

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18254

研究課題名（和文）ナローバンドUVBの鼻腔内照射によるアレルギー性鼻炎の治療

研究課題名（英文）Treatment of allergic rhinitis with intranasal NB-UVB irradiation

研究代表者

神村 盛一郎（KAMIMURA, Seiichiro）

徳島大学・病院・助教

研究者番号：90867194

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：アレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔への310nmのナローバンドUVBの照射は、照射用量依存的にTDIにより誘発されるヒスタミンH1受容体遺伝子発現の亢進を抑制し、鼻症状を抑制する。高用量（1400mJ/cm²）の単回照射ではDNA損傷やアポトーシスを誘導するが、低用量（600mJ/cm²）の単回照射では、DNA損傷やアポトーシスを誘導せず発癌のリスクなくヒスタミンH1受容体遺伝子発現の亢進を抑制した。この抑制効果は24時間後まで持続した。600mJ/cm²を3回に分けて分割照射すると照射終了して24時間後以後には抑制効果は消失していた。以上から、1回至適照射量は600mJ/cm²と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー性鼻炎（AR）は2人に1人が罹患する疾患であり治療へのニーズも高い。研究代表者は310nmのナローバンドUVBを発光するLEDを日亜化学と共同で開発し、鼻内へ照射可能な装置の小型化に成功した。本研究ではナローバンドUVBがARの治療ターゲットとして最も重要なヒスタミンH1受容体（H1R）の亢進に対して与える影響と、DNA損傷やアポトーシスへの影響について検討した。結果、DNA損傷やアポトーシスを誘導することなくH1R遺伝子発現の亢進を抑制して症状を抑制する至適照射用量を見出すことに成功した。この研究結果をもとに、今後、ヒトのアレルギー性鼻炎治療に応用するための研究を継続する。

研究成果の概要（英文）：Intranasal irradiation with 310nm NB-UVB dose-dependently suppressed TDI-induced histamine H1 receptor gene expression and nasal symptoms. A single high-dose (1400 mJ/cm²) irradiation induced DNA damage and apoptosis, whereas a single low-dose (600 mJ/cm²) irradiation suppressed histamine H1 receptor gene expression without inducing DNA damage or apoptosis, and without risk of carcinogenesis. Inhibitory effect persisted until 24 hours after NB-UVB irradiation. When 600 mJ/cm² was irradiated in three divided doses, the inhibitory effect disappeared after 24 hours from the end of irradiation. These results suggest that the optimal irradiation dose was 600 mJ/cm² for single irradiation.

研究分野：アレルギー学

キーワード：ナローバンドUVB アレルギー性鼻炎 アレルギー性鼻炎モデルラット アポトーシス DNA損傷

1. 研究開始当初の背景

ナローバンドUVB (狭帯域中波紫外線) 光線療法は、308~313 nmの波長の紫外線を用いた光線療法で、乾癬やアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の治療に用いられている。ナローバンドUVBはアレルギー性鼻炎の治療へ応用できる可能性があるが、ナローバンドUVBを発光する蛍光管が大型であり、鼻内への照射は不可能であった。しかし研究代表者は、日亜化学工業が新たに開発したナローバンドUVBを発光するLEDを用いることで、鼻内への照射を可能にした。このLEDを用いて、既に我々は、鼻アレルギー動物モデルラットの鼻粘膜にナローバンドUVBを照射し、鼻アレルギー症状と鼻粘膜におけるヒスタミン_{H1}受容体遺伝子発現亢進の抑制効果があることを見出した。そしてこの抑制効果は照射用量依存的であることがわかった。

2. 研究の目的

本研究では、アレルギー性鼻炎に対するナローバンドUVB光線療法の臨床応用を目指し、鼻アレルギー動物モデルラットへの最適な照射量、照射方法、照射時間や、照射後の抑制効果の持続時間などを検討する。また、ナローバンドUVBは紫外線であるので、鼻アレルギー動物モデルラットに照射し、細胞障害性を検討し、照射条件との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 鼻アレルギー動物モデルラットにおけるナローバンドUVB照射の至適条件の検討

鼻アレルギー動物モデルラットの鼻粘膜にナローバンドUVBを照射し、鼻アレルギー症状と鼻粘膜におけるヒスタミン_{H1}受容体発現の亢進に対する抑制効果を検討する。例えば、ヒトの乾癬の治療には最大1500mJ/cm²で週に2-3回程度の照射が一般臨床で行われており、通常25回の照射で寛解が得られる。鼻アレルギー動物モデルラットにおいて照射による効果を持続させるための1回照射量や照射間隔、照射期間などの条件をさらに詳細に検討し、至適な方法を見出す。また、照射終了後の抑制効果の持続期間を検討する。

