

アレルギー性鼻炎における舌下免疫療法の奏功機序

侯 波¹, 坂井田 寛¹, 増田佐和子², 竹内 万彦¹

¹三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

²国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科

日本スギの花粉によって生じるスギ花粉症は本邦における最も罹患率の高いアレルギー性疾患である。スギ花粉症に対する舌下免疫の有効性が示され、広く行われるようになった。しかし、舌下免疫療法の奏功機序に関しては不明な点が多い。スギ花粉症を含めたアレルギー性疾患に対する舌下免疫療法の奏功機序についてまとめた。舌下免疫療法がアレルゲンに対する免疫寛容には、口腔内の抗原提示細胞の特殊性が深くかかわっている。舌下免疫療法は口腔粘膜におけるエフェクター細胞のリクルートメントと活動性を抑制する。粘膜のランゲルハンス細胞は抗原を取り込み、局所のリンパ節に輸送し、リンパ節では、抑制性T細胞が誘導される。一方、B細胞と免疫グロブリンも重要な役割を演ずる。更に、免疫療法により制御性T細胞が誘導され、アレルギー反応を抑制することについての報告が多数みられるようになった。

キーワード：制御性T細胞, 樹状細胞, IgG₄, IL-10, TGF-β

1. はじめに

本邦におけるスギ花粉症の罹患率は2002年の15%から2008年26.5%まで急速に増加した^{1,2)}。皮下免疫療法がスギ花粉症の治療として長期間用いられてきたが、副反応や治療に要する手間や時間、疼痛などの問題のため³⁾に全国の皮下免疫療法エキスの販売量は年々減少傾向にあった。より安全な抗原投与ルートが検討され、口腔粘膜からのアレルゲン吸収を目的として始まった舌下免疫療法が安全で有効な方法であることが明らかとなった⁴⁾。舌下免疫療法はその簡便さにおいて皮下免疫療法よりすぐれている。舌下免疫療法は口腔粘膜で免疫寛容を誘導し、アレルギー反応の抑制に有効である。

免疫療法の作用機序には以下のものが含まれるとされている⁵⁾。ごく早期での肥満細胞と好塩基球の脱感作、制御性T細胞と制御性B細胞(Breg)の産生、IgEとIgG₄の調節、アレルギー反応局所における好酸球と肥満細胞の数と活性の低下、血中好塩基球の活性の低下である⁵⁾([図1](#))。

2. 樹状細胞

粘膜樹状細胞は、アレルギー性疾患の免疫療法において免疫寛容の誘導に重要な役割を演ずる。樹状細胞は抗原をとりこむ特殊な抗原提示細胞であり、主要組織抗原複合体を介してT細胞反応を引き起こす⁶⁾。舌下免疫療法においては、抗原を含む溶液は舌の下に一定時間保持され、嚥下される。口腔粘膜は肥満細胞、好塩基球、好酸球などの炎症細胞が乏しく、抗原提示細胞が豊富であることは、舌下免疫療法では副反応が少なく、免疫寛容をおこしやすい一因となっていると思われる⁷⁾。

系統的に、樹状細胞は、plasmacytoid DCs (pDCs) と myeloid DCs (mDCs) に分類できる⁸⁾([表1](#))。mDCは上皮の基底層直上に局在するランゲルハンス細胞のサブセットを含む⁹⁾。休止期のランゲルハンス細胞は未熟な樹状細胞であり、ラケットの形をしたBirbeck顆粒を含み、Birbeck顆粒関連C型レクチンの langerin (CD207)、ケモカイン受容体CCR6、CD1aなどの表面マーカーを発現する⁹⁻¹¹⁾。ランゲルハンス細胞は表面にIgE受容体を発現する。ランゲルハンス細胞は、上皮のバリアーを15~30分で通過することができ、CD207を介してあるいはアレルゲン特異的IgEを介して、30~60分以内にアレルゲンを取り込み、局所リンパ節に移動する¹²⁾。これらの局所リンパ節はIgG遮断抗体を産生し、抑制機能を持ったT細胞を誘導する^{13,14)}。ランゲルハンス細胞は成熟すると、細胞表面のCD83とCCR7を増加させる一方、免疫グロブリン受容体とCCR6

