

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：免疫療法による花粉治療の新しい展開を目指した研究
2. 研究開発代表者：岡本 美孝
3. 研究開発の成果

舌下免疫療法の治療上の特徴を明らかにし、治療アドヒアランスを含め、様々な課題への対応を図ることで舌下免疫療法の有効な普及を目指す。客観的に治療効果を示すバイオマーカーの確立を行う。さらに、依然として患者数が増加しているスギ花粉症に対して、舌下免疫療法を用いた症状発現予防効果を検証しワクチンとしての治験開始を目指す。また、治療効果を高め治療期間の短縮を図る粘膜アジュバントの開発を進める。一方、新生児対象のコホート研究を継続してアレルギー性鼻炎/花粉症の発症経過の解明、幼児での診断基準の作成を行い、早期介入の準備に向け取り組むことを目的とする。これらの研究の成果は患者負担の軽減と共に医療費の縮小にもつながる。国内では本研究班のもの以外に舌下免疫療法の検討報告は無い。国外でも発症予防効果、アジュバント、小児アレルギー性鼻炎の診断基準の作成についてのエビデンスの高い報告は無い。

本年度までに以下の検討を行った。

A. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の特徴

- 1、舌下免疫療法を受療中の患者評価を実施して高い治療満足度を確認した。舌下免疫療法と皮下免疫療法の比較検討を進めている。薬物療法との費用便益の比較検討について incremental cost effectiveness ratio を指標に実施した。
- 2、舌下免疫療法の効果についての新たな検討として、①花粉飛散期との関連、②患者背景因子の解析、③下気道への影響の検討を行った。舌下免疫療法は花粉飛散初期の効果は少なく、飛散ピーク期を含む飛散中期に効果を示した。患者背景因子の詳細な検討から、舌下免疫療法の効果発現、副作用発現に有意な関連を示す因子は明らかではなかった。最初の花粉飛散時に効果が明らかではなかった症例でも、半数は2年後に効果が確認された。喘息の合併がないスギ花粉症患者への花粉飛散室でのスギ花粉曝露試験から、下気道に曝露前から呼気中の一酸化窒素 (NO) が高く炎症の存在が認められるスギ花粉症患者では、スギ花粉曝露後に呼気 NO 濃度のより有意な上昇、1 秒率の低下も認められた。
- 3、舌下免疫療法の効果を示すバイオマーカーの検討として、スギ花粉特異的 Th2 細胞、制御性 T 細胞、鼻汁中特異的 IgE の変動、ペリアクチン、血清中のサイトカイン、血清中 microRNA などについて注目して検討を進めた。さらに好塩基球の抗原反応性の変化、依然し発現の変化についても検討を行った。また、効果予測因子として投与開始後早期に変動する遺伝子発現の検証を進めた。

B. スギ花粉感作陽性者を対象に舌下免疫療法による症状発現の予防介入試験を継続した。本年は 50 名の参加を得て実施している。

C. 舌下免疫療法のアジュバントの開発検討として、 α -ガルセルを含むリボソームについて前臨床試験を終了し、臨床開発について参画企業を募集した。Protein A については *in vivo* での前臨床試験を実施している。乳酸菌については動物実験を実施し、現在臨床試験を実施している。

D. 小児アレルギー性鼻炎の診断法を確立すべく乳児コホート研究と、専門医を対象に行った 5 歳以上の患児の症例調査を基に診断案の作成を行った。