

氏 名 菊岡 弘高

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第 857 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Immunological effects of sublingual immunotherapy with Japanese cedar pollen extract in patients with combined Japanese cedar and Japanese cypress pollinosis

(スギ・ヒノキ重複花粉症患者における、スギ花粉抽出液を用いた舌下免疫療法の免疫学的効果)

審 査 委 員 主査 教授 伊藤 靖

副査 教授 安藤 朗

副査 教授 丸尾 良浩

論文内容要旨

※整理番号	866	(ふりがな) 氏名	きくおか ひろたか 菊岡 弘高
学位論文題目	Immunological effects of sublingual immunotherapy with Japanese cedar pollen extract in patients with combined Japanese cedar and Japanese cypress pollinosis (スギ・ヒノキ重複花粉症患者における、スギ花粉抽出液を用いた舌下免疫療法の免疫学的効果)		
<p>【研究の目的】</p> <p>スギ花粉症は本邦固有の国民病であり、日本全国での有病率は 26.5%である。スギ花粉症患者の約 70~80%はヒノキ花粉症を合併しており、特に西日本ではヒノキ花粉症に罹患している割合が高い。</p> <p>スギとヒノキとは植物学的には同じヒノキ科に属し、ヒノキ花粉の主要アレルゲンコンポーネントである Cha o 1 および Cha o 2 は、スギ花粉の主要アレルゲンコンポーネントである Cry j 1 および Cry j 2 とそれぞれ高い相同性を有している。この高い相同性により、特異的 IgE や T 細胞レベルにおいてお互い交差反応性を示すことが報告されており、スギ花粉標準化エキスを用いたアレルゲン免疫療法を施行した際に、スギ花粉症に対してだけでなく、ヒノキ花粉症においても症状抑制効果があることが期待されていた。しかしながら、スギ舌下免疫療法により、スギ花粉飛散期には高率で症状改善が期待できるが、ヒノキ花粉飛散期には症状の軽減は約半数にとどまることが分かってきた。</p> <p>長田らにより、ヒノキ花粉の新規アレルゲンコンポーネントである Cha o 3 が同定され、このアレルゲンコンポーネントがスギ花粉免疫療法ではヒノキ花粉症に効果がない要因ではないかと示唆された。</p> <p>本研究では、スギ花粉舌下免疫療法を施行した際の、スギ・ヒノキ花粉に対する免疫学的効果を検討することで、ヒノキ花粉非奏効例に対する Cha o 3 の関与を検討することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>健康人 (Healthy Controls)、舌下免疫療法を受けていないスギ・ヒノキ花粉症患者 (Non-SLIT)、スギ舌下免疫療法中のスギ・ヒノキ花粉症患者 (SLIT) の 3 群に分けて比較検討した。</p> <p>スギ花粉舌下免疫療法開始後 1~2 年のスギ・ヒノキ花粉症患者の、非飛散期の血液を採取し、血清と PBMCs (peripheral blood mononuclear cells) (末梢血単核細胞) を分離・採取した。PBMCs に、Cry j 1、Cha o 1 および Cha o 3 で刺激して上清を採取し、サイトカインを測定した。また、血清から、Cry j 1、Cha o 1 および Cha o 3 各々の特異的 IgE、IgG4 を測定した。さらに血清を用いて好塩基球刺激試験 (BAT) を行った。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

SLIT 群では、PBMCs に対する Cry j 1・Cha o 1・Cha o 3 刺激時の IL-5・IL-17 産生が有意に抑制され、IFN- γ 産生も抑制された。SLIT 群では、Cha o 1・Cha o 3 刺激時の IL-10 産生は増加しなかったが、Cry j 1 刺激時の IL-10 産生のみが有意に増加した。

SLIT 群では、血清中の Cha o 1・Cha o 3 特異的 IgE・IgG4 の増加は認めなかったが、Cry j 1 特異的 IgE・IgG4 のみ有意な増加が認められた。

Cry j 1 特異的 IgG4 や、Cry j 1 刺激時の IL-10/IL-5 と、スギ花粉飛散期の症状スコアとの逆相関がみられた。

Cry j 1 は Non-SLIT 群で好塩基球活性を有意に誘発し、SLIT 群でこの変化は抑制されたが、有意な差は認めなかった。このため、SLIT の臨床効果を BAT では示せなかった。

【考察】

本研究はスギ花粉舌下免疫療法後の、スギ・ヒノキ抗原によって誘導される免疫学的効果を示す最初のものである。

SLIT の免疫寛容は制御性 T 細胞 (Treg) の誘導に関連している。Treg には 2 つの主要なサブタイプがあり、本研究においてスギ花粉の SLIT 後にヒノキ花粉のアレルゲンコンポーネントである Cha o 1・Cha o 3 刺激時のサイトカインが抑制されたのは、直接的な細胞間での接触依存性の様式で抑制能力を発揮する nTreg の増加が関与している可能性があるかと推測した (非特異的な反応の可能性)。

本研究では、Cry j 1 は、SLIT 後の PBMCs からの IL-10 産生を有意に増加させ、血清 Cry j 1 特異的 IgG4 も有意に増加させたが、Cha o 1 は IL-10 産生も Cha o 1 特異的 IgG4 も増加させなかった。この結果は、Cry j 1 と Cha o 1 とに交差反応性があるにもかかわらず、スギ花粉舌下免疫療法では、スギ抗原によってのみ Treg (や Breg) の誘導が引き起こされることを示唆している。

2013 年に Cha o 3 と相同性を示すスギ花粉アレルゲンコンポーネントである Cry j 4 が発見されたが、スギ花粉中に含まれる Cry j 4 の量が少ないため、スギ SLIT では Cha o 3 に対する十分な免疫寛容を誘導しない可能性がある。その結果、Cha o 3 は IL-10 産生も Cha o 3 特異的 IgG4 も増加させなかった。

好塩基球の活性化は SLIT の初期の有効性とは関連しないとの報告もあり、SLIT 初期の検体を用いた今回の BAT では結果が出なかった。好塩基球活性化の変化にはより長い治療期間が必要である可能性がある。

【結論】

スギ・ヒノキ花粉症患者に対しては、スギ及びヒノキ花粉抽出物を含んだ新しい SLIT が必要である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	866	氏名	菊岡 弘高
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文ではスギ花粉症舌下免疫療法後の患者末梢血細胞のスギとヒノキ花粉抗原に対するサイトカイン反応、IgE と IgG4 の抗体反応、好塩基球反応について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) スギ花粉症舌下免疫療法施行者では、末梢血単核球のスギ花粉抗原 Cry j 1、ヒノキ花粉抗原 Cha o 1 と Cha o 3 に対する IL-5 と IL-17 産生量が非治療者より低値であった。2) スギ花粉症舌下免疫療法施行者では、末梢血単核球のスギ花粉抗原 Cry j 1 に対する IL-10 産生が非治療者より増加した。3) スギ花粉症舌下免疫療法施行者では、血清 Cry j 1 特異的 IgE と IgG4 が増加した。4) Cry j 1 刺激時の末梢血単核球の IL-10/IL-5 産生比と血清 Cry j 1 特異的 IgG4 値に、スギ花粉飛散期の症状スコアとの逆相関がみられた。 <p>本論文は、スギ花粉症舌下免疫療法が、抗原に類似性が見られるヒノキ花粉症に対して効果が低い理由について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 433 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2 年 1 月 28 日)</p>			