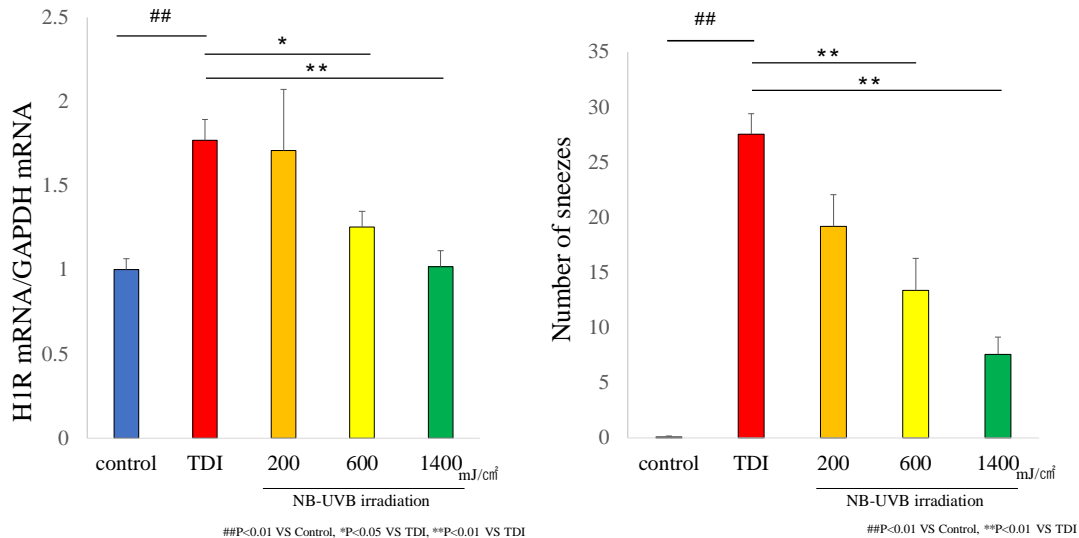
(2) ナローバンドUVB照射による鼻粘膜障害性の検討

ナローバンドUVBは紫外線である。紫外線は皮膚細胞においてDNA損傷を誘発する。DNA損傷を引き起こした細胞は速やかに修復されるか、アポトーシスが誘導される。紫外線によるDNA損傷はcyclobutane pyrimidine dimer(CPD)の生成を伴うため、生成されたCPDの免疫染色により評価できる。ナローバンドUVBを鼻アレルギー動物モデルラットに照射し、CPDの生成を観察することでDNA損傷の有無を評価する。また、DNA損傷を引き起こさない至適照射量について検討する。

4. 研究成果

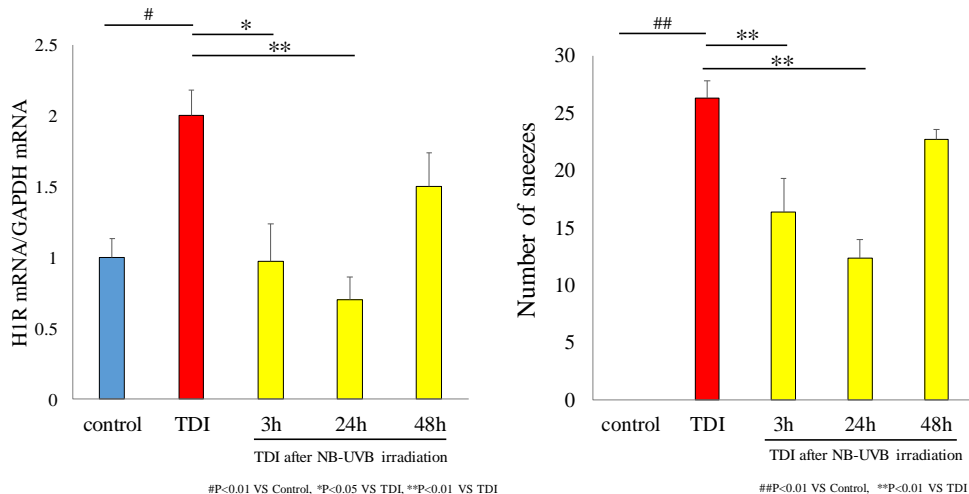
アレルギー性鼻炎モデルラットであるTDI (トルエンジイソシアネート) で感作したラットの鼻腔にナローバンドUVBを単回照射し、TDIで誘発されるくしゃみ回数をカウントし、鼻粘膜のヒスタミン_{H1}受容体 (H1R) mRNAをリアルタイムRT-PCRで測定した。ナローバンドUVBをモデルラットの鼻腔に200mJ/cm², 400mJ/cm², 600mJ/cm², 1400mJ/cm²の用量で単回照射すると、TDIで誘発されるくしゃみ回数と鼻粘膜ヒスタミン_{H1}受容体 (H1R) mRNAのup-regulationが、用量依存的に抑制された。この抑制は600mJ/cm²以上の照射用量で有意であった(図1)。

