

平成 23 年 6 月 20 日現在

研究種目：	基盤研究 (C)
研究期間：	2008 ～ 2010
課題番号：	20592006
研究課題名 (和文)	花粉曝露室を用いたスギ花粉症誘発の病態解明
研究課題名 (英文)	The clinical analysis to induction of Japanese cedar pollinosis in pollen challenge chamber
研究代表者	
竹中 洋	(Takenaka Hiroshi)
大阪医科大学・学長	
研究者番号：	40137162

研究成果の概要 (和文) : スギ花粉症は国民の 25%以上が罹患していると推定される。薬物療法は極めて有用であるが、地域や年ごとの花粉飛散量の違いがあり有効な投与方法の開発や薬物の相互比較は進んでいない。我々は花粉曝露室に自然発症に近いヒトスギ花粉症曝露モデルを構築し、種々の薬物の効果を客観的且つ標準化して観察することを目的とした。その結果、ヒトスギ花粉症発症は曝露室で科学的に再現でき、数種の薬物について薬効を比較検討できたので、新薬開発に際して非シーズン花粉暴露臨床検討が可能となった。

研究成果の概要 (英文) : More than 25% of Japanese seems to be suffered on Japanese cedar pollinosis. However, annual pollen dispersion was depend on weather and latitude of the land. So, there are few evidences about the standard drug therapy of Japanese cedar pollinosis.

Our pollen challenge chamber, have to make constant pollen dispersion to the person in the room, was examined for clinical experiment. The temporal and spatial variations of the pollen level in the chamber were small, facilitating stable pollen challenge, and pollinosis symptoms were induced in the volunteers with cedar pollinosis. The challenge chamber may be useful to judge the effects of therapy against pollinosis.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	200,000	60,000	260,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：スギ花粉症、花粉曝露質、ヒト非シーズンスギ花粉症発症モデル、薬効検定、RCT

## 1. 研究開始当初の背景

我々は大阪医科大学臨床治験センターと共同で花粉症治療並びに予防のエビデンスを求めてきた。平成15年3月には抗ヒスタミン薬の公園試験による比較を行い、一定の花粉尘散条件では、第2世代の抗ヒスタミン薬間にも有効性に明らかな差があることを明らかにした。併せて、QOLの変化を観察し、薬物は症状への有効性以上にQOLに影響を与えることを認めた。また、花粉症予防の一助として電解水による抗原性(B cell エピトープ)の減弱もボランティアの鼻内誘発を基に報告した。

スギ花粉症の薬物療法を定量的に行う為には、自然花粉曝露下のRCTが理想的であるが、年ごとの花粉飛散量の違いや地域差があること、並びにスギ花粉症ボランティアへの前処置など克服すべき課題を抱えている。一方花粉曝露室を用いた臨床試験では、シーズンを問わず定量的に暴露を行うことができ、ボランティアへの前処理も一定にすることが可能などの理論的利点がある。研究代表者と竹中工務店中央研究所は共同で実験的曝露室を作成する準備を進めた。花粉供給機構を有する花粉症試験室を、化学物質制御実験室内ラージチャンバーを改造し試作し、病態と治療の乖離について解明してきた。また、花粉曝露実験は既に平成17年に6回行った。

## 2. 研究の目的

スギ花粉症は国民の25%を超える罹患率が予想される疾患であり、年々増加が指摘されている。特に小中学生ではスギ花粉特異的IgE抗体の保有率が50%弱に達しているとの報告があり、正に21世紀のわが国の国民病と考えられている。しかし、スギ雄花の出来高は気象の影響を受けるため、年ごとにスギ花粉飛散数は大きく異なり、治療法の選択や有効性の検定が問題となっている。例えば抗ヒスタミン薬の開発において、ハウスダストアレルギー患者は通年性アレルギー性鼻炎として対象となるが、スギ花粉症は、飛散のパターンや地域性や年による違いがあるため正式な対象と成り得ていない。結局、臨床治験において有効性が十分審議されないまま、最終ユーザーである患者に提供されることが続いている。