2015年9月1日受稿, 2015年10月19日受理

別冊請求先: 竹内万彦

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

TEL: 059-231-5028, FAX: 059-231-5218

E-mail: kazuhiko@clin.mie-u.ac.jp

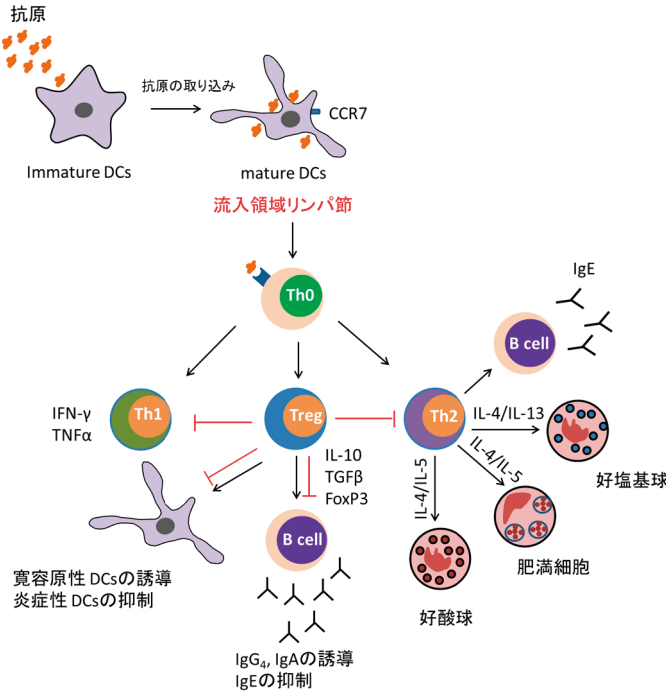


図1 抗原特異的免疫療法の機序とアレルギー疾患における制御性T細胞。抗原は局所の樹状細胞に取り込まれ、制御性T細胞(Treg)が誘導される。これらの細胞は、次の機序により、アレルギー反応を直接あるいは間接的に抑制する。1. 肥満細胞、好塩基細胞、好酸球の抑制。2. エフェクターT細胞(例 Th2細胞)の抑制。3. 炎症性樹状細胞の抑制と寛容原性樹状細胞の誘導。4. 抗原特異的IgEの抑制とB細胞からのIgG₄の誘導。

を減少させる。樹状細胞のリンパ管への流入はCCR7の発現に依存する。CCR7の発現は樹状細胞を活性化する刺激により誘導され、CCR7欠損マウスではランゲルハンス細胞の所属リンパ節の移住が障害される¹⁵⁾。ランゲルハンス細胞以外のmDCサブセットは成熟過程において免疫寛容を獲得する¹¹⁾。IL-10を産生する制御性T細胞は非増殖性であり、未熟な樹状細胞により活性化される。mDCsは成熟の過程においてMHCクラスII分子とB7分子を高発現し、おそらくIL-10の産生により制御性T細胞を誘導する。このように、口腔粘膜の樹状細胞はSLITの抗原取り込み時に関与しているのみならず、その前駆細胞や成熟過程がSLITの奏功機序にかかわっているものと思われる。

ヒトでは、古典的なランゲルハンス細胞が炎症の無い口腔粘膜の主要な樹状細胞であり、pDCsは皆無とってよい¹⁶⁾。これらの口腔ランゲルハンス細胞(oLCs)は恒常的にIgEに対する高親和性受容体(FcεRI)、IgGに対する

