

<特集「免疫療法の進歩と課題」>

## 膠原病疾患とアレルギーにおける免疫療法

藤岡 数記, 川人 豊\*

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

### Immunotherapy of Autoimmune Diseases and Allergic Diseases

Kazuki Fujioka and Yutaka Kawahito

*Inflammation and Immunology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

生物学的製剤の登場は免疫疾患の治療に革新をもたらした。特に関節リウマチでは炎症の制御が現実のものとなってきており、さらなる抗体製剤の開発が進行している。他の疾患についてはまだ十分とは言えないが、研究開発は徐々に進んでいる。全身性エリテマトーデスは期待された抗 CD20 抗体療法は目的を達成出来なかったが、その他の B 細胞関連因子を対象とした製剤が開発中である。一方強皮症や血管炎では抗 CD20 抗体の効能が期待される。アレルギーでは IgE の他、IL-5 や IL-13、TSLP など Th2 サイトカインの阻害抗体が開発されており、有効であることが示唆されている。

また、アレルゲン接種により耐性誘導をもたらすアレルゲン免疫療法 (AIT) が脚光を浴びている。機序としては Treg の誘導や抗原特異的 IgG4 へのクラススイッチが考えられている。AIT のみで寛解させるのは容易ではないが、QOL の改善やステロイドの減量効果は示されており、長期的な成績の解析が望まれる。

キーワード：自己免疫疾患, アレルギー, 生物学的製剤, アレルゲン免疫療法。

#### Abstract

Biological agents opened the new era for the therapy of immunological disorders. Especially, the inflammation of rheumatoid arthritis has been controlled well with biologics. Among other immune diseases, development of biologics is not sufficient, however, research of several biologics is proceeding. Although anti CD20 antibody did not respond effectively to systemic erythematosis, other agents relating to B cell activation or proliferation are developing. On the other hand, as for systemic sclerosis and vasculitis, the efficacy of anti CD20 antibody is highly expected. Antibodies against Th2 cytokines such as IL-5, IL-13 and TSLP are suggested to be effective for allergic diseases.

Allergen immunotherapy (AIT) has been attracting attention as the therapy capable of tolerance induction. Although the details of its mechanism are remained to be fully understood, Tregs or class switch recombination from antigen specific IgE to IgG4 are thought as critical. It is difficult to achieve

---

平成29年 5月10日受付

\*連絡先 川人 豊 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
kawahity@koto.kpu-m.ac.jp

remission with only AIT, while an improvement of QOL score or steroid sparing effect were obvious. An analysis of long term result is expected.

**Key Words:** Autoimmunity, Allergy, Biological agents, Allergen immunotherapy.

## はじめに

1998年にTNF- $\alpha$ 阻害薬が出現し、本邦でも2003年に承認されたことを端緒として各種の生物学的製剤が登場することで関節リウマチの治療はパラダイムシフトを迎え、今後そうした流れは全身性エリテマトーデスや強皮症など他の膠原病疾患にも向かうことが期待される。またアレルギー疾患においても膠原病領域からはやや遅れるものの、数種の生物学的製剤が既に上梓されており良好な成績を取めている。またアレルギー疾患については免疫抑制療法とは別の機序の免疫療法として、少量のアレルゲンを摂取することにより耐性誘導を促す治療であるアレルゲン免疫療法が近年注目されている。本稿では膠原病疾患及びアレルギー疾患における生物学的製剤の開発の現状と、各種アレルギー疾患におけるアレルゲン免疫療法の実際について概説したい。

## サイトカインを ターゲットとするもの

本邦で現在臨床において使用されているサイ

トカインに対する生物学的製剤としては5種類のTNF阻害薬とIL-1, IL-5, IL-6阻害薬, IL-12/23のsubunitであるp40阻害薬, 3種類のIL-17阻害薬が挙げられる(表1)。

