



PRESS RELEASE (2024/01/11)

## 安全で効果的なアレルギー治療を可能にする経口ナノ粒子製剤の開発に成功 乳幼児からはじまるアレルギーマーチを早期に断ち切る治療薬へ期待

### ポイント

- ① 花粉症をはじめとするアレルギーは国民病である。現在、舌下療法などのアレルゲン免疫療法が根治療法として広く用いられているが、口の中やのどの腫れ、かゆみなどの副作用の発症率が高く、また数年にわたる毎日の投薬が必要であるため、治療の途中で投薬をやめてしまう患者が多い。また、重症の患者には適用できない場合がある。
- ② 経口投与で効果を示すナノ粒子製剤の開発に成功した。これは、副作用が起こりにくく安全性が高い上に、体内への吸収効率がが高く、より早く免疫寛容を誘導するため治療効率と効果が高い。
- ③ 安全性が高いため、これまで適用の難しかった重症の患者のみならず、乳幼児に適用できる可能性がある。一旦、アレルギー体質になると次々の別のアレルギーに罹患し続ける「アレルギーマーチ」を早期に断ち切ることでできる治療薬になる可能性がある。

### 概要

花粉症をはじめとするアレルギーは国民病となっています。現在、舌下療法などのアレルゲン免疫療法が根治療法として広く用いられていますが、口の中やのどの腫れ、かゆみなどの副作用の発症率が高く、また数年にわたる毎日の投薬が必要であるため、治療の途中で投薬をやめてしまう患者が多い状況です。また、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の重症の患者には適用できない場合があります。

今回、副作用が起こりにくく安全性が高い上に、治療効率が高い、経口投与で効果を示すナノ粒子製剤の開発に成功しました。

九州大学大学院工学研究院の森健准教授、片山佳樹教授、李順怡博士、九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科の村上大輔講師、慶應義塾大学薬学部の長谷耕二教授、同大学院薬学研究科修士課程2年生 鳥海広暉の研究グループは、酵母細胞壁から抽出したマンナンによってアレルゲンタンパク質を被覆したナノ粒子の大量生産可能な作製法を開発しました。得られた粒子をアレルギーモデルマウスに経口投与したところ、従来のアレルゲンタンパク質をそのまま用いる方法に比べて、アナフィラキシー応答を示さず、かつ高い治療効果を示しました。アレルゲンがマンナンで被覆されることで抗体と反応しないため、高い安全性を示しました。またマンナンによってアレルゲンが樹状細胞へ送達されるとともに、樹状細胞を寛容性に誘導することにより、効率良く制御性T細胞を誘導することがわかりました。

治療効率、その効果の高さにより、治療期間の短縮も期待され、また安全性が高いため、これまで適用の難しかった重症の患者のみならず、乳幼児に適用できる可能性があります。また、アレルギー体質になると次々と別のアレルギーに罹患し続ける「アレルギーマーチ」を早期に断ち切る可能性がある治療薬になることも期待されます。

本研究成果は、米国の雑誌「Biomaterials」に2023年11月5日（現地時間）に掲載されました。

## 【研究の背景と経緯】

花粉症をはじめとするアレルギーは国民病となっています。現在、舌下療法などのアレルゲン免疫療法が根治療法として広く用いられていますが、口内のただれなどの副作用の発症率が高く、また数年にわたる毎日の投薬が必要であるため、治療の途中で投薬をやめてしまう患者が多い状況です。また、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の重症の患者には適用できない場合があります。

## 【研究の内容と成果】

今回、副作用が起こりにくく安全性が高い一方で、治療効率が高い、経口投与で効果を示すナノ粒子製剤の開発に成功しました。

九州大学大学院工学研究院の森健准教授、片山佳樹教授、李順怡博士（現 Beijing Institute of Biotechnology, 研究員）、九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科の村上大輔講師、慶應義塾大学薬学部の長谷耕二教授、同 修士課程 2 年生 鳥海広暉の研究グループは、酵母細胞壁から抽出したマンナンによってアレルゲンタンパク質を被覆したナノ粒子の大量生産可能な作製法を開発しました。得られた粒子をアレルギーモデルマウスに経口投与したところ、従来のアレルゲンタンパク質をそのまま用いる方法に比べて、アナフィラキシー応答を示さず、かつ高い治療効果を示しました。アレルゲンがマンナンで被覆されることで抗体と反応しないため、高い安全性を示しました。またマンナンによってアレルゲンが樹状細胞へ送達されるとともに、樹状細胞を寛容性に誘導することにより、効率良く制御性 T 細胞を誘導することがわかりました。

