

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791607

研究課題名（和文） 花粉症に対する初期療法の分子メカニズムの解明

研究課題名（英文） The mechanism of preseasonal prophylactic treatment with antihistamines on pollinosis.

研究代表者

北村 嘉章（KITAMURA YOSHIAKI）

徳島大学・病院・講師

研究者番号：60380028

研究成果の概要（和文）：スギ花粉症患者において、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による初期療法群は無治療群と比べ、くしゃみ、水様性鼻汁などのアレルギー性鼻炎症状が抑制され、同時にその鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現が抑制された。花粉症に対するヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による初期療法の分子メカニズムとして、鼻粘膜におけるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進を抑制し、効果を発現することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Preseasonal prophylactic treatment with antihistamines is more effective than on-seasonal administration to patients with pollinosis in reducing nasal symptoms during the peak pollen period by suppressing histamine H₁ receptor gene expression in the nasal mucosa.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：耳鼻咽喉学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：花粉症、初期療法、遺伝子発現、ヒスタミン H₁ 受容体

1. 研究開始当初の背景

花粉症における最も重要なケミカルメディエーターはヒスタミンであり、ヒスタミン H₁ 受容体は症状発現に深く関与している。ヒスタミン H₁ 受容体は単にヒスタミンのシグナルを細胞内に伝達するのみならず、受容体自身がシグナルの調節機構に関与している。我々は toluene diisocyanate (TDI) を用いた

鼻過敏症動物モデルを作製し、鼻過敏症状の誘発により鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体発現が亢進することを見いだした。

そして、このモデル動物において、TDI 感作前および感作中よりヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を投与しておくこと TDI 誘発による鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現が抑制され、くしゃみも抑制された（図 1）。

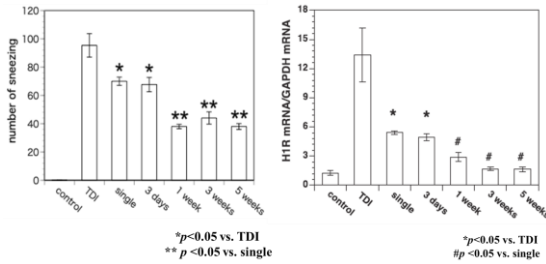


図 1 初期療法が鼻過敏症動物モデルの鼻症状、ヒスタミン H1 受容体 mRNA 発現におよぼす影響

以上のことから、花粉症に対するヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による初期療法の分子メカニズムの一つとして、ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進の抑制機構が示唆された。

2. 研究の目的

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を用いた花粉症に対する初期療法は臨床的に有効性が証明されているが、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の slow-onset effect は推測の域を出ない。本研究においては、動物モデルで明らかとしてきたヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進とヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による抑制機構をヒトに応用し、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を用いた花粉症に対する初期療法は、鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体の発現を抑制することによって、アレルギー性鼻炎症状が抑制されるメカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を用いた花粉症の初期療法の分子メカニズムを明らかにするため、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の初期療法は、鼻粘膜におけるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の up-regulation を抑制し、発症後の投与よりも有効であるという作業仮説をたてた。本研究では、我々が開発したヒトの鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体 mRNA を低侵襲で繰り返し測定できるシステムを用いた。スギ花粉症患者の鼻粘膜をスギ花粉飛散時期に経時的にスパーテルで擦過採取し、ヒスタミン H₁ 受容体の遺伝子発現の定量的検討をリアルタイム PCR にて測定した。同時にアレルギー性鼻炎症状を重症度分類を用いてスコア化した (図 2)。さらに、初期治療群と無治療群でアレルギー性鼻炎症状とヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現との相関を解析した。

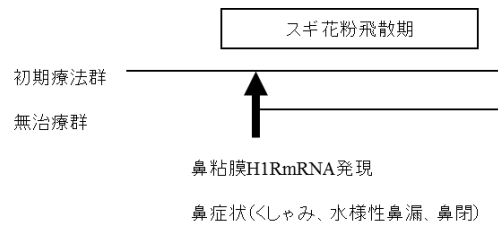


図 2 初期療法群と無治療群

4. 研究成果

スギ花粉症患者からスギ花粉飛散期に経時的に鼻粘膜サンプルを収集し、そのアレルギー性鼻炎症状とヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現を定量的リアルタイム PCR にて測定した。ピーク時以前よりヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を服用した症例を初期療法群、無治療でピーク時に来院した症例を無治療群としてアレルギー性鼻炎症状とヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現との相関を解析した。スギ花粉症患者において、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による初期療法群は無治療群と比べ、くしゃみ、水様性鼻汁などのアレルギー性鼻炎症状が抑制されていた。また、初期療法群は無治療群と比べ、鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現が抑制されていた。以上の結果から、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬による初期療法の分子メカニズムの一つとして、ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進の抑制機構が示唆された。

