

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791783

研究課題名(和文)花粉症に対する鼻噴霧ステロイド薬の初期療法の効果と分子メカニズムの解明

研究課題名(英文)The mechanism of preseasonal prophylactic treatment with steroid nasal spray on pollinosis

研究代表者

北村 嘉章(KITAMURA, Yoshiaki)

徳島大学・大学病院・講師

研究者番号：60380028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：スギ花粉症患者において、鼻噴霧ステロイド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。スギ花粉症に対する鼻噴霧ステロイド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 steroid nasal spray 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.

研究分野：医歯薬学

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：鼻科学

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) を用いたアレルギー性鼻炎の動物モデルを用いて、鼻粘膜の肥満細胞からヒスタミンが遊離すると、鼻粘膜の H₁ 受容体の遺伝子発現が増加し、ヒスタミン過敏性が亢進することを見いだした。この現象は、ヒスタミン H₁ 受容体にヒスタミンが結合すると、H₁ 受容体の遺伝子発現が増進するためであり、そのメカニズムも明らかにした (J Pharmacol Sci 108: 480-486, 2008)。

そして、このモデル動物において、TDI 誘発前にステロイドを投与しておくことで 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、アレルギー性鼻炎症状も抑制された (Acta Otolaryngol 124: 1053-1058, 2004)。さらに、健常者に対して鼻噴霧用ステロイド薬を投与すると鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現が抑制された。

2. 研究の目的

国内外において、鼻噴霧用ステロイド薬が花粉症に対する初期療法効果を示すことが報告されてきていることから、スギ花粉症に対する鼻噴霧用ステロイド薬の初期療法の効果を検討し、そ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することにより、導入療法よりもスギ花粉症に対して高い効果を示すという作業仮説を証明することを目的とした。

3. 研究の方法

鼻噴霧用ステロイド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、鼻噴霧用ステロイド薬の初期療法は、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。すなわち、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。

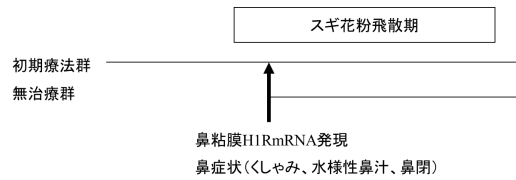


図 2 初期療法群と無治療群

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。ピーク時以前より鼻噴霧用ステロイド薬を投与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、鼻噴霧用ステロイド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、鼻閉スコアを合計したアレルギー性鼻炎の症状スコアは抑制されていた。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、鼻噴霧用ステロイド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)。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)。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。

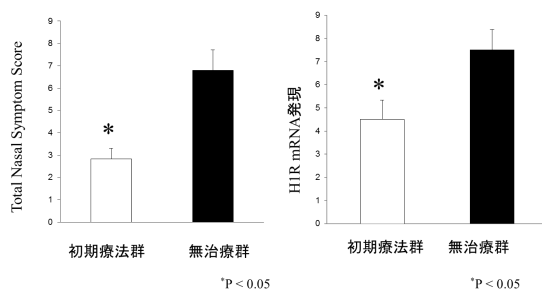


図 3 鼻噴霧ステロイド薬の初期療法がスギ花粉症患者の鼻症状および鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現におよぼす影響

以上より、鼻噴霧ステロイド薬を用いた初期療法は、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、近年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スギ花粉症に対する新しい治療戦略が発展することが期待される。

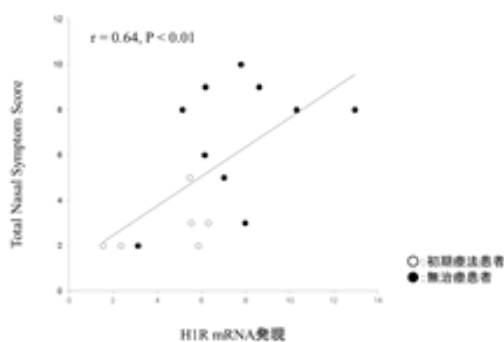


図 4 スギ花粉症患者における鼻粘膜ヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現と鼻症状との相関関係

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)

北村嘉章、水口博之、福井裕行、武田憲昭. アレルギー性鼻炎におけるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進の分子機構とその制御. 耳鼻臨床、査読無、107 (4): 261-270, 2014.

北村嘉章、水口博之、福井裕行、武田憲昭. 【アレルギー性鼻炎の発症メカニズム】アレルギー性鼻炎におけるヒスタミン H₁ 受容体の役割. 臨床免疫・アレルギー科、査読無、61(3): 274-281, 2014.

Kuroda W, Kitamura Y, Mizuguchi H, Miyamoto Y, Kalubi B, Fukui H, Takeda N. Combination of leukotriene receptor antagonist with antihistamine has an additive suppressive effect on the up-regulation of H1-receptor mRNA in the nasal mucosa of toluene 2,4-diisocyanate-sensitized rat. J Pharmacol Sci. 査読 有 122: 55-58, 2013. <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.12250SC>

Kitamura Y, Mizuguchi H, Ogishi H, Kuroda W, Hattori M, Fukui H, Takeda N.

Preseasonal prophylactic treatment with antihistamines suppresses IL-5 but not IL-33 mRNA expression in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis caused by Japanese cedar pollen. Acta Otolaryngol. 査読 有 132: 434-8, 2012. doi:10.3109/00016489.2011.644804

〔学会発表〕(計 6 件)

北村嘉章、スギ花粉曝露によるスギ花粉症患者鼻粘膜ヒスタミン H₁ 受容体の役割遺伝子発現の亢進に対する抗ヒスタミン薬の効果、第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2013/11/28-30、ホテルニューオータニ、(東京都)

北村嘉章、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬はほんとうに inverse agonist か?、第 25 回日本第 17 回日本ヒスタミン学会、2013/11/22、松江テルサ、(島根県松江市)

Kitamura Y. The effect of antihistamine on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA in patients with pollinosis induced by the artificial exposure of cedar pollen. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013/8/29-31, Keio Plaza Hotel, Tokyo.

北村嘉章、アレルギー性鼻炎の発症メカニズムと治療、ヒスタミン H₁ 受容体の役割、第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2013/5/11-12、パシフィコ横浜、(神奈川県横浜市)

北村嘉章、スギ花粉症に対する鼻噴霧ステロイド薬の初期療法と H₁ 受容体遺伝子発現への効果、第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2013/2/7-9、倉敷市芸文館、(岡山県倉敷市)

北村嘉章、鼻噴霧ステロイド薬のヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現への効果、第 51 回日本鼻科学会総会、2012/9/27-29、幕張メッセ、(千葉県千葉市)

〔図書〕(計 0 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)

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

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：