

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Serum cytokine interactions are implicated in the mechanism of action of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis

スギ花粉症舌下免疫療法の効果発現機序における血清サイトカインの相互作用

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器科学分野

研究生 島田健一

J Nippon Med Sch 85(5) 掲載

本論文において申請者らは複数の血清サイトカインの相互作用が、スギ花粉症に対する舌下免疫療法の作用機序に関与するかどうか調べることを目的とした。これまでも花粉症での単一のサイトカインの変化を研究した報告は多いが、単一の変化では患者の病態を説明することは難しかった。そこで2006年から2008年までスギ花粉症患者202名に対して舌下免疫治療を行い、複数サイトカインの相互検討を行った。

2年間の舌下免疫療法施行中の6回の被験者血清でBIO-RAD製 Bio-Plex™アッセイ用試薬のBio-Plex Pro Human cytokine Group Iの27項目(IL-1 β , IL-1R α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, IFN- γ , TNF- α , IL-8, Eotaxin, IP-10, MCP-1(MCAF), MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, BasicFGF, G-CSF, GM-CSF, PDGF-BB, VEGF)と、Group IIの23項目(IL-1 α , IL-2R α , IL-3, IL-12(p40), IL-16, IL-18, IFN- α 2, TNF- β , TRAIL, CTACK, GRO- α , ICAM-1, MCP-3, MIF, MIG, VCAM-1, HGF, LIF, M-CSF, β -NGF, SCF, SCGF β , SDF1 α)計50項目のサイトカインを測定した。治療転帰は、鼻症状スコア及び日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票の結果に基づき評価した。2年間舌下免疫療法治療後、患者の55%は症状がないか、もしくは2段階以上の症状の改善を認めたが、27%は症状の改善が認められなかったか、または症状が悪化した。治療が最も奏効した患者(著効群)38名ならびに治療効果が最も少なかった患者(無効群)37名を特定し、その血清サイトカインの経時的変化を比較した。300回のサイトカイン測定値に対して、クラスター解析を行い、著効群において強く相関する6つのサイトカインクラスターを特定することができ、その相関性は治療期間を通して一貫していた。

今回のサイトカインの数学的な解析で、IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-13が、著効群で相関が高く、無効群で相関が低い同一のIVのクラスター内に認められた。すなわち著効群ではサイトカイン間のネットワークが働いて相互に連動しあって治療効果が得られる方向へ働いたが、無効群ではサイトカイン間のネットワークが働いていないことを示した。

アレルゲン免疫療法は現在確立している唯一の根治療法とされている。しかしその効果発現機序には不明な点が多く残されている。今回検討した網羅的解析手法により、関連が予想されていなかったサイトカインがアレルギー発症・制御に関わる可能性が示唆された。

第二次審査ではアレルギー疾患における違い、サイトカインの連動性、免疫療法の今後の可能性などについて議論され、さらに今後の研究課題及び発展についてなど質疑応答がなされ、それぞれの確な応答がなされた。