このうちTNF阻害薬とIL-6受容体抗体は主に関節リウマチに対して用いられており、多くの症例で臨床的寛解ないし低疾患活動性に持ち込むことが可能となっている。しかし効果不十分な症例が存在することは事実であり、新規薬剤の開発が必要となっている。現在IL-6受容体抗体tocilizumabの成功を受け、Sarilumab, Sirukumab, ClazakizumabなどのIL-6をターゲットとした抗体製剤の開発が進んでおり効果が期待される。Tocilizumabについては高安動脈炎への効能も認められており<sup>1)</sup>本邦でも承認申請中となっている他、全身性強皮症や巨細胞性動脈炎に対しても有効性が示されている<sup>2)3)</sup>。その他に抗GM-CSF受容体抗体であるMavrilimumabは第II相試験で関節リウマチに対する有効性が示されており<sup>4)</sup>、抗IL-20抗体NMC-0109, TNFとIL-17の2ケのサイトカインに対する特異性抗体ABT-122なども開発中である。

抗p40(IL-12/23)抗体ustekinumabや抗IL-

表1 本邦で使用できる抗サイトカイン抗体

標的	TNF $\alpha$					IL-6
一般名	influximab	etanercept	adalimumab	golimumab	certolizumab pegol	tocilizumab
認可	2002年	2005年	2008年	2011年	2013年	2008年
形態	キメラ抗体	可溶性受容体	ヒト型抗体	ヒト化抗体	ペグ化抗体	ヒト化抗体
適応	関節リウマチ クローン病 潰瘍性大腸炎 乾癬 強直性脊椎炎 ベーチェット病	関節リウマチ 若年性特発性関節炎	関節リウマチ クローン病 潰瘍性大腸炎 乾癬 強直性脊椎炎 ベーチェット病 若年性特発性関節炎	関節リウマチ	関節リウマチ	関節リウマチ 若年性特発性関節炎 キヤッスルマン病

標的	IL-1	IL-5	IL-12/23p40	IL-17		
一般名	canakinumab	mepolizumab	ustekinumab	secukinumab	brodalumab	ixekizumab
認可	2011年	2016年	2011年	2014年	2016年	2016年
形態	ヒト型抗体	ヒト化抗体	ヒト型抗体	ヒト型抗体	ヒト型抗体	ヒト化抗体
適応	CAPS FMF, TRAPS 高IgD症候群	気管支喘息	乾癬	乾癬	乾癬	乾癬

17抗体 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab) は乾癬及び乾癬性関節炎には奏功するものの、関節リウマチに対しての有効性は低く治験中止となっている。

抗IL-5抗体 mepolizumab は好酸球を抑制することで好酸球が優位な喘息に対する効能が認められているほか、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対しても内服ステロイド剤の減量効果を有し<sup>5)</sup>、現在第Ⅲ相試験が進行している。好酸球性炎症の指標である血清ペリオスチン濃度の高い喘息に対しては抗IL-13抗体 lebrikizumab の有効性が示唆されており<sup>6)</sup>、またIL-4及びIL-13のシグナルを阻害する dupilumab は第Ⅱ相試験において治療抵抗性喘息及びアトピー性皮膚炎に対する有効性が示されている<sup>7,8)</sup>。上皮細胞由来の代表的なアレルギー誘導性サイトカインである TSLP (thymic stromal lymphopoietin) の中和抗体 AMG157 はアレルギー誘発性喘息の即時相、遅発相の両者において有効性が示唆されている<sup>9)</sup>。

### T 細胞をターゲットとするもの

CTLA-4 と IgG の Fc との融合蛋白である Abatacept は、副刺激シグナルである CD28 を阻害する事で T 細胞機能を抑制する。関節リウマチに対する有効性は既に知られているところであるが、SLE の多関節炎やループス腎炎に対しても治験が進められている<sup>10,11)</sup>。シェーグレン症候群に対する効能では ESSDAI や ESSPRI など疾患活動性スコアの改善は認められるが、腺症状の改善に関しては評価は定まっていない<sup>12)</sup>。抗 OX40 ligand ヒト化モノクローナル抗体がアレルギー誘発性喘息において IgE 値や好酸球数は減少させるデータを有しているが、臨床症状に対する有効性に関しては認められず開発は中断されている<sup>13)</sup>。

### B 細胞をターゲットとするもの

汎 B 細胞表面マーカーである CD20 に対する抗体製剤である rituximab は悪性リンパ腫に対する適応が知られているが、2013年に顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症に対して

