

平成 30 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20182

研究課題名(和文) アレルギー性鼻炎に対する光線力学的新治療法の開発

研究課題名(英文) Development of photodynamic therapy for the allergic rhinitis

研究代表者

鈴木 猛司 (SUZUKI, TAKESHI)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：20422230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はアレルギー性鼻炎に対するアミノレブリン酸を用いた光線力学的治療を開発する目的で行った。通年性アレルギー性鼻炎患者2名にアミノレブリン酸溶液を鼻内に塗布し、波長635nmのLED赤色光を鼻腔内に照射したところ、鼻腔内の痛みを伴った。その他の合併症は認めなかった。治療前後の平均総合鼻症状スコアの比較では、治療3日後までは一時的に鼻症状が悪化し、その後は治療前よりも症状の軽減傾向を認めた。以上より、光線力学的治療によって鼻粘膜が一時的にアポトーシスし、その後、正常鼻粘膜の再生により鼻粘膜のバリア機能が復活した事で、アレルギー性鼻炎症状が改善していくのではないかと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of current study is development of photodynamic therapy for the allergic rhinitis. The photodynamic therapy was performed for two participants with allergic rhinitis. Nasal pains were reported in both cases. The total nasal symptom score (a 12-point scale with 4 categories from 0 to 3, as follows: 0, none and 3, severe; subjective symptom severity of sneezing, rhinorrhea, nasal congestion and itchy nose) decreased 28 days after photodynamic therapy from 4.7 to 1.0 (participant 1) and from 5.7 to 1.7.

研究分野：アレルギー性鼻炎

キーワード：光線力学的治療 アミノレブリン酸 アレルギー性鼻炎

1. 研究開始当初の背景

(1) アレルギー性鼻炎は鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患で、くしゃみ・鼻漏・鼻閉を 3 主徴とする。本邦ではスギ花粉症を含めたアレルギー性鼻炎患者数は近年増加し、罹患率は国民の約 4 割となり、睡眠・学習・労働生産性にも大きな影響を与えている。

(2) アレルギー性鼻炎患者においては、鼻内に侵入した抗原が粘膜上皮から侵入した後、特異的な IgE を介して肥満細胞を活性化し、様々な化学伝達物質の放出や神経反射を介して症状が誘発されると考えられている。健康者の粘膜上皮は tight junction で密に結合されており大きい粒子の侵入を阻止しているが、アレルギー患者では抗原の侵入が容易になっていると考えられている。薬物治療は副作用も軽減され症状の改善効果も改良されてきているが、対症療法であり、原因となる抗原の侵入を防ぐような効果は期待できない。

(3) 光線力学的治療とは光感受性物質が集積した組織に特定波長光をあけると、光化学反応で生じる活性酸素により同組織をアポトーシスさせ、リモデリングにより正常組織に置換する治療法である。近年、生物の体内に存在する天然アミノ酸であるアミノレブリン酸が、副作用が非常に少ないことから、光感受性物質として使用され始めた。

(4) アミノレブリン酸は鼻粘膜に集積する事を発見したため、小規模の予備的検討において実際にアレルギー性鼻炎患者に対しアミノレブリン酸が鼻粘膜に集積する事を確認し、光線力学的治療を行った所、66%に症状の軽減を認めた。これは、アレルギー性鼻炎の異常鼻粘膜上皮が光線力学的治療により正常鼻粘膜に置換されたことで、抗原の侵入が阻止できたものと仮説をたてた。

2. 研究の目的

アミノレブリン酸による光線力学的治療を用いたアレルギー性鼻炎治療の安全性と効果を確認し、新規治療として確立することを目的とした。

3. 研究の方法

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした、アミノレブリン酸溶液の鼻粘膜外用を用いた「アレルギー性鼻炎に対する光線力学的治療」に対して、primary end point として安全性、secondary end point として有効性を評価する第 I II 相試験を行い検討した。

[安全性評価項目]

治療後に発現した有害事象

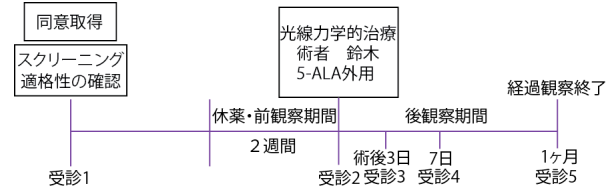
[有効性評価項目]

総合鼻症状スコア(水っぱな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみの自覚症状スコア)
日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票を用いた症状スコア

[試験試薬名]

5-アミノレブリン酸塩酸塩

[試験のアウトライン]



[光線力学的治療方法]

(1) 前処置

来院後、鼻内所見・鼻症状スコア確認後、ボスミン・キシロカインを浸したガーゼを鼻内に留置(各 10 分間 3 回繰り返す)し、鼻腔を十分に広げる。次に 10w/v%濃度のアミノレブリン酸溶液をガーゼに浸し、下鼻甲介周囲に 2 時間塗布する。

