

令和元年6月7日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11214

研究課題名(和文)狭帯域紫外線によるヒスタミンH1受容体遺伝子発現亢進の抑制機構の解明

研究課題名(英文) Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H1 receptor mRNA

研究代表者

北村 嘉章 (KITAMURA, Yoshiaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師

研究者番号：60380028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ナローバンドUVB(狭帯域中波紫外線)光線療法は、308～313nmの狭帯域波長の紫外線を用いた光線療法であり皮膚疾患の治療に臨床応用されている。ナローバンド紫外線を発光するLEDを開発し、アレルギー性鼻炎に対するナローバンドUVBを用いた光線療法の開発を行った。アレルギー性鼻炎動物モデルラットを用いて、ナローバンドUVBを鼻腔へ照射すると、アレルギー性鼻炎症状と鼻粘膜のヒスタミンH1受容体遺伝子発現の亢進を照射量依存性にアポトーシスを誘導することなく抑制することができた。ナローバンドUVB光線療法の鼻炎に対する効果と持続時間、そして安全性について確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナローバンドUVB光線療法は、308～313nmの狭帯域波長の紫外線を用いた光線療法であり、皮膚疾患の治療にすでに臨床応用されている。ナローバンド紫外線を発光するLEDを開発し照射機器を小型化することで、アレルギー性鼻炎に対しての応用が期待できるようになった。そこで、アレルギー性鼻炎動物モデルラットを用いて、ナローバンドUVB光線療法の効果を検討すると、アレルギー性鼻炎症状と鼻粘膜のヒスタミンH1受容体遺伝子発現の亢進を照射量依存性にアポトーシスを誘導することなく抑制することができた。鼻炎に対する効果と持続時間、そして安全性について確認することができ、臨床応用への期待が高まった。

研究成果の概要(英文)：Irradiation with low dose of 310nm narrowband-ultraviolet B (NB-UVB) wavelength-specifically, dose-dependently, reversibly suppressed phorbol-12-myristate-13-acetate-induced up-regulation of histamine H1 receptor (H1R) mRNA without induction of apoptosis in HeLa cells. Intranasal irradiation with 310 nm of NB-UVB dose-dependently and reversibly suppressed toluene 2,4-diisocyanate(TDI)-induced nasal symptoms and up-regulation of H1R mRNA without inducing DNA damage and apoptosis in the nasal mucosa of TDI-sensitized rats. We can expect that phototherapy with NB-UVB will be effectively and safely applied for the treatment of allergic rhinitis.

研究分野：アレルギー性鼻炎

キーワード：ナローバンドUVB アレルギー性鼻炎 光線療法 ヒスタミンH1受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

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、308~313nm の狭帯域波長の紫外線を用いた光線療法であり、乾癬やアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の治療にすでに臨床応用されている。しかし、皮膚科領域で用いられているナローバンド紫外線の光線療法は、大型のハロゲン光源治療装置を用いるため、鼻腔内に照射することは不可能であった。そこで、青色発光 LED の開発で知られる日亜化学工業と共同でナローバンド UVB を発光する LED を開発した。ナローバンド UVB を発光する LED の開発により装置の小型化に成功し、鼻腔内への照射が可能となった。そこで、ナローバンド UVB を用いたアレルギー性鼻炎に対する光線療法の開発を目指して研究を行った。

次に、アレルギー性鼻炎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 受容体は鼻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) を用いた鼻アレルギーの動物モデルを用いて、鼻アレルギー症状を誘発すると、鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体の遺伝子と蛋白発現が増加し、ヒスタミン過敏性が亢進すること (Acta Otolaryngol 124: 1053-1058, 2004) さらには抗ヒスタミン薬などを用いて鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体の遺伝子発現を抑制すると鼻症状も抑制されること (J Pharmacol Sci 108: 480-6, 2008) を見いだした。さらに、スギ花粉症患者において、鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体の遺伝子発現と鼻症状が相関することを明らかにしてきた (Meth Find Exp Clin Pharmacol 32: 745-748, 2010)。

