

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Preliminary Clinical Trial of Biomarkers to Predict Response to Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis

スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果予測と判定に有効なバイオマーカーの予備試験

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 高原 恵理子

Journal of Nippon Medical School Vol87. No5 (2020年) 掲載

DOI: doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2020\_87-506

2014年より日本ではスギ花粉症の治療の選択肢として舌下免疫療法（SLIT）が保険適応となった。この治療は治療開始後1年で著効が約17%（ただし有効例は60%以上）の寛解が達成されたという報告がある一方、十分な治療効果が認められない症例も存在する。SLITの重要な問題として治療開始前に効果を予測し、治療開始後に効果を判定するための確立されたバイオマーカーがないことがあげられる。そこで申請者らは花粉症患者からの血清サンプルを用い、スギ花粉症に対するSLITの治療効果を予測するのに有用なバイオマーカーを調べるために予備臨床試験を行った。

試験の対象は武蔵小杉病院でスギ花粉症に対してSLITを受けている患者17人で、すべての患者は2015年6月～11月に治療を開始した。治療開始時と2016年1月・3月・6月に患者から血液サンプルを入手し、日本アレルギー性鼻炎QOLアンケート(JRQLQ)を用いて調査を行った。治療開始直前に質問した「過去3年間で一番つらかった時期のピーク症状」の合計点と治療開始後の6月に質問した「今シーズンで一番つらかった時期の症状」の点数の合計点の差が大きいほどより治療が有効であったと考え、スコア差に対してt検定を行った。その結果に基づいて3つのグループに分けた。点数差が大きい6人の患者を高応答群に割り当て、最も小さい点数差を有する5人の患者を応答不良群、残りの6人の患者は中間群に割り当てた。高応答群の6人の患者は平均年齢52.5歳(40～72歳)の男性2名と女性4名で、応答不良群の5人の患者は平均年齢40.6歳(13～50歳)の男性2名と女性3名であった。また2つのグループ間のバイオマーカー（スギ特異的IgG4・IgE, IL-2, GM-CSF, IL-5, IL-10, IFN, TGF- $\beta$ 1, IL-12p70, VEGF, IL-17）を測定した。

治療開始後1年目の2016年1月・3月・6月の採血において、高応答群・応答不良群どちらのグループでもスギ特異的IgG4・IgEに有意差は認めなかった。IL-2およびGM-CSF

は検出限界を下回った。IL-5, IL-10, IFN および TGF- $\beta$ 1 では有意差は認められなかった。IL-12p70 および VEGF は 1 月・3 月・6 月すべてにおいて高応答群が応答不良群よりも高くなる傾向があった( $0.10 > p > 0.05$ )。さらに IL-17 は 6 月において高応答群が応答不良群よりも有意に高かった( $p < 0.05$ )。

バイオマーカーの検討において IL-12p70 は高応答群のほうが、応答不良群に比べて 1 月・3 月・6 月ともに常に高値である傾向にあった。高応答群は治療前の値が高いという報告も既にあり、IL-12p70 は効果予測のバイオマーカーになる可能性が高かった。また今回の結果から治療後も高値を維持している患者は治療が有効であり、治療効果判定にも有用と思われた。IL-17 の低下は舌下免疫療法が有効であるバイオマーカーとの報告もあるが、申請者らの結果では 6 月時点の高応答群で IL-17 が有意に高値との結果で、今までの報告とは異なっていた。VEGF は 1 月・3 月・6 月ともに応答不良群に比べ高応答群で高値である傾向が認められた。治療前から高応答群で数値が高い傾向にある VEGF は治療効果予測に適している可能性がある。また VEGF は IL-12p70 と同様に治療後も高値を維持している患者は治療が有効であり、継続的な VEGF 高値は治療効果判定にも有用と思われた。

二次審査ではバイオマーカーの候補となった IL-12p70、VEGF の有用性、IL-17 に関しては SLIT 施行年数での過去の報告との違いなどの確に答えられた。またスギ花粉症に対する SLIT の効果が年齢での違い、バイオマーカーの今後の臨床応用など研究課題の発展について質疑応答がなされ、それぞれの確な応答がなされた。