FcγRI、FcγRII、FcγRIIIおよびToll-like receptor (TLR) 4¹⁷⁾を発現している。さらに、*in vitro*では、TLR4にリガンドが結合することでoLCsはIL-10とTGF-β1の発現を亢進させ、IL-10およびTGF-β1を産生するT細胞を誘導する¹⁷⁾。ヒト*ex vivo*の口腔粘膜モデルで、主要な草の花粉のアレルゲンである*Phleum pratense* 5 (Phl p5)の吸収と結合がoLCsからのIL-10とTGF-β1の産生を亢進させることが示されている。さらに、活性化されたoLCsはまた、IL-10とTGF-β1を産生するT細胞を誘導する。SLIT施行後の口腔粘膜では制御性T細胞が増えることも示されている¹⁸⁾。こういった制御性T細胞が遊走してくるのかあるいはSLIT局所のoLCsにより誘導されるのかについては不明であり、さらなる検討を要する。oLCs以外のヒトの樹状細胞がSLITにおける抗原の取り込みと寛容の誘導に関与しているかについても検討が必要である。

表1 口腔粘膜樹状細胞のサブタイプ

樹状細胞サブタイプ	局在	表面に発現する分子と受容体	サイトカイン産生/T細胞活性
mDC			
LCs			
・ Immature LCs	粘膜の基底層直上	CD1a ^{high} , Birbeck 顆粒; Langerin ^{high} (CD207), MHC II ^{low} , B7 ^{neg/low}	抗炎症性サイトカイン (IL-10 and TGF-β); IL-10とTGF-β1およびIFNγ産生性T細胞の誘導
・ Mature LCs	リンパ節	MHC II ^{high} , B7 ^{high} , CCR7 ^{high} , CD80 ^{high} , CD83 ^{high}	
mDCs	粘膜と粘膜下の境界	CD11c, CD11b	IL-10とTGF-β1およびIFNγ産生性T細胞の誘導
pDC	粘膜下組織	CD123 ⁺ ; (HLA)-DR ⁺ , CD133 ⁻	IFNγ産生性T細胞の誘導

mDC, myeloid dendritic cell; pDC, plasmacytoid dendritic cell; LCs, ランゲルハンス細胞; HLA, ヒト白血球抗原。

3. 舌下免疫療法におけるエフェクター細胞

抗原特異的免疫療法 (SIT) のごく早期の効果は肥満細胞と好塩基球の脱感作に関連している。中期的においては抗原特異的な T 細胞の変化に、そして晩期の効果は肥満細胞、好塩基球、好酸球とともに B 細胞と IgE に関連している¹⁹⁾。SLIT において、エフェクター細胞の局所への遊走と活性化の抑制はアレルギーの諸症状を改善させる。しかし、最近の報告では、好塩基球の活性化は SLIT 前後で差がなく、好塩基球の活性化は重要ではないことを示唆している²⁰⁾。ダニに単独感作されている小児において、SLIT は鼻汁中のトリプターゼと IgE の上昇を抑えることが示されている²¹⁾。

4. 舌下免疫療法における T 細胞

健常者において、制御性 T 細胞は抗原特異的な T 細胞の主要なサブセットである。一方、アレルギー患者では抗原特異的な Th2 細胞が増加している²²⁾。制御性 T 細胞には 2 種類あることが知られている。一つは内在性制御性 T 細胞である CD4⁺CD25⁺ 細胞であり、転写因子の FoxP3 を発現している。もう一つは誘導性の制御性 T 細胞 (Tr1) であり、IL-10 と TGF- β を含む抑制性サイトカインの産生が特徴である。IL-10 を産生する T 細胞の誘導は花粉症の発症予防のための SLIT における重要な奏功機序の一つである²³⁾。ヒトにおいては両方の制御性 T 細胞がアレルギー疾患の抑制に重要であるとの状況証拠がある²⁴⁾。また、もう一つの制御性 T 細胞である Th3 細胞は IL-4, TGF- β , IL-10 を産生し、抗原の口腔への投与で誘導される²⁵⁾。

免疫療法が奏功する場合、数日あるいは数週の早期に制御性 T 細胞集団ができる²⁶⁾。制御性 T 細胞は抗原などに対して抗原特異的な T 細胞が無反応になる免疫寛容を誘導することによりアレルギー反応を制御する。T 細胞免疫寛容は IL-10 と TGF- β のオートクライン作用により始まる²⁷⁾。IL-10 は総 IgE および抗原特異的な IgE を強力に抑制し、同時に抗原特異的な IgG₄ 産生を亢進する²⁸⁾。一方、TGF- β は抗原特異的な IgA 産生を誘導する²⁹⁾。すなわち B 細胞クラススイッチを誘導する。アレルギーのない健常者では、末梢の粘膜組織において、IgG₄ と IL-10 と同様に IgA と TGF- β が免疫応答に役割を果たしている。IgE, IgG, IgA のバランスが SLIT の効果発現に重要な意味を持つ。

