

## [課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 長門（伊藤） 直香

本研究は、食物アレルギーに対する新たな根本的治療法の確立と食物アレルギーの発症・治癒メカニズムを明らかにすることを目的として行われ、多施設ランダム化比較試験による食物アレルギーに対する急速経口免疫療法の客観的評価、患者検体の解析と、食物アレルギー発症モデルマウスを用いた研究を並行して行ったものである。本研究により、下記の結果を得ている。

#### 1. ヒトにおける臨床研究

我が国で症例数が最も多くニーズの高い、鶏卵、牛乳アレルギー症例に対し、急速経口免疫療法の多施設共同ランダム化比較試験を行った。

##### (1) 鶏卵アレルギー症例における結果

- ・ 鶏卵を対象とした試験では、45例（年齢平均7歳、登録時食物負荷試験 症状誘発閾値 0.8 g、症状重症度 grade 3、卵白特異的 IgE 41.0 UA/mL）が二次登録され、このうち23例が治療群に、22例が対照群にランダム化割付された。
- ・ **Primary endpoint** である治療群と対照群の比較結果では、症状誘発閾値は治療群でのみ有意に上昇し、治療群のみにおいて、皮膚反応、好塩基球活性化反応の有意な低下、特異的 IgG<sub>4</sub>、IgA の有意な上昇を認めた。
- ・ 急速経口免疫療法を行った症例の88%（38例）が急速期終了時に鶏卵1個60g以上の摂取が可能となり、その所要日数は16日であった。アドレナリン注射は7%（3例）で必要とされ、9%（4例）が副反応のため、急速期に治療を中止した。
- ・ 維持期開始1年後の時点で、急速経口免疫療法を行った症例の84%（36例）は鶏卵1個で維持可能であった。
- ・ 維持期開始1年後の除去後の食物負荷試験では、47%（18例）は閾値の低下を認めなかったものの、53%（20例）は軽度/明らかな閾値の低下を認め、脱感作の状態であると考えられた。
- ・ 急速経口免疫療法により、有意な QOL の改善を認めた。

- 血漿中特異的 IgE 抗体価は、急速期終了 1 年後から有意な低下、特異的 IgG<sub>4</sub> 抗体価は、急速期終了時から 1 年後まで有意な上昇、特異的 IgA 抗体価は、急速期終了時から 2 ヶ月後まで有意な上昇、好塩基球活性化反応は、急速期終了時から 1 年後まで有意な低下を認めた。唾液中分泌型特異的 IgA 抗体価は、1 年後まで有意な変化を認めなかった。
- 中止・治療困難例の予後予測因子として、登録時の食物負荷試験における症状重症度、特異的 IgE 抗体価は高いほど、閾値は低いほど予後不良であり、これらを組み合わせた計算方法にて、さらに有意な予後予測が可能であった。また、登録時のオボムコイドメイン 3 に対する好塩基球活性化反応が高いほど有意に予後不良であった。
- 維持期開始 1 年後の除去後食物負荷試験における閾値低下例では、登録時の皮膚テストにおいて、ヒスタミン溶液に対する膨疹径が有意に大きかった。
- 腸炎例では、オボムコイド特異的 IgG<sub>4</sub> 抗体価の上昇、変動が少なく、低値を推移する傾向があった。

## (2) 牛乳アレルギー症例における結果

- 牛乳を対象とした試験は、現時点でまだ登録募集中であるが、32 例が二次登録を終了し、このうち 30 例が割付まで終了している（年齢平均 7 歳、登録時食物負荷試験 症状誘発閾値 1~3 ml、症状重症度 grade 3、牛乳特異的 IgE 55.0 UA/mL）。
- **Primary endpoint** である治療群と対照群の比較結果では、症状誘発閾値は治療群でのみ有意に上昇した。
- 急速経口免疫療法を行った症例の 82%（23 例）が急速期終了時に牛乳 200 ml 以上に到達した。その所要日数は 34 日であった。18%（5 例）がアドレナリン注射を要し、7%（2 例）が副反応のため、急速期に治療を中止した。
- 維持量到達後の運動負荷試験では、50%（13 例）は誘発症状の出現を認めなかったものの、31%（8 例）は **Grade 3~4** の症状を認めた。
- 維持期開始 2 ヶ月後までに、牛乳 200 ml 以上で維持可能であるのは 56%（14 例）、牛乳 40 ml 以上であれば維持可能であるのは 88%（22 例）であった。36%（9 例）が維持量の減量を、40%（10 例）が副反応による受診を要し、24%（6 例）がアドレナリン注射を要した。

## (3) ヒトにおける臨床研究（鶏卵、牛乳）からまとめた結果

- 急速経口免疫療法は食物の種類により有効性と安全性が異なることが判明した。また、本療法は個体によっても有効性、安全性が異なることが判明した。

## 2. モデル動物における研究

- 従来のマウスと比べ、ヒトでの発症機序に近いモデルとなる可能性が高い、アジュバントを用いない皮膚感作による新しい食物アレルギーマウスモデルを作製した。
- 作製したマウスでは、OVA 特異的 IgE 抗体価の上昇を認め、OVA の経口摂取により下痢症状を呈し、大腸組織において炎症所見を認めた。
- 急速経口免疫療法は、本モデルマウスにも有効であり、急速経口免疫療法により、症状誘発閾値の上昇を認めた。OVA の経口摂取を続けることにより、OVA 特異的 IgE 抗体価の低下を認め、同時に、大腸組織の炎症所見の改善を認めた。
- 急速経口免疫療法中の OVA 特異的 IgE 抗体価の変動は、ヒトにおいてみられる変動と同様の傾向を示し、本モデルマウスはヒトに近い発症機序による食物アレルギーモデルとして有用であると思われた。

以上、本論文は、ヒトとマウスの双方から、食物アレルギーの発症・治癒メカニズムと新たな根本的治療法である急速経口免疫療法について科学的に取り組んでおり、日本で初めての多施設共同ランダム化比較試験を行い、その臨床的結果を得るとともに、予後予測因子など世界的にも未知である検体解析結果を得ている。マウス研究においても、新たなモデルマウスの作製が完了し、メカニズム解析が進められている。これらは、食物アレルギーに対する新たな根本的治療法の確立や食物アレルギーの発症・治癒メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。