(2) 光線力学的診断

光感受性物質の鼻粘膜集積の確認その後、暗くした部屋の中で波長 405nm の LED 青紫色光を鼻内に照射し、鼻粘膜が赤く蛍光を発するか確認する。

(3) 光線力学的治療

次に、波長 635nm の LED 赤色光を鼻腔内に 100J を 6 分間照射する。

4. 研究成果

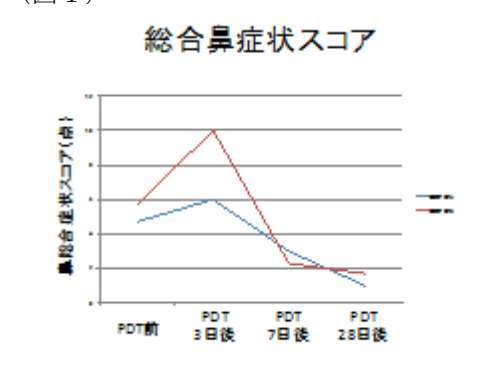
(1) 千葉大学 IRB 承認後、本研究を開始した。通年性アレルギー性鼻炎患者 2 名に試験を行った。アミノレブリン酸溶液を鼻内に塗布し、波長 405nm の LED 青紫色光を鼻内に照射したところ、鼻粘膜が淡く赤色蛍光を発した。以上より、本プロトコールでのアミノレブリン酸の鼻粘膜吸収が確認された。

(2) 次に、波長 635nm の LED 赤色光を鼻腔内に 6 分照射したところ、2 名に鼻腔内の痛みを伴った。その他の合併症(光線過敏症・肝機能異常・悪心・嘔吐)は認めなかった。鼻腔の痛みは治療後 3 日には消失した。

(3) 治療前後の総合鼻症状スコアの比較では、治療 3 日後までは一時的に鼻症状が悪化し、その後は治療前よりも症状の軽減傾向を認めた。治療前 3 日間平均値 vs 治療 1 ヶ月後 3 日間平均値;

被験者 A: 4.7 vs 1
 被験者 B: 5.7 vs 1.7 (図1)
 特に、くしゃみ症状は完全に消失した。

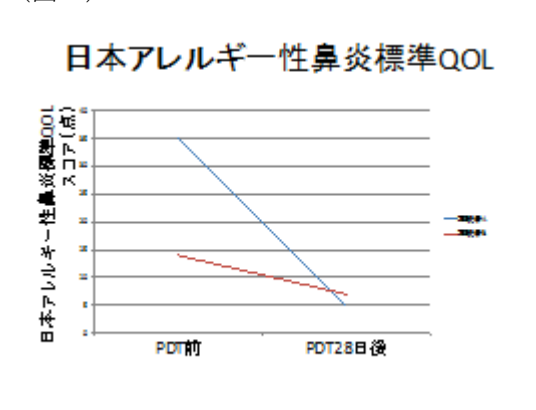
(図1)



日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票を用いた症状スコアも治療 1 ヶ月後で軽減傾向だった。

治療前 vs 治療 1 ヶ月後;
 被験者 A: 35 vs 5
 被験者 B: 14 vs 7 (図2)

(図2)



(PDT: 光線力学的治療)

(4) 鼻内疼痛はアミノレブリン酸溶液の酸性度に起因するものと考え、アミノレブリン酸溶液の酸性度を中和し、鼻粘膜刺激を軽減し、安全性を高める目的で 7%炭酸水素ナトリウム溶液にアミノレブリン酸を溶解する事とした。この方法を用いた新プロトコルを改めて千葉大学 IRB にて審査し、承認された。今後、新プロトコルで臨床試験をスタートする予定である。

(5) アレルギー性鼻炎に対するアミノレブリン酸を用いた光線力学的治療は鼻症状軽減に効果がある可能性が示唆された。症状が治療 3 日後まで一時的に悪化する事から、光線力学的治療によって鼻粘膜が一時的にアポトーシスし、その後、正常鼻粘膜の再生により鼻粘膜のバリア機能が復活した事で、アレルギー性鼻炎症状が改善していくのではないかと考えられた。客観的数値を用いて示し

たのは本研究が初であり、鼻粘膜のバリア機能改善に焦点をあてた治療法として、アレルギー性鼻炎の新治療法になりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

鈴木猛司、アレルギー性鼻炎に対する光線力学的新治療法の開発、第 27 回日本光線力学学会総会、2017 年

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 猛司 (SUZUKI, Takeshi)
 千葉大学・大学院医学研究院・助教
 研究者番号: 20422230

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

岡本 美孝 (OKAMOTO, Yoshitaka)
 千葉大学・大学院医学研究院・教授
 研究者番号: 40169157

櫻井 大樹 (SAKURAI, Daijyu)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：10375636

米倉 修二 (YONEKURA, Syuji)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：20400939

大熊 雄介 (OKUMA, Yusuke)
千葉大学・大学院医学研究院・医員
研究者番号：50745825

國井 直樹 (KUNII, Naoki)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：00456047

森本 侑樹 (MORIMOTO, Yuki)
千葉大学・大学院医学研究院・医員
研究者番号：40802575