

スギ花粉症に対する経口免疫寛容剤の開発

○加藤昭夫¹⁾、白井将勝²⁾、斉藤章¹⁾ (山口大・生物機能¹⁾、水産大・食品科学²⁾)

本研究では継続的に少量のアレルゲンを経口投与すると腸管内免疫細胞の抑制性 T 細胞が活性化され、アレルギー応答が緩慢になるいわゆる経口免疫寛容を誘導することに注目し、この方法により根本的にアレルゲンに対する免疫応答を低減化できると考え、経口免疫寛容剤の開発研究を推進してきた。本研究は平成 17-19 年科学技術振興機構(JST)独創的シーズ展開事業に採択され、この支援のもとにスギ花粉症に対する経口免疫寛容剤の実用化を目指して開発研究を進めてきたので、この発表の機会に一部を紹介したい。

本研究開発ではヒトに対する経口投与を可能にするため、①アナフィラキシーを生じないこと②安全であること③腸管免疫系に到達することの 3 条件をクリアするように分子設計した。この 3 条件をクリアできる寛容剤として、スギアレルゲンを我々の開発した安全性の確認されている天然に生じるメイラード型の多糖修飾法により、複合化したスギアレルゲン-多糖複合体が最適であることが明らかとなった。この複合体はスギアレルゲンの IgE エピトープをマスクできるため、これをスギアレルギー患者に経口投与してもアナフィラキシーを起さずに、腸管内に取り込まれ、免疫寛容を誘導できることを明らかにした。スギ花粉症患者の血清中 IgE との反応性がアレルゲン-多糖複合化により、完全に抑制されることを確認しており^{1),2)}、また、安全性も農医薬安全性評価センターで確認した後に、これまで平成 17,18 年にヒト患者ボランティアによる臨床実験を行い、70%の患者がスギ花粉アレルギーの消失あるいは低減化の効果を確認した。

アレルゲン-多糖複合体をマウスに経口投与し、経口免疫寛容が誘導されているかどうかを検討したところ、スギアレルゲン Cry j1 を単独で予め経口投与しても有意な抑制効果は観察できなかったが、Cry j1-ガラクトマンナン複合体を経口投与したラットの IgE 産生量は著しく抑制されることが示された。一方、Cryj1 を単独で経口投与しても IgE 産生は多糖複合体ほどではないが、幾分抑制された。ヒトに対しては Cryj1 の単独投与はアナフィラキシーを起こす可能性があり、また、多糖修飾したものが、IgE 産生を抑制する効果が大きいことが示された。このことは多糖のアレルゲン蛋白質への結合が胃腸内のプロテアーゼによるエピトープ部位の分解を抑制し、また、腸管免疫細胞である抗原提示細胞（マクロファージ、樹状細胞）に取り込みやすくなり、サプレッサー T 細胞の誘導が促進され、IgE 産生が抑制されたと考えられる。こうした分子機構を解明するために、蛍光免疫染色法により腸管内免疫細胞にアレルゲン-多糖複合体が効率よく取り込まれることを明らかにした。また、本年度に行ったヒトに対する経口免疫寛容剤の最適投与量およびプラセボ実験についても検討しているので、これらについても述べる。

1)M. Usui, A. Saito, N. Taniguchi, N. Nishijima, H. Azakami & A. Kato: Biosci. Biotechnol. Biochem., 67, 2425 (2003)

2) 加藤昭夫、白井将勝：化学と生物、vol.44, No.3 146-148 (2006)