そこで、ナローバンド UVB によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進への抑制効果について研究をすすめた。

2. 研究の目的

本研究ではナローバンド UVB 発光 LED を用いたアレルギー性鼻炎に対する光線療法の開発を目指して、ナローバンド UVB によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進への抑制機構の分子メカニズムを解明し、さらに鼻アレルギー動物モデルを用いてナローバンド UVB 光線療法の治療効果を確認することを目的とした。

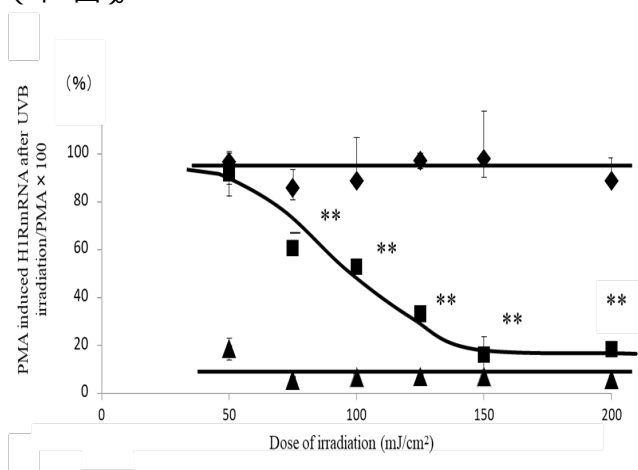
3. 研究の方法

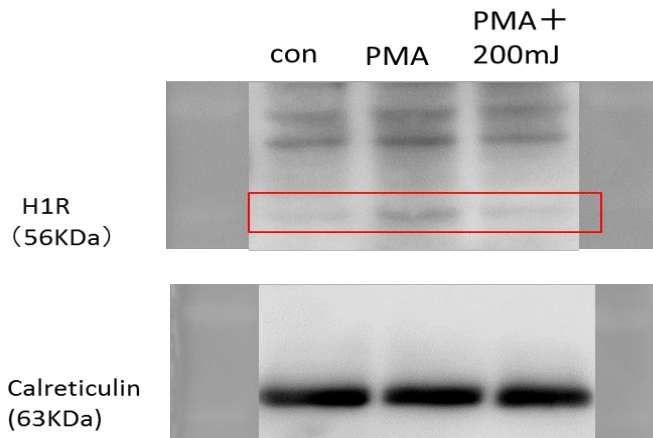
まず新しく開発されたナローバンド紫外線を発光する LED を用いて、培養細胞でのヒスタミン H₁ 受容体発現への抑制機構を明らかにする。ヒト上皮由来の HeLa 細胞を用いてナローバンド UVB のホルボールエステルで誘発されるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進に対する抑制効果のメカニズムにアポトーシスが関与しているかを明らかにするため、AnnexinV/PI 染色を行いフローサイトメトリーにてアポトーシス細胞の有無を測定した。我々はヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進には PKC/ERK/PARP-1 のシグナル伝達に関与していることを明らかにしており (J Biol Chem 286: 30542-30551, 2011)、このシグナル伝達におけるナローバンド紫外線の標的分子について検討した。

次に、TDI で感作誘発する鼻アレルギー動物モデルラットを用いて、ナローバンド UVB の鼻腔への照射が TDI により誘発される鼻アレルギー症状と鼻粘膜ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進を実際に抑制するか確認した。

4. 研究成果

我々はヒト上皮細胞である HeLa 細胞に、皮膚疾患に対して臨床応用され治療効果が確認されている 308~313nm の波長に含まれる 310nm のナローバンド UVB 発光 LED を用いて照射すると、305nm、315nm の紫外線にはない波長特異的、用量依存的、可逆的に PMA 刺激によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子さらに蛋白発現の亢進を抑制する効果があることを明らかにすることができた (Acta Otolaryngol. 136: 409-413, 2016、J. Pharmacol. Sci. 2018) (下図)。