制御性 T 細胞は、IL-2 受容体 α 鎖 (CD25) と転写因子の FoxP3 を恒常的に発現することで特徴付けられている。FoxP3 は制御性 T 細胞の転写調節機能に必須であるが、制御性 T 細胞の分化には必要ではない。内在性制御性 T 細胞における FoxP3 の安定的な発現には FOXP3 DNA メチル化などの DNA のエピジェネティックの調節が必要である³⁰⁾。脱メチル化は、ヒト FOXP3 遺伝子の種を超えて保存された部位に起こる (これを Treg-specific demethylated region,

TSDR と呼ぶ)。これは内在性制御性 T 細胞に限定されており、それ以外の細胞と区別するとき利用される³⁰⁾。FoxP3 が制御性 T 細胞に特異的であることに加え、FOXP3 TSDR 脱メチル化は、内在性 Treg にのみ起こり、FOXP3 を一時的に発現する活性化されたエフェクター T 細胞では起こらない³¹⁾。脱メチル化は FOXP3 の安定的な発現に必要である。最近、二重盲検臨床試験で 2 種の薬剤を用いた SLIT は、アレルゲンに特異的な FOXP3 メモリー T 細胞の誘導を促進し、Foxp3 ローカス内の CpG 部位の DNA メチル化の減少を伴うことが示された³²⁾。抗原で誘導された制御性 T 細胞の DNA レベルの修飾は免疫療法の後の臨床的な免疫寛容の状態を予測できるとされている^{32,33)}。

ブタクサ花粉 (birch pollen) の SLIT を受けている患者において、4 週の SLIT 後、IL-10 mRNA とともに FoxP3 を高頻度に発現する制御性 T 細胞が末梢血中に検出でき、抗原特異的な T 細胞の増殖が抑制されていることが示されている³⁴⁾。52 週間後には、IL-4 産生が有意に減少し、IFN γ 産生が増加し、1 年後には Th2 応答から Th1 応答へのシフトが起きていることが示されている。

現時点では、臨床の現場では SLIT が制御性 T 細胞を誘導することを示す証拠は多くない。しかし、SLIT を受けているダニアレルギー患者において、*Candida albicans* や *phytohaemagglutinin* などのリコール抗原とともに *Dermatophagoides* 抗原は、末梢血単核球の IL-10 産生を増加させ、無治療の対照では増加しないことが示されている²⁵⁾。ダニアレルギーを持つ小児の喘息患者において、半年から 1 年の SLIT は、特異的な IgE 応答を低下させることが示されている³⁵⁾。

5. 舌下免疫療法における B 細胞と抗体

B 細胞は唯一抗体を産生することが可能な細胞で、液性免疫応答の中心となる⁶⁾。SLIT による抗体のアイソタイプや量的な変化については多くの報告がある。アレルギー疾患において、Th2 型反応は B 細胞において ϵ 免疫グロブリン重鎖へのクラススイッチを誘導し、アレルゲン特異的な IgE 抗体の産生を引き起こす。これらのアレルゲン特異的な抗体は肥満細胞、好塩基球、好酸球、樹状細胞の表面にある高親和性 IgE 受容体 Fc ϵ RI に結合し、強力な炎症のメディエーターを放出し、アレルゲンの取り込みを増加させる。

免疫療法では IgE に比較して、より多くの IgG 抗体、特に IgG₄ 産生が増加されてアレルギー反応が抑制される³⁷⁾。SLIT は抗原特異的な IgG₄ を増加させる^{38,39)}。制御性 T 細胞とともに B 細胞は、IL-10 を介して、抗原特異的な IgE の産生抑制と抗原特異的な IgG₄ の誘導をおこす³⁹⁾。IgE と IgG₄ のバランスのシフトは抗原特異的な免疫療法の成功のためには大変重要である⁴⁰⁾。

