

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの新規治療法・予防法の開発
2. 研究開発代表者： 森田栄伸（島根大学医学部皮膚科講座）
3. 研究開発の成果

本研究では、食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）および口腔アレルギー症候群（OAS）に対する根治療法、予防法を含む治療指針の策定を目的とした。この目的のため FDEIA および OAS 患者を対象とした抗 IgE 抗体療法、低アレルゲン化小麦による発症予防・減感作療法、フィラメント乳酸菌を用いた治療法の 3 つの臨床研究を多施設共同研究にて実施している。これらの臨床研究における主要評価項目は、客観的に評価可能な末梢血好塩基球活性化試験を利用し、副次評価項目として臨床症状を利用した。併せて食物アレルゲンの経皮感作、経粘膜感作、経腸管感作モデルを作製し、それらを用いてアレルゲンの皮膚粘膜・腸管のバリア通過を基礎的に解明した。

### (1) 食物アレルギーの根治療法を目指す 3 つの多施設臨床研究

3 つの臨床研究は、抗 IgE 抗体療法、低アレルゲン化小麦による発症予防・減感作療法、フィラメント乳酸菌を用いた治療法から成る。抗 IgE 抗体療法は加水分解コムギアレルギー救済基金を利用して NPO 法人生活習慣病予防センターとの連携により、低アレルゲン化小麦による発症予防・減感作療法は  $\omega$ -5 グリアジン欠失小麦株を栽培生産している島根県中山間地域研究センターとの連携により、またフィラメント乳酸菌を用いた治療法はこの開発を行った岐阜大学病原体制御学講座および M 細胞シートを開発した NPO 法人アレルギー感染免疫学 NPO センターとの連携により実施される。臨床研究は食物アレルギー診療実績の高い診療施設における多施設共同研究として 3 年間で実施し、その有効性を評価する。この研究により抗 IgE 抗体療法、低アレルゲン化小麦による発症予防・減感作療法、フィラメント乳酸菌による治療法の有効性が確認されれば、これらの療法が FDEIA および OAS の有効な新規治療法となりうることを期待される。

抗 IgE 抗体療法は、小麦による FDEIA 患者 13 例を対象に 3 ヶ月投与予備臨床試験を実施し、患者末梢血好塩基球活性化試験結果を指標として評価した。その結果、抗 IgE 抗体療法は小麦による好塩基球活性化を有意に抑制するものの、投与量が血清 IgE 値に比して不十分な症例では抑制効果が乏しいこと、3 ヶ月間の投与期間終了後抑制効果が減弱することが明らかになった。この結果を踏まえて抗 IgE 抗体長期療法を計画した。これは抗 IgE 抗体を気管支喘息の適用に準じて血清 IgE 値および体重にて設定し、投与期間を 1 年間とした。2016 年 3 月時点で小麦による FDEIA 患者 11 例をエントリーし、臨床試験を継続している。

低アレルゲン化小麦による発症予防・減感作療法およびフィラメント乳酸菌を用いた治療法は臨床研究の計画を立案し、倫理委員会に申請準備中である。

### (2) 食物アレルギーの新規予防法の開発を目指す動物モデルの開発

食物アレルゲンの経皮感作、経腸管感作、経粘膜感作モデルを作製し、それらを用いて皮膚・腸管・粘膜のバリア通過を基礎的に解明し、その成果に基づく新規予防法の開発を目指す。具体的には、経皮感作モデル、経粘膜感作モデルはマウスを、経腸管感作モデルはモルモットを用いて作成中である。さらに経腸管感作モデルは培養 M 細胞シートを用いて作成中である。経皮感作モデルは卵白アルブミンを用いたマウス感作モデルを作製し、症状を確認中である。OAS は経粘膜感作にて発症する花粉症と密接に関連しており、これまでブタクサ花粉感作によるマウスモデルを作製している。さらにシラカバ花粉およびその主要アレルゲン Bet v 1 を用いたマウスモデルを作製中である。また、イネ科花粉症に関連して発症する小麦アレルギーの病態解明のため交差抗原を解析中である。腸管感作モデルはグルテンを用いたモルモットモデルを作製し、低アレルゲン化小麦の感作能が低いことを明らかにした。その成果は既に報告した。

#### 4. その他