

論 文 内 容 要 旨

題目 Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy

(経口免疫療法における抗原特異的 IgE, IgG および IgA の異なる応答性は治療効果を予測する)

著者 Mayumi Sugimoto, Norio Kamemura, Mizuho Nagao, Makoto Irahara, Shoji Kagami, Takao Fujisawa, Hiroshi Kido

平成 28 年発行 Pediatric Allergy and Immunology に掲載予定

内容要旨

耐性獲得困難な食物アレルギー児へアレルギーとなる食物を計画的に摂取させる積極的介入治療として、経口免疫療法(oral immunotherapy: OIT)の試みが近年報告されている。OITは脱感作状態あるいは寛容を誘導しうるが、一方でアナフィラキシーショックを含む重篤な誘発症状や合併症により治療継続が困難な例も報告されている。そのため、OITの治療効果を治療前もしくは治療早期に予測する因子を明らかにすることは、OITの安全性および有効性の向上に重要であるが、臨床転帰を反映するバイオマーカーは未だ不明である。

OITにより誘導される抗原特異的免疫応答に関して、血清中の抗原特異的 IgE 値や IgG4 値についてはこれまでに検討されてきたが、IgG4 以外の IgG サブクラスや IgA の変化に関する検討は乏しい。そこで我々は、OIT 患者の抗原特異的 IgE, IgG サブクラス、IgA を経時的に 1 年間測定し、治療前および治療早期に OIT の治療効果を予測しうるバイオマーカーの探索を行った。

対象患者は、耐性獲得困難な鶏卵アレルギーに対し急速経口免疫療法を実施した 26 例である。治療前、急速期終了時、維持期 3、6、12 ヶ月時の血液を採取し、血清中の卵白(EW)、オボムコイド(OVM)、オボアルブミン(OVA)特異的 IgE、IgG サブクラス、IgA を、densely carboxylated protein (DCP)チップを用いた高感度アレルギーマイクロアレイで測定した。OITの維持期12ヶ月時における鶏卵の維持摂取量により、対象を高脱感作群(HD群)と低脱感作/完全除去群(LD/F群)の2群に分け、両群間を比較検討した。

抗原特異的 IgE は、急速期と維持期を通して持続的に低下し続ける傾向を示し、IgG1、IgG3、IgA は急速期に治療前よりも有意に上昇し、その後は維持期

を通して持続的に低下する傾向を示した。IgG2 および IgG4 は、急速期と維持期を通して持続的に上昇するパターンを示した。治療効果による2群間の比較では、治療前の EW および OVA IgA 値において、HD 群が LD/F 群よりも有意に高値を示した。また、LD/F 群では HD 群と比較して、抗原特異的免疫グロブリン各アイソタイプの量的変化応答性が OIT 期間を通して低い傾向を認めた。特に、治療前と比較して、急速期終了時に増加する EW IgG1 の変化率は、HD 群で LD/F 群に比べて有意に高値を示した。

上記の抗原特異的各種 IgG サブクラスの経時変化は、OIT における大量かつ持続的な抗原曝露が、sequential class switching ($\mu \rightarrow \gamma 3 \rightarrow \gamma 1 \rightarrow \gamma 2 \rightarrow \gamma 4$) を誘導した結果であると推測した。特に、HD 群における治療早期の IgG1 の有意な増加応答は、その後の抗原特異的 IgG2 や IgG4 上昇の駆動力となることを示唆すると考えられた。

以上より、抗原摂取により誘導される抗原特異的免疫グロブリン class switching の応答性の経時解析により、OIT の治療効果を推定することが可能と考えられた。特に、HD 群で認められた治療前の抗原特異的 IgA 値と、急速期終了時の IgG1 の増加応答性は、OIT の治療早期に予後予測を可能にするバイオマーカーとなることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1285 号	氏名	杉本 真弓
審査委員	主査	武田 憲昭	
	副査	西岡 安彦	
	副査	久保 宜明	

題目 Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy
(経口免疫療法における抗原特異的 IgE, IgG および IgA の異なる応答性は治療効果を予測する)

著者 Mayumi Sugimoto, Norio Kamemura, Mizuho Nagao, Makoto Irahara, Shoji Kagami, Takao Fujisawa, Hiroshi Kido
平成 28 年発行 Pediatric Allergy and Immunology に掲載予定
(主任教授 香美祥二)

要旨 耐性獲得困難な食物アレルギー児へアレルギーとなる食物を計画的に摂取させる積極的介入治療として、経口免疫療法 (oral immunotherapy: OIT) の試みが近年報告されている。OIT は脱感作状態あるいは寛容を誘導しうるが、一方でアナフィラキシーショックを含む重篤な誘発症状や合併症により治療継続が困難な例も報告されている。そのため、OIT の治療効果を治療前もしくは治療早期に予測する因子を明らかにすることは、OIT の安全性および有効性の向上に重要であるが、臨床転帰を反映するバイオマーカーは未だ不明である。

そこで申請者らは、OIT 患者の抗原特異的 IgE、IgG サブクラス、IgA を経時的に 1 年間測定し、治療前および治療早期に OIT の治療効果を予測しうるバイオマーカーの探索を行った。

対象は、耐性獲得困難な鶏卵アレルギーに対し急速経口免疫療法を実施した 26 例である。血清中の卵白 (EW)、オボムコイド

(OVM)、オボアルブミン(OVA)特異的IgE、IgGサブクラス、IgAを、densely carboxylated protein (DCP)チップを用いた高感度アレルギーマイクロアレイで測定した。OITの維持期12ヶ月時における鶏卵の維持摂取量により、対象を高脱感作群(HD群)と低脱感作/完全除去群(LD/F群)の2群に分け、両群間を比較検討した。得られた結果は以下の如くである。

1) 抗原特異的IgEは、急速期と維持期を通して持続的に低下する傾向を示し、IgG1、IgG3、IgAは急速期に治療前よりも有意に上昇し、その後は維持期を通して持続的に低下する傾向を示した。IgG2およびIgG4は、急速期と維持期を通して持続的に上昇するパターンを示した。

2) HD群(21例)とLD/F群(5例)における比較では、治療前のEWおよびOVA IgA値において、HD群がLD/F群よりも有意に高値であった。

3) HD群はLD/F群と比較して、抗原特異的免疫グロブリン各アイソタイプの量的変化応答性がOIT期間を通して高い傾向を認めた。特に、治療前と比較した急速期終了時のEW IgG1の変化率は、HD群で有意に高かった。

以上の結果は、OITにおける抗原特異的IgGサブクラスとIgAの経時変化パターンを初めて明らかにしたものであるとともに、治療前の抗原特異的IgA値と治療早期の抗原特異的IgG1の増加応答性が、OITの治療効果を推定するバイオマーカーとなりうることを示しており、OITの安全性と有効性の向上に寄与すると考えられ、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。