保険適応が開始された。一方期待された SLE に対する有効性は示されていない<sup>14)</sup>。しかし強皮症に対しては skin score の改善が示されており、%VC の改善効果を認めることから間質性肺炎に対する有効性が期待されている<sup>15)</sup>。

B 細胞の分化や生存、抗体産生などで重要な役割を果たす因子として BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family) が知られているが、その中和抗体である belimumab は血清学的免疫異常を有する SLE においてより有意な改善効果を示しており<sup>16)</sup> 本邦でも承認予定である。BAFF 及び BAFF と高いアミノ酸相同性を有する APRIL (a proliferation inducing ligand) をターゲットとするものとして可溶性 TACI-Ig である ataccept が開発中で、SLE に対して有用な効能を認めたものの感染症が多く生じ問題となっている<sup>17)</sup>。

### その他の因子を ターゲットとするもの

IgE 抗体がその受容体である FcεRIa に結合する部位である heavy chain の Cε3 に対する抗体である omalizumab は 2009 年より既存治療に抵抗性の重症持続型の喘息に対する治療薬として適応が認められているところであるが、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験の結果を受け 2017 年 3 月より特発性の慢性蕁麻疹に対する効能追加が承認された<sup>18)</sup>。また、アレルギー性鼻炎においてもスギ花粉やブタクサ花粉を対象に有意な効果を認めているが、医療経済的側面などより承認申請は行われていない。

### アレルギー免疫療法

近年、吸入・点鼻ステロイド剤や抗ヒスタミン薬に代表されるアレルギー疾患に対する薬物療法は目覚ましい進歩を遂げ、疾患活動性の制御に多大な貢献を果たしている。しかしながらこれら薬物療法は基本的には対症療法であり、アレルギー疾患を根治させるものではない。一方少量のアレルゲンを摂取することにより耐性獲得の誘導を目的とするアレルギー免疫療法 (allergen immunotherapy: AIT) は特異的 Th2 免

疫応答を制御し、アレルギー疾患の自然経過を修飾しうる唯一の治療法であり、近年その施行例が増加傾向にある。

## 1. 機序

現時点においてもアレルゲン免疫療法において耐性誘導が生じる明確な機序は明らかではない。しかし想定されている機序(図1)としてはアレルゲンの局所投与がされると抗原提示細胞(Langerhans cell, myeloid DC等)により捕捉され、これらがiTregやTr1, Tr3を誘導することが示唆されている<sup>19)20)</sup>。さらにiTregやTr1はIL-10やTGF- $\beta$ を産生し<sup>21)</sup>、抗原特異的IgEからIgG4へのクラススイッチを誘導する。誘導されたIgG4はクラススイッチ前のIgEと認識するエピトープが共通であり、そのため阻止抗体として機能するとも考えられているが、必ずしも血清IgG4 titerが治療効果とは相関するわけではないというデータもあり議論に決着はついていない<sup>22)23)</sup>。また、産生されたIL-10やTGF- $\beta$ は好酸球や肥満細胞の活性を抑制するとも

に、Th2分化や活性化を抑制する<sup>24)</sup>。

一方IL-10等によらない経路としてiTregは表面にOX40-ligandを発現しており、これらが肥満細胞上のOX40と結合して、cell to cell contactにより脱顆粒を抑制する<sup>25)</sup>。またiTregはCTLA4やPD-1をも発現しており、APCから抗原提示を受けているT細胞機能を抑制する方向に働く<sup>26)</sup>。こうした免疫学的機序により効能が生まれるものと考えられているが、依然として不明な点も多くさらなる研究の発展が待たれる。

## 2. 舌下投与か皮下投与か

本邦で遂行可能なAITとして皮下投与法の免疫療法(subcutaneous immunotherapy: SCIT)と舌下投与の免疫療法(sublingual immunotherapy: SLIT)がある。

2017年現在アレルギー性鼻炎ではいずれもが適応であるが、喘息ではSCITのみが適応である。なお、小児についてはSCITは5歳以上、SLITは12歳以上が適応となるが、SCITと比べSLITのエビデンスがまだ十分ではない。