一方、実験薬理学においてもヒトのスギ花粉症モデルは得られていない。マウスはIgE抗体産生を認めるものの、症状が誘発されることは少ない。モルモットは逆にインダクション相でヒトのモデルとは成り得ない。特に最近問題となっているQOL評価については、このような小動物実験では解明できないと考えられる。

加えてここ10年間のアレルギー学の進歩に

よって、抗IgE療法やワクチン療法など、臨床アレルギー学において、理論的で臨床応用が十分可能な新しい治療法が開発されている。しかし、年ごとや地域による花粉飛散の違いが、エビデンスの集約の大きな障害となっている。このような環境下ではスギ花粉を定量的に曝露し、安定した症状誘発をする施設の開発は急務である。我々は竹中工務店と共同で、従来法と異なる花粉飛散方式を備えた花粉曝露室を作製した。

治験や臨床薬理学的アプローチを目的として多人数(12名程度)の曝露室作成とボランティアを用いた誘発条件設定をした。基本的には、20~350,000個/m<sup>3</sup>の範囲でスギ花粉粒子を実験室に発生させることが可能であり、スギ花粉曝露による鼻症状の重症度を判定する。誘発条件としては、120分間1日1回曝露を継続して1~3日間行い、自然発症(有症化)のモデルをスギ花粉症ボランティアで再現する。

① 同一被験者群を用いて日3~5時間連続曝露を行い、重症化並びにシーズン中(飛散が盛んな状態)のモデル条件を設定する(その為には約30kgのスギ花粉と対象設定試験では1郡12名計24人)。

アレルギー治療薬(抗ヒスタミン薬・抗ロイコトリエン薬・ステロイド噴霧薬)の単独投与並びに計画的複数薬投与の効果判定の種々曝露条件下による有効性を判定する。各々単独投与に12人3日間、複数計画投与研究に各24人3日間を要し、延べ132人を15日間拘束する。(2008年度)

② 本研究の独創性は従来の治験や臨床研究では解明できなかった各種薬剤や療法(薬物、減感作)を、同一花粉濃度下で比較することが可能となる。従って、患者のニーズにあった治療法選択のエビデンスが形成される。最終的には新薬開発に際して、季節や花粉飛散量の影響されない有効性判定システムが構築できる。(2009年度)

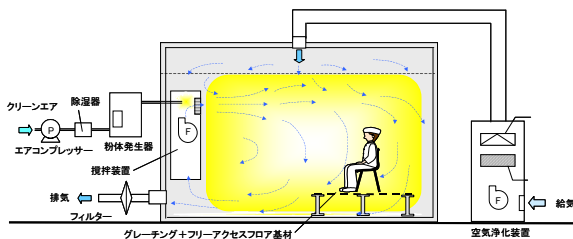
現在花粉曝露装置を所有している施設はオーストリアとカナダの2カ国に限られている。しかし、スギ花粉症の臨床的特徴である、大量かつ長期間飛散の条件を満足させるためには、安定した花粉提供と十分な対象患者(ボランティアを含む)が必要である。この点を克服するにはわが国において、十分量のスギ花粉採取から曝露までの一貫したシステム構築が必要と考える。加えて曝露実験装置そのものが世界特許の対象となっており、抵触しない仕組みによる曝露装置の開発が急務である。我々の施設ではこれらの点を克服できた。