IgG₄ の他、SLIT は末梢血中の IgA 値も増加させる。これは IgA がアレルギー疾患において、防衛的役割を示すことを示唆する。IgA 欠損症の患者の多くは無症状であるが、IgA

欠損症の患者ではアレルギー疾患が多いとされている⁴¹⁾。IgAは粘膜表面において毒素と病原体を中和する能力を持つことが知られているが、SLITにより、粘膜表面でアレルギーの中和を促進するものと思われる⁴²⁾。血清および唾液中のIgA値はSLITの治療によりアレルギー性鼻炎患者において増加することが観察されており、IgAの増加は、1年以上の治療後、臨床の改善度と関連する⁴³⁾。しかし、小児の喘息患者では、SLIT終了時にもIgA値は変化しない³⁵⁾。IgA, IgE, IgGはアレルギーの発症に関連するが、SLITにおける役割はさらに検討を要する。

6. 結 語

SLITはアレルギー患者においてアレルギーに対する特異的な免疫寛容を誘導することは明白であり、これはregulatory mDCsを介した口腔粘膜の寛容を誘導しやすい性質による。SLITはTh1-Th2バランスをTh1型に傾け、IL-10を産生する制御性T細胞を誘導し、抗原特異的IgG₄とIgAの産生を促進し、IgE産生を減少させることにより効果発現する。アレルギー性鼻炎、喘息、食物アレルギーなどのアレルギー疾患におけるSLITの安全性と有効性はいくつかの臨床試験により明らかにされている。SLITによる免疫寛容の詳細な機序の解明は臨床応用の標準化を進めるものと思われる。

本論文の要旨は第33回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（2015年2月、東京）において、奨励賞応募演題として発表した。

本論文に関して、開示すべき利害相反状態は存在しない。

文 献

- Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 288–96.
- Baba K, Nakae K. [Epidemiological survey of nasal allergy in Japan 2008]. *Progress in Medicine.* 2008; 28: 2001–12 (in Japanese).
- Okubo K, Gotoh M. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int.* 2009; 58(2): 149–54.
- Okubo K, Gotoh M, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int.* 2008; 57(3): 265–75.
- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3): 621–31.
- Fujita H, Soyka MB, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012; 2(1): 2.
- Allam JP, Stojanovski G, et al. Distribution of langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: New application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy.* 2008; 63(6): 720–7.
- Novak N, Gros E, et al. Human skin and oral mucosal dendritic cells as ‘good guys’ and ‘bad guys’ in allergic immune responses. *Clin Exp Immunol.* 2010; 161(1): 28–33.
- Romani N, Clausen BE, et al. Langerhans cells and more: Langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev.* 2010; 234(1): 120–41.
- Valladeau J, Ravel O, et al. Langerin, a novel c-type lectin specific to langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of birbeck granules. *Immunity.* 2000; 12(1): 71–81.
- Lutz MB, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: Which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol.* 2002; 23(9): 445–9.
- Mascarell L, Lombardi V, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating Th1 and regulatory CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(3): 603–9.
- Samsom JN, van Berkel LA, et al. Fc gamma RIIB regulates nasal and oral tolerance: A role for dendritic cells. *J Immunol.* 2005; 174(9): 5279–87.
- van Helvoort JM, Samsom JN, et al. Preferential expression of IgG2b in nose draining cervical lymph nodes and its putative role in mucosal tolerance induction. *Allergy.* 2004; 59(11): 1211–8.
- Baumjohann D, Hess A, et al. In vivo magnetic resonance imaging of dendritic cell migration into the draining lymph nodes of mice. *Eur J Immunol.* 2006; 36(9): 2544–55.
- Allam JP, Niederhagen B, et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy.* 2006; 61(2): 166–72.
- Allam JP, Peng WM, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(2): 368–74.
- Scadding G, Shamji M, et al. 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(4): 598–606.
- Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(1): 30–7.
- Ciepiela O, Zawadzka-Krajewska A, et al. Sublingual immunotherapy for asthma: Affects t-cells but does not impact basophil activation. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014; 27(1): 17–23.
- Marcucci F, Sensi L, et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy.* 2003; 58(7): 657–62.
- Jutel M, Akdis M, et al. Mechanisms of allergen specific immunotherapy—T-cell tolerance and more. *Allergy.* 2006; 61(7): 796–807.
- Yamanaka K, Shah SA, et al. Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen. *Allergol Int.* 2015; 64(1): 54–9.
- Taylor A, Verhagen J, et al. T regulatory cells in allergy and health: A question of allergen specificity and balance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 135(1): 73–82.
- Moingeon P, Batard T, et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61(2): 151–65.
- Hanci D, Şahin E, et al. Immunotherapy in all aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015, in press.
- Jutel M, Akdis M, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003; 33(5): 1205–14.
- Akdis CA, Blesken T, et al. Role of interleukin 10 in specific

- immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998; 102(1): 98–106.
- 29) Sonoda E, Matsumoto R, et al. Transforming growth factor beta induces IgA production and acts additively with interleukin 5 for iga production. *J. Exp. Med.* 1989. 170: 1415–1420. *J Immunol.* 2009; 182(1): 14–9.
- 30) Floess S, Freyer J, et al. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. *PLoS Biol.* 2007; 5(2): e38.
- 31) Baron U, Floess S, et al. DNA demethylation in the human foxp3 locus discriminates regulatory T cells from activated foxp3(+) conventional T cells. *Eur J Immunol.* 2007; 37(9): 2378–89.
- 32) Swamy RS, Reshamwala N, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(1): 215–24.
- 33) Syed A, Garcia MA, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (foxp3). *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(2): 500–10.
- 34) Bohle B, Kinaciyan T, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3): 707–13.
- 35) Bahceciler NN, Arıkan C, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 136(3): 287–94.
- 36) Ozdemir C, Kucuksezer UC, et al. Under the skin or under the tongue: Differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Immunotherapy.* 2013; 5(11): 1151–8.
- 37) Novembre E, Galli E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(4): 851–7.
- 38) Lima MT, Wilson D, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(4): 507–14.
- 39) Palomares O, Martin-Fontecha M, et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: Roles of IL-10 and TGF-beta. *Genes Immun.* 2014; 15(8): 511–20.
- 40) Horiguchi S, Okamoto Y, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146(1): 76–84.
- 41) Yel L. Selective IgA deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 30(1): 10–6.
- 42) Gloudemans AK, Lambrecht BN, et al. Potential of immunoglobulin A to prevent allergic asthma. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 542091.
- 43) Miranda DO, Silva DA, et al. Serum and salivary IgE, IgA, and IgG4 antibodies to Dermatophagoides pteronyssinus and its major allergens, Der p1 and Der p2, in allergic and nonallergic children. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 302739.

Mechanisms of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis

Bo Hou¹, Hiroshi Sakaida¹, Sawako Masuda², Kazuhiko Takeuchi¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

²Department of Otorhinolaryngology, National Mie Hospital

ABSTRACT

Japanese cedar pollinosis (JCP), caused by pollen of Japan cedar is the commonest seasonal allergic rhinitis in Japan. Sublingual immunotherapy (SLIT) has been suggested to be an effective treatment against JCP. However, the precise mechanisms of sublingual immunotherapy involved in allergic rhinitis are still not totally understood. It is important to summarize the potential mechanisms for sublingual immunotherapy on allergic disease including JCP. The ability of SLIT to elicit allergen-specific tolerance is linked to the peculiar biology of oral antigen-presenting. SLIT inhibits the recruitment and activity of local effector cells in oral mucosa. Mucosal Langerhans cells can capture the allergen and transport it to local lymph nodes, which may promote the induction of suppressive T lymphocytes during allergic response. Meanwhile, B lymphocytes and immunological antibodies appear to play an important role. In addition, accumulating evidences reveal the control role of Treg cell in allergic disease under SLIT treatment and SLIT should be able to induce a specific Treg cell response.

Key words: regulatory T cell, dendritic cell, IgG₄, IL-10, TGF-β