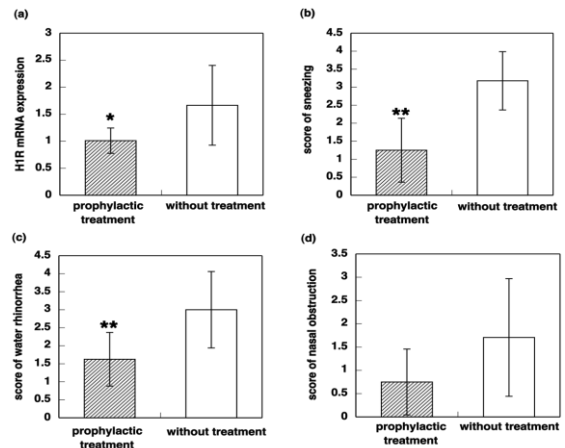


図 3 ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の初期療法がスギ花粉症患者の鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現および鼻症状におよぼす影響

さらに、アレルギー性鼻炎症状とヒスタミン H1 受容体遺伝子発現レベルとの相関を解析し、正の相関を認めた。

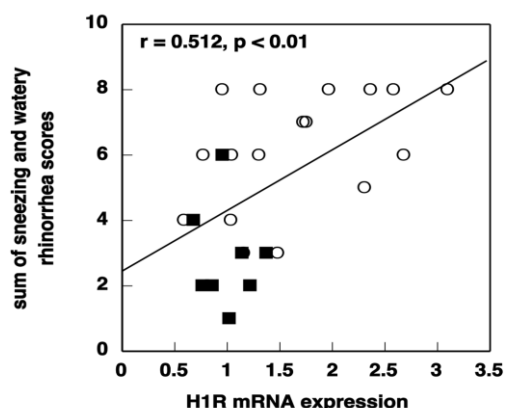


図4 スギ花粉症患者における鼻粘膜ヒスタミン H1 受容体 mRNA 発現と鼻症状との相関関係

すなわち、鼻粘膜のヒスタミン H1 受容体 mRNA 発現が高いとアレルギー性鼻炎症状が悪化し、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を用いた初期療法により鼻粘膜のヒスタミン H1 受容体 mRNA 発現が低下すると、アレルギー性鼻炎症状が軽快することを意味していた。このことから、ヒスタミン H1 受容体遺伝子はアレルギー疾患感受性遺伝子の一つであると考えられた。以上より、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を用いた初期療法は、ヒスタミン H1 受容体のブロッカーとしてヒスタミンシグナル伝達を抑制するだけでなく、アレルギー疾患感受性遺伝子であるヒスタミン H1 受容体の遺伝子発現の亢進を抑制することにより、より強くその効果を発現している分子メカニズムを明らかにすることができた。ヒスタミン H1 受容体の遺伝子亢進機構に関しては、最近になって研究が進んできた分野であり、*in vivo* での研究はほとんど報告されていない。このことからアレルギー性鼻炎の病態の解明、新たな治療法の開発の基礎データになることが期待される。今後、アレルギー疾患感受性遺伝子をターゲットとした新しい抗アレルギー薬の開発がスギ花粉症の新たな治療戦略へ発展することが期待される。

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4件)

- ① 北村嘉章、水口博之、福井裕行、武田憲昭、初期療法はなぜ有効なのか？、

JOHNS、査読無、vol. 28、No.1、2012、pp.55-58

- ② 北村嘉章、水口博之、福井裕行、武田憲昭、ヒスタミン H1 受容体遺伝子発現の亢進メカニズムと花粉症初期療法の分子機構、臨床免疫・アレルギー科、査読無、57、2012、pp.45-51

- ③ 北村嘉章、水口博之、福井裕行、武田憲昭、スギ花粉症に対する初期療法、小児科、査読無、vol. 52、No.6、2011、pp.853-858

- ④ H.Mizuguchi, Y.Kitamura, et al. preseasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses nasal symptoms and expression of histamine H1 receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 査読有、32、2010、745-748 DOI:10.1358/mf.2010.32.10.1533687

[学会発表] (計6件)

- ① 北村嘉章、スギ花粉症に対する鼻噴霧ステロイド薬の H1 受容体遺伝子発現への効果、第30回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2012. 2. 16、琵琶湖ホテル (滋賀県)

- ② 北村嘉章、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を用いたスギ花粉症初期療法における H1 受容体とサイトカイン遺伝子発現の検討、第50回日本鼻科学会総会ならびに学術講演会、2011. 12. 1、岡山コンベンションセンター (岡山県)

- ③ 北村嘉章、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を用いたスギ花粉症初期療法における H1 受容体遺伝子発現の検討、第30回国際鼻科感染アレルギーシンポジウム、2011. 9. 20、ANA インターコンチネンタル東京 (東京都)

- ④ 北村嘉章、ヒスタミン H1 受容体遺伝子発現の亢進メカニズムと花粉症初期療法の分子機構、第60回日本アレルギー学会秋季学術大会、2010. 11. 25、東京国際

フォーラム(東京都)

- ⑤ 北村嘉章、スギ花粉症における初期療法の作用機序の検討、第49回日本鼻科学会総会ならびに学術講演会、2010.8.26、ルネッサンスサッポロホテル(北海道)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村嘉章 (KITAMURA YOSHIAKI)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：60380028