### 3. 研究の方法

I. 下図に示す花粉曝露装置に最低12名が収容できる大型の化学物質制御実験室を平成17年6月に設置した。

#### ① 計画の相互関係

(1)曝露と有症化の基礎的検討(竹中・兵担当)  
36名の成人スギ花粉症確定ボランティアを対象として非シーズンにおける花粉症発症に必要なスギ花粉濃度、曝露時間を決定する。誘発条件としては、120分間1日1回曝露を継続して1~3日間間い、自然発症(有症化)のモデルをスギ花粉症ボランティアで確認する。また、同一被験者群を用いて誘発条件下に日3~5時間連続曝露を行い、重症化並びにシーズン中(飛散が盛んな状態)のモデル条件を設定する。併せてスギ花粉症有症者のQOL定量化を試みる。その為には約30kgのスギ花粉と総計50人のボランティアを述べ20日間拘束する必要がある。併せて以下の指標を検討する。また、発症のマーカ―として、症状評価以外に血清中スギ特異的IgE抗体や鼻汁中ロイコトリエンを測定し、自然発症スギ花粉症との病態の乖離を検討する。



2007年度で得られた発症(有症化)環境を基に、計画的治療効果を判定する。第2世代抗ヒスタミン薬を前日、当日、発症後投与し、QOLの変化で抗ヒスタミン薬の即効性を調査する。重症化した曝露環境でも同様の調査を行う。抗ロイコトリエン薬でも同様の臨床研究を行う。噴霧ステロイド薬では重症化が止められるかを目的とした調査を行う。これらの臨床研究は、大阪医科大学附属病院治験センターの協力を得て、原則的に2重盲検ランダム化比較試験法で行い、臨床上のエビデンスの獲得に努める。

### 4. 研究成果

#### ① 花粉曝露室の有用性

非シーズン3日間の定量曝露を用いた花粉曝露室における有症化については、くしゃみ、鼻水、鼻閉の三大症状並びに目のかゆみや鼻のかゆみなどのスギ花粉症状で、1日目から3日目にかけて有意な症状の増悪を認めた。薬物療法の効果判定には2日間曝露によって有為差が確定することから、前処置後2日間の曝露によって効果判定が可能なが判明した(対象21名)。

#### ② 花粉誘発の客観マーカ―について

ボランティアに行った種々の検査では鼻腔通気度検査以外に症状と相関して有意に変動するものはなかった。血清中のECP並びに血清中のヒスタミン量、IgE抗体に曝露前後で変化はなかった。

#### ③ 花粉症の病態に係る探索(鼻汁)

鼻汁中の好酸球(数)浸潤度を測定したが、3日間で有意な増加は認めなかった。有意なロイコトリエン類の産生は認めなかった。

#### ④ 薬物の有効性の検討

2008年にモンテルカスト、2010年にフルチカゾンフランカルボンサン、モンテルカスト、デキサメサゾンシベシル酸エステルを用いた花粉曝露室における症状誘発への薬効判定を行った。臨床試験は原則36人の被験者を2組に分け、RCTで行った。対照群と全ての評価で有意な差を認めなかったが、個別の症状と誘発後の経過で薬剤投与群に優れた効果を認めた。

⑤ 花粉曝露室の有用性を確立するには、間差を有意なものにする工夫(1群20名程度の被験者数)が要ることが判明した。以上の結果から、今後新薬開発などに非シーズン花粉曝露臨床検討が可能となった。

### 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)

2010年

1. Ayumi Yuki, Tetsuya Terada, Takahiro Ichihara, Sawako Hyo, Ryo Kawata, and Hiroshi Takenaka

Evaluating the effects of testing period on pollinosis symptoms using an allergen challenge chamber

Allergology international in press

2. Ito K, Terada T, Yuki A, Ichihara T, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Amano K, Ishiguro T, Ro T. Preliminary study of a challenge test to the patients with Japanese cedar pollinosis using an environmental exposure unit.

Auris Nasus Larynx. 2 37(6), 2010, 644-649.

2009年

3. 竹中 洋: 気道アレルギーの成立とその制御. 日耳鼻 2009; 112: 200-2.

