

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：19591165
研究課題名（和文） アレルギー疾患に対するフラボノイドによる食事療法の開発
研究課題名（英文） Diet treatment by flavonoid for allergic diseases
研究代表者
田中 敏郎（TANAKA TOSHIO）
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：40273651

研究成果の概要：フラボノイドの適切な摂取によるアレルギー疾患に対する食事療法の開発を目指し、以下の事を明らかにした。
・スギ花粉症患者を対象として、2重盲検プラセボ比較対照試験において、プラセボと比較して酵素処理イソケルシトリン（ケルセチン配糖体）100mg/日摂取群においては、結膜炎症状が軽減することが明らかとなった。
・喘息及びアトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、酵素処理イソケルシトリンの経口投与で、それぞれ気道過敏性と皮膚炎症が低下する傾向が観察された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：膠原病・アレルギー内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：アレルギー、食事療法、フラボノイド

1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患の有病率を高めている環境要因の一つとして、食習慣の変化が指摘されている。フラボノイドには、従来から報告されている抗酸化作用に加えて、新たな抗アレルギー作用（肥満細胞や好塩基球からのサイトカインやCD40リガンドの発現を抑制）が認められ、アトピー性皮膚炎動物モデルにおいて、フラボノイドを予防投与すると、発症が抑制されることを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究では、真に適切なフラボノイドの摂取が、アレルギー疾患の症状の軽減に繋がるのかを明らかにする事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) スギ花粉症に対する有効性の検証

スギ花粉症患者を対象として、フラボノイドの有効性を、2重盲検プラセボ比較対照試験において検討した。平成19年度には花粉飛散後より試験（治療試験）を開始し、平成20年度においては花粉飛散前より試験（予防試験）を開始した。フラボノイドは、酵素

処理イソケルシトリン (Enzymatically modified isoquercitrin (EMIQ)) を用いた。EMIQ は、水難溶性のルチンを溶解度向上のため、糖転移酵素を用いて、グルコースを直鎖状に置換した化合物であり、食品の酸化を防ぐ食品添加物として飲料などに用いられている。ヒトの ADI (Acceptable Daily Intake; 1日摂取許容量)は、4.8mg/kg/dと報告されているので、本試験においては1日摂取量 100mg とした。

・ 選択基準

次の条件を満たすボランティア

- (a) 20歳以上
- (b) 試験参加への同意
- (c) 過去にスギ花粉飛散時期に一致して、くしゃみ、鼻水、鼻づまりの症状があり、スギ花粉に対する IgE 抗体を有する者

・ 除外基準

- (a) 医師が不相当と判断した者
- (b) 特別な健康食品を摂取している者
- (c) 妊娠中、授乳中および期間中に妊娠を計画している者

・ 試験フラボノイド、服用方法：酵素処理イソケルシトリン、1日量 100mg、日本薬局方カプセルを使用、50mg/カプセルにて1日2回朝と夕に服用。対照として、酵素処理イソケルシトリンを含有しないカプセル(三栄源エフ・エフ・アイ株式会社より供与)

・ 試験期間：56日間

・ 主要評価項目：症状スコア

鼻炎症状(鼻炎症状として、くしゃみ、鼻水、鼻づまり)と結膜炎症状(結膜炎症状として、かゆみ、涙、充血程度)を日記に記入し、1週間の合計点数で評価

・ 副次評価項目：

血清中サイトカイン、ケモカイン(IL-4、IL-12、IL-13、IFN-g、eotaxin、thymus activation-regulated chemokine (TARC))、総 IgE とスギ特異的 IgE

(2). 喘息及びアトピー性皮膚炎動物モデルにおける有効性の検証

Ovalbumin 感作喘息モデル、アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga) において、既存の方法により、アレルギー症状を惹起させた。EMIQ の投与は、症状発現前より経口投与し、それぞれ、気道過敏性と皮膚炎症スコアにより、有効性を評価した。

4. 研究成果

(1). スギ花粉症に対する有効性の検証

治療試験、予防試験とも、EMIQ 摂取群では、統計学的に有意に眼症状が抑制されることが明らかとなった。一方、鼻炎症状に対する効果は弱く、また血清サイトカイン、ケモカ

イン、IgE 値に変動は認めなかった。

(2). 喘息及びアトピー性皮膚炎動物モデルにおける有効性の検証

EMIQ の投与により、それぞれ、気道過敏性の亢進、皮膚症状の悪化が抑制する傾向が観察された。

アレルギー疾患の有病率を高めている環境要因の1つとして、この数十年間の食生活の変化(抗アレルギー作用物質の摂取低下もしくはアレルギー促進物質の過剰摂取)が指摘されている。野菜、果物、お茶に含まれるフラボノイドに注目し、フラボノイドの抗アレルギー活性(好塩基球や肥満細胞におけるIL-4、IL-13の産生やCD40リガンドの発現抑制)、活性のヒエラルキー、作用機序などの基礎的解析とともに、アレルギー疾患動物モデルにおけるフラボノイドの予防及び症状軽減効果に関して解析を進め、適切なフラボノイドの摂取が、アレルギー疾患の発症予防や補完代替療法となり得る可能性を提言してきた。そこで今回、EMIQを用いて、ヒトのアレルギー疾患に対する有効性を検証する試験を実施した。本試験により、初めて、フラボノイドの有効性が明らかとなった。また、最近フラボノイドが主成分と考えられる、トマトやホップ抽出物摂取により、アレルギー性鼻炎の症状が抑制されたという報告もなされている。鼻炎症状より結膜炎症状の抑制に効果が認められたが、その理由は明らかでない。アレルギー炎症が眼より鼻粘膜に強く誘発されていることが推測されるが、その場合には、EMIQの摂取量を増やすと鼻炎症状に対しても効果がある可能性があり、平成21年度の春、EMIQの1日摂取量200mgに増量し試験を施行し、現在結果を解析中である。