図1



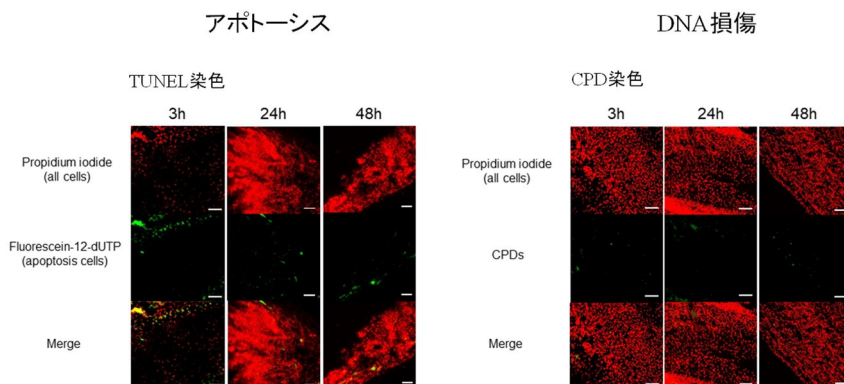
600mJ/cm²の用量での単回照射の抑制効果は、照射後24時間後まで持続したが、48時間後には消失していた(図2)。

図2



ナローバンドUVBをラットの鼻腔に600mJ/cm²の用量で単回照射しても鼻粘膜上皮細胞のDNA損傷を引き起こさず、ごく少数(6.2%)の細胞にapoptosisが誘導されたのみであった。600mJ/cm²の用量で単回照射後、24、48時間後に鼻粘膜上皮細胞に遅発性にDNA損傷が誘導された細胞を認めず、apoptosisが誘導された細胞の増加も認めなかった(図3)。

図3



1400mJ/cm²の用量で単回照射すると少数(9.6%)の鼻粘膜上皮細胞にDNA損傷を引き起こし、少数の細胞(8.9%)にapoptosisが誘導された(図4,図5)。ナローバンドUVBのアレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔への単回照射が、apoptosisやDNA損傷を誘導せずに効果をもたらす至適用量は600mJ/cm²である可能性が示唆された。