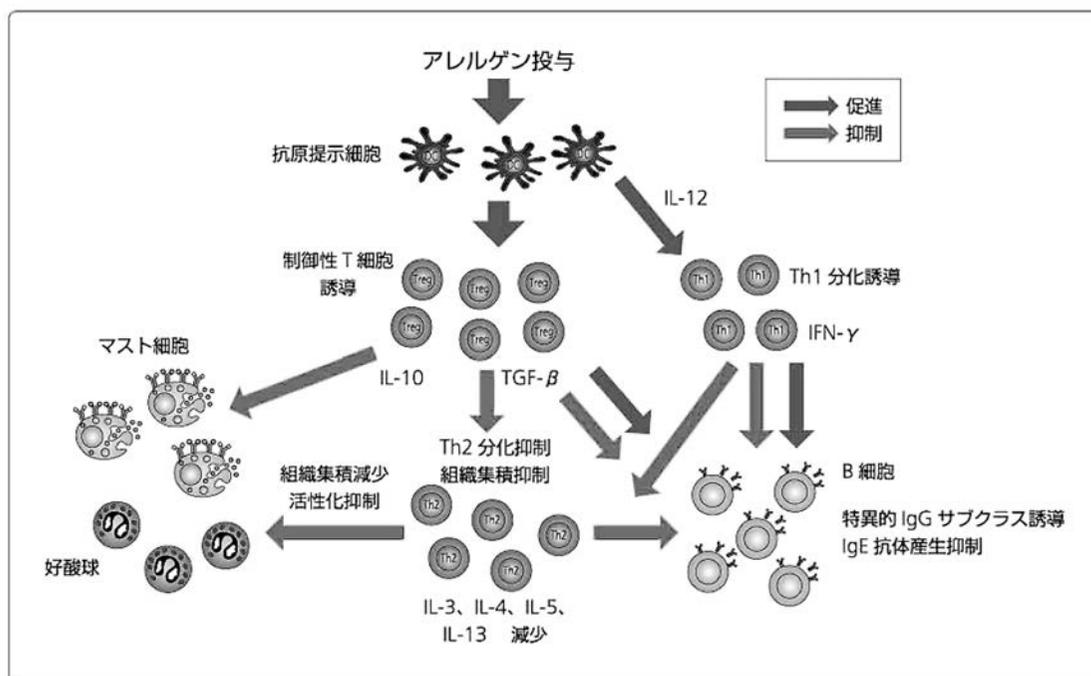


図1 想定されるアレルゲン免疫療法の機序

日本アレルギー学会「ダニアレルギーにおけるアレルゲン免疫療法の手引き」より転載

SLITとSCITの特徴の違いとしては投与経路の違いは当然として、投与アレルギー量の増量プロトコルや維持量についてSLITは一定であるがSCITは各々の患者ごとに異なるといった違いがある。各々の臨床的な効果について直接的に比較した報告は多くはなく、特に投与経路の差異があることからよくデザインされたrandomized double blind試験の施行事例は少なく、また症例数も10数人程度の小規模な比較試験が中心でありdefinitiveな結論を得るのは難しい状況にある。しかしながらその他のopen label試験も含めると概ねSCITはSLITに対しアレルギー性鼻炎・喘息の症状スコアの改善度や免疫学的パラメータの推移において、より有効であるという報告が多い<sup>27)</sup>。一方安全性についてはSLITでは局所反応の頻度は高いが、SCITに比べてアナフィラキシーなどの全身性の副作用の発現率は低いとされている<sup>27)</sup>。

またSLITの固有の問題として主に自宅で行われる治療であるため服薬コンプライアンスが大きな問題となる。治療開始前に年余にわたる長期間の治療が必要なこと、毎日の舌下保持が必要であること、継続的に外来を受診する必要があることなど十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得る必要がある。したがって投与経路については効果や安全面もさることながら、個々人の背景因子なども考慮しながら適応を判断する必要がある。

### 3. 臨床効果

気管支喘息における免疫療法は臨床症状の改善や吸入ステロイド使用量の減量効果を有していることが、複数の報告で示唆されている<sup>28)29)</sup>。また、喘息では半数以上にアレルギー性鼻炎の合併があり、その場合喘息症状と関係することなく気道過敏性の亢進や気道への好酸球浸潤が見られることが知られている。アレルギー性鼻炎合併喘息では鼻炎の治療を行うことで喘息症状や気道過敏性の改善が見られることから、鼻炎管理の一つとしても免疫療法を考慮することは重要な意味を持つ。また、アレルギー患者では経時的に感作アレルギーが拡大していくとい