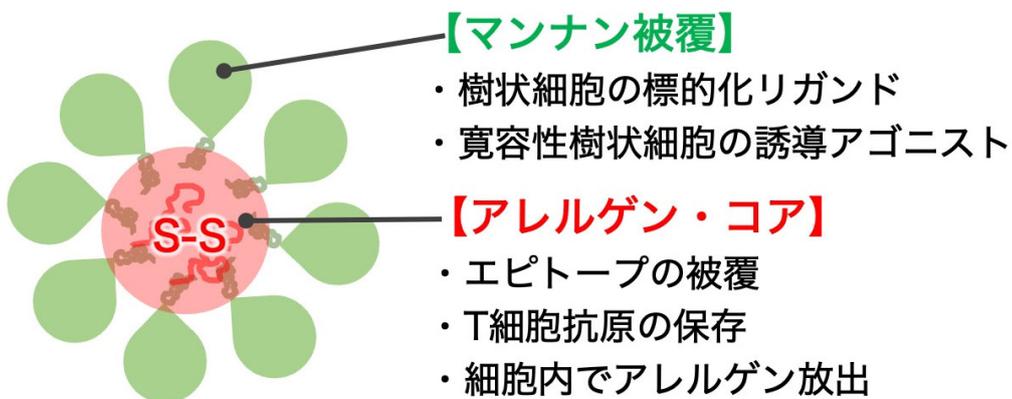
## 【今後の展開】

治療効率と効果の高さにより、治療期間の短縮が期待され、また安全性が高いため、これまで適用の難しかった重症の患者のみならず、乳幼児に適用できる可能性があります。また、アレルギー体質になると次々と別のアレルギーに罹患し続ける「アレルギーマーチ」を早期に断ち切る可能性のある治療薬になることも期待されます。九州大学病院で臨床研究を開始しており、10 年以内の実用化を目指しています。

