疫療法を 1 年間受けた群 (15 名) では治療を受けない次年度 (2013 年度) でもコントロール群比較してスギ花粉飛散期中の Total symptom-medication score が有意に低下しており、経口免疫療法でも治療後に効果が持続することが確認された (データ未発表)。

まとめ：2011 年度から 2013 年度を通してオープン試験の結果ではあるが短期間の経口免疫療法を受けた群では、コントロール群 (従来の薬物治療群) と比較して Total symptom-medication score が有意に改善すること、治療後の次年度の花 粉飛散期においても効果が持続することが示され、また安全性についても導入期間を設けることで維持期間中の有害事象発生率を 2012 年度は 17%、2013 年度は 12.5% と抑制することができ、全試験期間を通して grade3 以上の有害事象は認めなかった。以上の結果よりスギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンを用いた経口免疫療法は、利便性が良く簡便で、早期に比較的安全に免疫寛容を誘導できるためスギ花粉症に対する治療の一つの選択肢になりえると考えられた。

今後はより臨床試験のエビデンスレベルを高めるため 2 重盲検ランダム化比較試験を予定している。またスギ花粉症蛋白-ガラクトマンナンの免疫寛容の誘導機序については不明な点も多く、ヒトでは詳細な解析は困難であるためマウスを用いて経口免疫寛容剤によるスギ花粉症減感作モデルを確立し、腸管と鼻腔における免疫寛容の誘導機序を詳細に解析する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Daisuke Murakami et al. Phase I/II study of oral immunotherapy with Cry j1-galactomannan conjugate for Japanese cedar pollinosis

ANL 査読有 41 (2014) 350-358

[学会発表] (計 3 件)

2011 年 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会

2012 年 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会

2013 年 第 52 回日本鼻科学会総会・学術講演会

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上大輔 (Murakami Daisuke)

九州大学病院 特別研究員

研究者番号：80568965

(2) 研究分担者

なし

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし

()

研究者番号：