う特徴があるが、AITはこれを抑制するという重要な意味合いを有する。Inalらはダニ単一感作の喘息及び鼻炎症例において5年間のAIT施行群のうち新規アレルギーへの感作が生じなかった割合が75.3%であり、対照群の46.7%と比べ有意に低率であることを報告している<sup>30)</sup>。

アレルギー性鼻炎においてもAITの有効性は本邦のアレルギー性鼻炎ガイドラインのみならず、国際的なガイドラインであるARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)においても支持されており疑う余地はない。本邦では2014年にスギ花粉症に対するスギ花粉エキス製剤(シダトレン<sup>®</sup>)、2015年にダニ通年性アレルギー性鼻炎に対するダニ舌下錠(ミティキュア<sup>®</sup>、アシテア<sup>®</sup>)が発売され、SLITの普及が進んでいる。ダニ舌下錠の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験結果からは1年目での鼻症状スコアはプラセボと比較し、約20%程度の改善を示しており有意な差が認められている。長期的な成績はダニ舌下錠では現在調査中であるが、シダトレン<sup>®</sup>の2年目の成績は1年目に比べ優位に改善を示していることから、より長期的な効果が期待される<sup>31)</sup>。

## おわりに

自己免疫疾患及びアレルギー疾患における生物学的製剤開発の現状と、アレルギー免疫療法について概説した。近年の生物学的製剤の開発は目覚ましいものがあり種々の免疫疾患の治療の進歩が期待されるが、現状では関節リウマチの治療で得られるような寛解状態を他疾患で得るのは困難な状況にあり、今後のさらなる研究開発が望まれる。また、アレルギー免疫療法についても有効性は明確であるが、それ単独でアレルギー症状を寛解せしめる程には可能性が高くないことには留意する必要がある。発展途上の分野であるので十分な知見が広く浸透することが望まれる。

川人 豊は Bristol-Myers (株) より講演料を アステラス製薬 (株) から研究費を受領している。

藤岡数記は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Humbría A, Ortego N, Bravo B, Freire M, Melchor S, Mínguez M, Salvatierra J, González-Vela C, Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Pina T, González-Gay MA. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: S44-53.
- 2) Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, Baron M, Chung L, Fierbeck G, Lakshminarayanan S, Allanore Y, Pope JE, Riemekasten G, Steen V, Müller-Ladner U, Lafyatis R, Stifano G, Spotswood H, Chen-Harris H, Dziadek S, Morimoto A, Sornasse T, Siegel J, Furst DE. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2630-2640.
- 3) Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, Bütikofer L, Seitz M, Reichenbach S. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921-1927.
- 4) Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, Porter D, Barbarash O, Vatutin M, Szombati I, Esfandiari E, Sleeman MA, Kane CD, Cavet G, Wang B, Godwood A, Magrini F; EARTH Study Group. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1445-1452.
- 5) Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1336-1343.
- 6) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM, Scheerens H, Wu LC, Su Z, Mosesova S, Eisner MD, Bohlen SP, Matthews JG. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-1098.
- 7) Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
- 8) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335-2348.
- 9) Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, Fitz Gerald JM, Boedigheimer M, Davis BE, Dias C, Gorski KS, Smith L, Bautista E, Comeau MR, Leigh R, Parnes JR. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370: 2102-2110.
- 10) Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, Bae SC, Sigal L, Becker JC, Kelly S, Raghupathi K, Li T, Peng Y, Kinaszczuk M, Nash P. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3077-3087.
- 11) Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, Hillson JL, Meadows-Shropshire S, Kinaszczuk M, Merrill JT. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 379-389.
- 12) Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, Bulthuis-Kuiper J, Brouwer E, Arends S, Bootsma H. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1393-1396.
- 13) Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Fitz Gerald JM, Mayers I, Carlsten C, Laviolette M, Killian KJ, Davis BE, Larché M, Kipling C, Dua B, Mosesova S, Putnam W, Zheng Y, Scheerens H, McClintock D, Matthews JG, O'Byrne PM. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with

