

目 的

これまでにも花粉症患者において、単一のサイトカインの変化を研究した報告は多いが、単一サイトカインの変化では患者の病態を説明することは難しかった。アレルギー患者の免疫システムでは、複数のサイトカインが相互に関連し、機能していると考えられるので、同時に複数のサイトカインの変化を検討する必要がある。本研究の目的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とした。

研 究 方 法

東京都医学総合研究所と日本医科大学の共同研究として、2006年から2008年までスギ花粉症患者202名に対して、実薬投与による舌下免疫治療を行った。

2年間の舌下免疫療法を行っている間に、被験者から6回の血液を採取して、得られた血清から、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)

を使用して、計 50 項目のサイトカインを測定した。一人の被験者に対して 50 項目を 6 回、計 300 項目の測定を行った。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。

結果

2 年間にわたる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。

(考 察)

免疫療法の基本的作用機序は、Th1/Th2バランスの是正と、その結果としてアレルギー性炎症の抑制とされている。Th1細胞が産生する代表的なサイトカインはIFN- γ 、で、Th2細胞が産生する代表的なサイトカインはIL4,IL5,IL13とされている。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。

アレルギー免疫療法は、現在確立しているただ一つのアレルギー疾患根治療法とされている。しかしその効果発現機序にはまだまだ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、现阶段では関連が予想されていない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。