図4 鼻粘膜上皮細胞のTUNEL染色

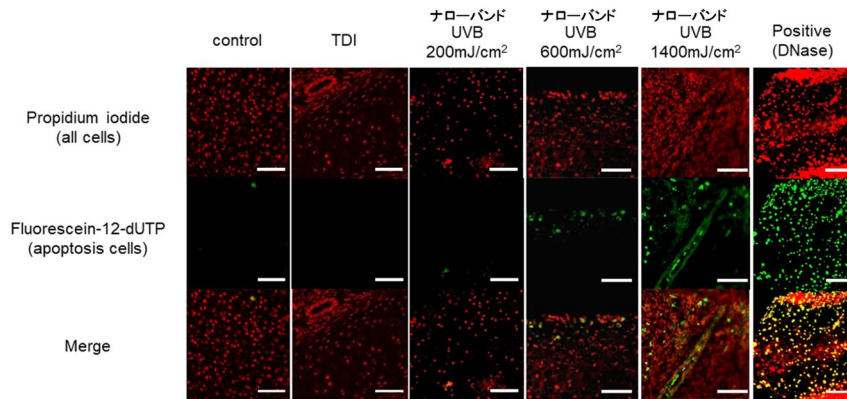
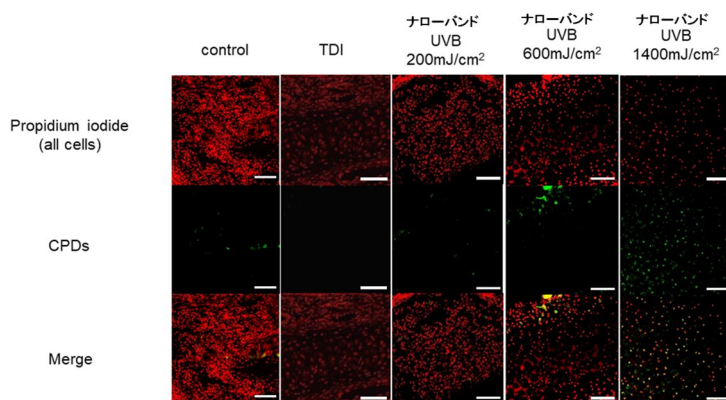
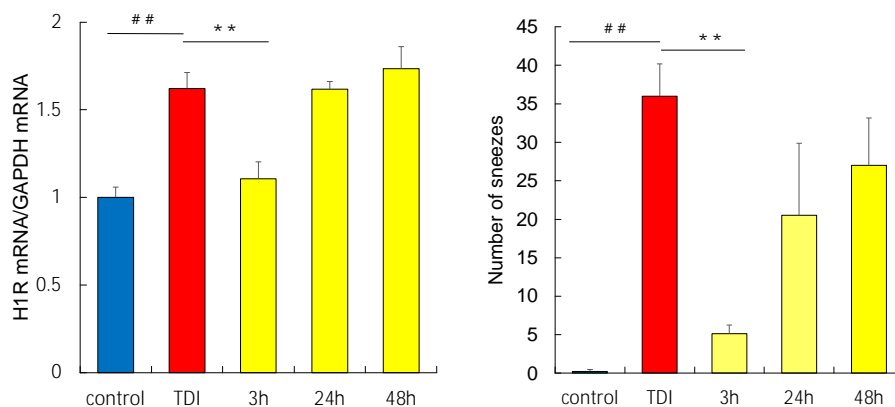


図5 鼻粘膜上皮細胞のCPD染色



最終年度には、600mJ/cm²を3日間に分割した場合の照射の効果および持続期間について検討した。1回200mJ/cm²を3日間照射し、最終照射の3時間後、24時間後、48時間後にTDIで誘発してH1RmRNAの測定とくしゃみ回数のカウントを行った。200mJ/cm²×3日間の照射終了後3時間後にはH1RmRNAのup-regulationは有意に抑制され、くしゃみ回数も有意に抑制されたが、24時間後、48時間後には抑制効果は消失していた(図6)。この結果から、600mJ/cm²を分割して照射しても持続時間の延長が明らかではないことから、1回至適照射量は600mJ/cm²と推定された。

図6



上記の研究結果を総合すると、アレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔への310nmのナローバンドUVBの照射は、600mJ/cm²を単回照射するとDNA損傷やアポトーシスを顕著に誘導せず発癌のリスクなくヒスタミンH1受容体遺伝子発現の亢進を抑制し、アレルギー性鼻炎症状を抑制できると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 神村盛一郎、北村嘉章、藤井達也、福井裕行、水口博之、武田憲昭	4. 巻 158
2. 論文標題 ナローバンドUVBを発光するLEDを用いたアレルギー性鼻炎の光治療装置の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 20-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seiichiro Kamimura, Yoshiaki Kitamura, Tatsuya Fujii, Kentaro Okamoto, Nanae Sanada, Natsuki Okajima, Tomoharu Wakugawa, Hiroyuki Fukui, Hiroyuki Mizuguchi, Noriaki Takeda	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of narrow-band UVB on nasal symptom and upregulation of histamine H1 receptor mRNA in allergic rhinitis model rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope investigative otolaryngology	6. 最初と最後の頁 34-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lio2.518.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 北村嘉章、神村盛一郎、藤井達也、武田憲昭	4. 巻 42
2. 論文標題 ナローバンドUVB光線療法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 1007-1010
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 神村盛一郎
2. 発表標題 ナローバンドUVB光線療法のアレルギー性鼻炎モデルラットの鼻粘膜ヒスタミンH1受容体遺伝子発現と鼻症状に対する効果
3. 学会等名 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seiichiro Kamimura
2. 発表標題 Intranasal irradiation with narrowband-ultraviolet B suppresses nasal symptoms and up-regulation of histamine H1 receptor mRNA in the nasal mucosa of rat model of allergic rhinitis
3. 学会等名 JSA/WAO Joint congress2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seiichiro Kamimura
2. 発表標題 Development of an intranasal phototherapy device for allergic rhinitis using LEDs emitting narrowband-UVB
3. 学会等名 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery(JKJM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------