- mild asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 29-37.
- 14) Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciua R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-1226.
  - 15) Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allamore Y, Distler O; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1188-1194.
  - 16) Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, Aranow C, Wellborne FR, Abud-Mendoza C, Hough DR, Pineda L, Migone TS, Zhong ZJ, Freimuth WW, Chatham WW; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2328-2337.
  - 17) Isenberg D, Gordon C, Licu D, Copt S, Rossi CP, Wofsy D. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2006-2015.
  - 18) Hide M, Park HS, Igarashi A, Ye YM, Kim TB, Yagami A, Roh J, Lee JH, Chinuki Y, Youn SW, Lee SK, Inomata N, Choi JH, Fukunaga A, Wang J, Matsushima S, Greenberg S, Khalil S. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci* 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.03.009>
  - 19) Allam JP, Würtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW, Valenta R, Wenghoefer M, Appel T, Gros E, Niederhagen B, Bieber T, Lund K, Novak N. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 638-645.
  - 20) Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, Pitkin L, Pilette C, Nouri-Aria K, Durham SR. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 598-606.
  - 21) Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 733-739.
  - 22) Shamji MH, Ljørring C, Francis JN, Calderon MA, Larché M, Kimber I, Frew AJ, Ipsen H, Lund K, Würtzen PA, Durham SR. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012; 67: 217-226.
  - 23) James LK, Bowen H, Calvert RA, Dodev TS, Shamji MH, Bevil AJ, McDonnell JM, Durham SR, Gould HJ. Allergen specificity of IgG(4)-expressing B cells in patients with grass pollen allergy undergoing immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 663-670.
  - 24) Schandené L, Alonso-Vega C, Willems F, Gérard C, Delvaux A, Velu T, Devos R, de Boer M, Goldman M. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol* 1994; 152: 4368-4374.
  - 25) Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfroi V, Merluzzi S, Tripodo C, Viola A, Odom S, Rivera J, Colombo MP, Pucillo CE. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity* 2008; 29: 771-781.
  - 26) Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1467-1472.
  - 27) Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 144-149.
  - 28) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
  - 29) Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 942-949.

30) Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 85-91.

31) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, 有方雅彦, 神前英明, 清水猛史, 太田伸男. スギ花粉症舌下免疫療法の治療2年目における症状改善の増強効果. *日耳鼻会報* 2017; 120: 44-51.

## 著者プロフィール



### 藤岡 数記 Kazuki Fujioka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・病院助教

略歴：2007年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2007年4月 京都府立医科大学附属病院臨床研修医

2009年4月 京都府立医科大学附属病院前期専攻医（免疫内科学講座）

2011年4月～2015年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程

2015年4月 京都府立医科大学附属病院後期専攻医（免疫内科学講座）

2016年4月～現職

専門分野 自己免疫疾患・アレルギー

- 主な業績：1. Seno T, Yamamoto A, Kukida Y, Hirano A, Kida T, Nakabayashi A, Fujioka K, Nagahara H, Fujii W, Murakami K, Oda R, Fujiwara H, Kohno M, Kawahito Y. Once-weekly teriparatide improves glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with inadequate response to bisphosphonates. *Springerplus* 2016; 5: 1056.
2. Nagahara H, Yamamoto A, Seno T, Obayashi H, Kida T, Nakabayashi A, Kukida Y, Fujioka K, Fujii W, Murakami K, Kohno M, Kawahito Y. Allograft inflammatory factor-1 in the pathogenesis of bleomycin-induced acute lung injury. *Biosci Trends* 2016; 10: 47-53.
3. Fujioka K, Kishida T, Ejima A, Yamamoto K, Fujii W, Murakami K, Seno T, Yamamoto A, Kohno M, Oda R, Yamamoto T, Fujiwara H, Kawahito Y, Mazda O. Inhibition of osteoclastogenesis by osteoblast-like cells genetically engineered to produce interleukin-10. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 785-791.
4. Fujii W, Ashihara E, Hirai H, Nagahara H, Kajitani N, Fujioka K, Murakami K, Seno T, Yamamoto A, Ishino H, Kohno M, Maekawa T, Kawahito Y. Myeloid-derived suppressor cells play crucial roles in the regulation of mouse collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2013; 191: 1073-1081.