さらにアレルギー性鼻炎動物モデルラットを用いた検討では、ナローバンド UVB を鼻腔へ照射すると、アレルギー性鼻炎症状と鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進を照射量依存性にアポトーシスを誘導することなく抑制する用量の設定を行うことができた。この抑制効果は 24 時間持続し、48 時間後には可逆的に消失した。また単回照射と同じ用量のナローバンド UVB を 3 回に分割照射を行うと、単回照射より効果の持続時間の短縮を認めた。以上より、ナローバンド UVB 光線療法の鼻炎に対する効果と持続時間、そして安全性について明らかにすることができた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Fujii T, Kitamura Y, Mizuguchi H, Okamoto K, Sanada N, Yamada T, Sugiyama M, Michinaga S, Kitayama M, Fukui H, Takeda N. Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA and induction of apoptosis in HeLa cells and nasal mucosa of rats. *J Pharmacol Sci*. 査読有 2018; 138: 54-62.

DOI: 10.1016/j.jphs.2018.08.011.

Kitamura Y, Mizuguchi H, Okamoto K, Kitayama M, Fujii T, Fujioka A, Matsushita T, Mukai T, Kubo Y, Kubo N, Fukui H, Takeda N. Irradiation with narrowband-ultraviolet B suppresses phorbol ester-induced up-regulation of H₁ receptor mRNA in HeLa cells. *Acta Otolaryngol*. 査読有 2016; 136: 409-413.

DOI: 10.3109/00016489.2015.1129555.

北村 嘉章, 藤井 達也, 武田 憲昭.

【アレルギー性鼻炎-新たな研究と治療の展開】アレルギー性鼻炎治療の新たな展開 ナローバンド UVB 光線療法. *JOHNS* 査読無 32 巻 6 号: 777-779, 2016.

北村 嘉章, 水口 博之, 福井 裕行, 武田 憲昭. 【耳鼻咽喉科と慢性炎症】アレルギー性鼻炎におけるヒスタミン H₁ 受容体の発現機構. 別冊 *Bio Clinica: 慢性炎症と疾患* 査読無 5 巻 2 号: 46-51, 2016.

〔学会発表〕(計 4 件)

Yoshiaki Kitamura, Hiroyuki Mizuguchi, Takuya Kadota, Takahiro Kominami, Asish K. Das, Akiho Sawada, Misaki Tamada, Kohei Miyagi, Tsubasa Adachi, Mayumi Matsumoto, Tomoya Kosaka, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda. Effect of suplatast on IL-9 gene expression through the suppression of nuclear factor of activated T-cells-mediated signaling: 27th Congress of European Rhinologic Society, 2018

Seiichiro Kamimura, Yoshiaki Kitamura, Tatsuya Fujii, Hiroyuki Mizuguchi, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda. Effects of low dose irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA in HeLa cells and rat model of allergic rhinitis: 27th Congress of

European Rhinologic Society, 2018

Tatsuya Fujii, Yoshiaki Kitamura, Hiroyuki Mizuguchi, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda. Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA and induction of apoptosis in HeLa cells and nasal mucosa of rats: 36th Congress of the international society of inflammation and allergy of the nose, 2017.

Tatsuya Fujii, Yoshiaki Kitamura, Mika Kitayama, Hiroyuki Mizuguchi, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda. Narrow-band-ultraviolet-B-irradiation suppresses phorbol ester-induced up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA in HeLa cells without induction of apoptosis: Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2015

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：水口 博之

ローマ字氏名：(MIZUGUCHI, Hiroyuki)

所属研究機関名：大阪大谷大学

部局名：薬学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：40247838

研究分担者氏名：武田 憲昭

ローマ字氏名：(TAKEDA, Noriaki)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部(医学域)

職名：教授

研究者番号(8桁)：30206982

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。