また、in vitro において、抗アレルギー活性(好塩基球からのIL-4産生抑制活性)がケルセチンより強いフラボノイドとして、フィセチン、アピゲニン、ルテオリンを同定したが、フィセチンより水溶性を高めた酵素処理フィセチンを合成した。酵素処理フィセチンは、酵素処理イソケルシトリン(ケルセチンの配糖体)より活性が強く、フィセチンより経口投与による消化管からの吸収性が向上した化合物であることが予想される。動物モデルにおいて、酵素処理フィセチンの抗アレルギー効果を検討する予定である。

EMIQの臨床研究の結果を踏まえて、さらにアレルギー疾患に対する有効性と適切な摂取量を明らかにして行きたい。アレルギー疾患の有病率の増加には、食生活の変化がその一要因である可能性が指摘され、様々な機能性食品の(安全性を前提とした)積極的な摂取が、アレルギー疾患の症状の軽減や予防対策として明らかになりつつある。感作され

た後の食餌性アレルゲンを避ける“マイナス食品”から、抗アレルギー作用を有する“プラス食品”の積極的な摂取への展開が期待される。

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6件)

1. T. Hirano, M. Kawai, J. Arimitsu, M. Ogawa, Y. Kuwahara, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, M. Koyanagi, T. Kai, R. Shimizu, M. Moriwaki, Y. Suzuki, S. Ogino, I. Kawase, T. Tanaka. 2009. Preventative effect of a flavonoid, enzymatically modified isoquercitrin on ocular symptoms of Japanese cedar pollinosis. Allergology International 58 [Epub ahead of print] 査読有
2. M. Kawai, T. Hirano, J. Arimitsu, S. Higa, Y. Kuwahara, K. Hagihara, M. Narazaki, A. Ogata, M. Koyanagi, T. Kai, R. Shimizu, M. Moriwaki, Y. Suzuki, S. Ogino, I. Kawase, T. Tanaka. 2009. Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Int Arch Allergy Immunol 149:359-368. 査読有
3. 田中敏郎, 平野亨, 河合麻理、比嘉慎二、有光潤介、萩原圭祐 アレルギー疾患に対する機能性食品 アレルギーに対するフラボノイドの効果 アレルギー・免疫 15:660-666, 2008. 査読無
4. 田中敏郎 アレルギーに対するフラボノイドの効果 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 26:227-232. 2008. 査読無
5. 河合麻理、平野亨、有光潤介、比嘉慎二、田中敏郎 フラボノイドの抗アレルギー作用 臨床免疫・アレルギー科 48:86-91, 2007. 査読無
6. M. Kawai, T. Hirano, S. Higa, J. Arimitsu, M. Maruta, Y. Kuwahara, T. Ohkawara, K. Hagihara, T. Yamadori, Y. Shima, A. Ogata, I. Kawase, T. Tanaka. 2007. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. Allergology International 56:113-123. 査読有

[学会発表] (計6件)

1. 河合麻理、平野亨、有光潤介、桑原圭祐、桑原裕祐、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、川瀬一郎、荻野敏、田中敏郎 フラボノイド(酵素処理イソケルシトリン)のスギ花粉症に対する有効性 58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008, 11月27-29日 東京
2. 田中敏郎、平野亨、河合麻理、萩原圭祐、有光潤介、桑原裕祐、嶋良仁、緒方篤、川瀬一郎 フラボノイドのスギ花粉症に対する有効性 第36回日本臨床免疫学会誌 2008, 10月17-18日 東京
3. 田中敏郎 アレルギーに対するフラボノイドの効果 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2008, 2月21-23日 大阪
4. T. Tanaka, T. Hirano, M. Kawai, S. Higa, J. Arimitsu, K. Nananishi, Y. Kuwahara, T. Ohkawara, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, I. Kawase. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. World Allergy Organization Congress-XX ICACI. Bangkok, Thailand Dec 2-6, 2007.
5. 田中敏郎、平野亨、河合麻理、比嘉慎二、有光潤介、中西香織、桑原裕祐、大河原知治、萩原圭祐、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、川瀬一郎 フラボノイドのスギ花粉症に対する有効性の検証 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007, 11月1-3日 横浜
6. 田中敏郎、平野亨、河合麻理、比嘉慎二、有光潤介、中西香織、桑原裕祐、大河原知治、萩原圭祐、嶋良仁、緒方篤、吉崎和幸、川瀬一郎 フラボノイドによるアレルギー疾患の発症予防及び補完代替療法の確立を目指して 第35回日本臨床免疫学会総会 2007, 10月19-20日 大阪

[その他]

新聞報道

朝日新聞 (3/9)

食の健康学 花粉症④検証中のフラボノイド

ホームページでの成果発信

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/imed3/lab_2/page6/flavonoid02.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 敏郎 (TANAKA TOSHIO)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号: 40273651

(2)研究分担者

平野 亨 (HIRANO TORU)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10437402

(3)連携研究者

なし