4. Terada T, Akimoto Y, Hyo S, Suzuki D, Tanaka K, Takenaka H: Allergic Potency of Japanese cedar pollen Cry j 1 is reduced by a low concentration of hypochlorous acid generated by electrolysis. Allergol

Int 2009;58, 255-60.  
2008 年

5. Ozasa K, Hama T, Dejima K, Watanabe Y, Hyo S, Terada T, Araki N, Takenaka H: A 13-year Study of Japanese Cedar Pollinosis in Japanese Schoolchildren. Allergol Int 2008;57, 175-80.

6. Nabe T, Kubota K, Mizutani N, Fujii M, Terada T, Takenaka H, Kohno S: Effect of local nasal immunotherapy on nasal blockage in pollen-induced allergic rhinitis of Guinea pigs. Allergol Int 2008;57, 419-27.

[学会発表] (計 12 件)

2010 年

1. 寺田哲也、竹中洋 花粉曝露室の実際—抗原曝露室で分かったこと— 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010. 5. 9 京都

2009 年

2. Ito K, Takenaka H: CLINICAL EFFECTS OF MONTELUKAST SODIUM, A LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST, IN JAPANESE CEDAR POLLINOSIS USING THE ALLERGEN CHALLENGE CHAMBER. The XX I World Allergy Congress 2009(世界アレルギー学会)2009. 12. 10, Argentina.

3. 伊藤加奈子, 竹中洋, 櫛原崇宏, 柚木 歩, 兵佐和子, 寺田哲也: 花粉曝露試験室を用いたモンテルカストのスギ花粉治療に対する検討. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009. 10. 31、秋田

4. 伊藤加奈子, 竹中洋, 櫛原崇宏, 柚木 歩, 兵佐和子, 寺田哲也: スギ花粉症に対するモンテルカストの薬効評価—花粉曝露試験室における検討—. 第 48 回日本鼻科学会. 2009. 10. 2、島根

5. 東野昌子, 平野雅子, 中西仁美, 紀本有実子, 桜井幹士, 山路純子, 窪田隆裕, 吉田龍太郎, 竹中洋: スギ花粉抗原投与による IgE 産生機構—IgE 陽性細胞産生について—. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2009. 5. 16、東京

6. 伊藤加奈子, 櫛原崇宏, 柚木 歩, 兵佐和子, 寺田哲也, 竹中洋: 花粉曝露室を用いた薬効評価. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2009. 5. 16、東京

7. 竹中洋: 気道アレルギーの成立とその制

御. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2009. 5. 14、東京

2008 年

8. 伊藤加奈子, 櫛原崇宏, 柚木 歩, 兵佐和子, 寺田哲也, 竹中洋: 花粉曝露試験室を用いたプランルカストの薬効評価. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2008. 11. 29、東京

9. 竹中洋: IgE 産生に関する諸問題. 第 1 回旭川アレルギー性鼻炎セミナー. 2008. 5. 29、北海道

10. 桜井幹士, 吉田龍太郎, 紀本有実子, 李昊哲, 山口智子, 東野昌子, 竹中洋: スギ花粉特異的 IgE の産生機構—スギ花粉投与部位による相違. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会. 2008. 5. 16、大阪

11. 柚木 歩, 兵佐和子, 伊藤加奈子, 寺田哲也, 竹中洋: 花粉曝露試験室を用いたスギ花粉症に関する検討. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会. 2008. 5. 16、大阪

12. Takenaka H: Epidemiological Study of Japanese Cedar Pollinosis in Japanese. The 35<sup>th</sup> Congress of the Korean Rhinologic Society, March 9: 2008, Korea.

[図書] (計 1 件)

竹中洋著 気道アレルギーの成立とその制御、中西印刷株式会社 平成 21 年 4 月 25 日

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計◇件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹中 洋 (Takenaka Hiroshi)  
大阪医科大学・学長  
研究者番号: 40137162

(2) 研究分担者

兵佐和子 (Hyo Sawako)  
大阪医科大学非常勤医師  
研究者番号: 50469219