## 【参考図】

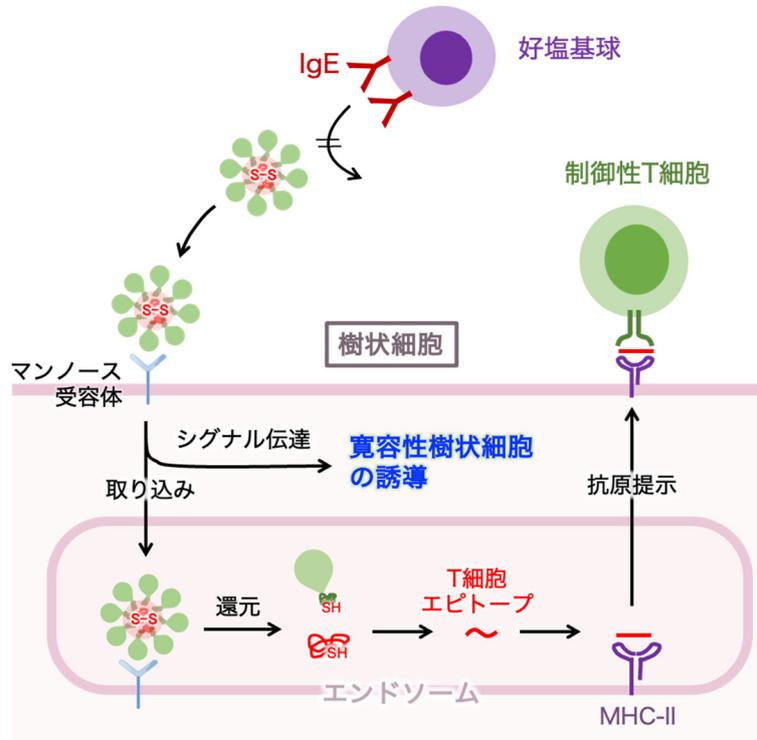
(図 1)マンナン被覆アレルゲンナノ粒子

アレルゲンがマンナンで被覆されているため安全であり、またマンナンの作用により、樹状細胞を寛容性に誘導することで、効率的に制御性 T 細胞を誘導できる



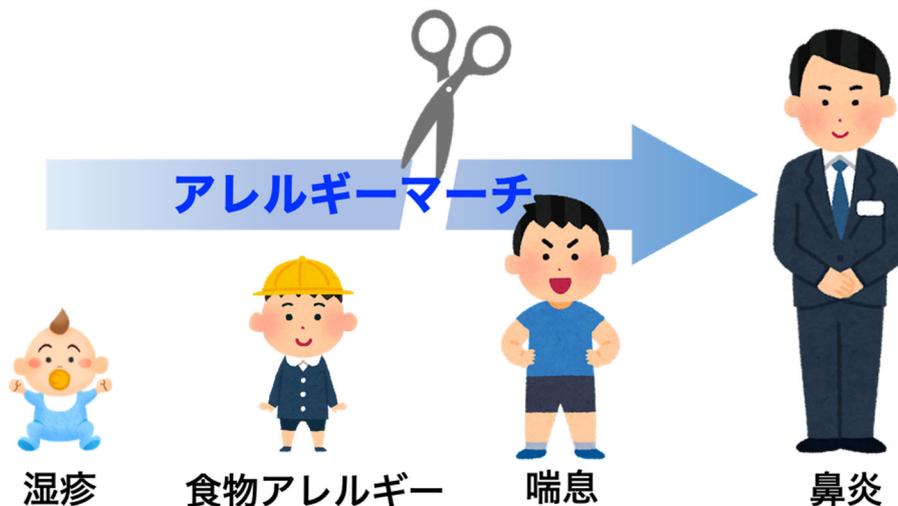
(図 2)マンナン被覆アレルゲンナノ粒子の作用機序

マンナン被覆により抗体 (IgE) との結合によるアナフィラキシー応答を回避できる。マンナンにより、樹状細胞を標的化でき、また樹状細胞を寛容性誘導することで、効率的に治療を実行する制御性 T 細胞を誘導できる。



(図 3)マンナン被覆アレルゲンナノ粒子によるアレルギーマーチからの早期脱離

安全性が高いため、乳幼児に適用できる可能性がある。また、アレルギーに罹患して、アレルギー体質になると次々と異なるアレルギーに罹患する「アレルギーマーチ」を早期に断ち切り、将来、アレルギー患者を減少に転じさせる可能性がある。



**【謝辞】**

本研究は JSPS 科研費（JP20H05876, JP20H05872）、AMED BINDS（【JP22ama121033】）の助成を受けたものです。

**【論文情報】**

掲載誌：Biomaterials

タイトル：Safe and efficient oral allergy immunotherapy using one-pot-prepared mannan-coated allergen nanoparticles

著者名：Shunyi Li, Hiroki Toriumi, Daisuke Takahashi, Tomoko Kamasaki, Yoichiro Fujioka, Satoru Nagatoishi, Jinting Li, Yiwei Liu, Takanatsu Hosokawa, Kouhei Tsumoto, Yusuke Ohba, Yoshiki Katayama, Daisuke Murakami, Koji Hase, Takeshi Mori

D O I : 10.1016/j.biomaterials.2023.122381

**【お問合せ先】**

<研究に関すること>

九州大学大学院 工学研究院 准教授 森 健（モリタケシ）

TEL：092-802-2849 FAX：092-802-2850

Mail：mori.takeshi.880@m.kyushu-u.ac.jp

慶應義塾大学 薬学部 教授 長谷 耕二（ハセコウジ）

TEL：03-5400-2484 FAX：03-5400-2484

Mail：hase-kj@pha.keio.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

慶應義塾 広報室

TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

Mail：m-pr@adst.keio.ac.jp