

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04347

研究課題名(和文) 大気中粒子による眼アレルギー疾患の疫学調査と実験的手法による原因究明と治療法開発

研究課題名(英文) Epidemiologic study of ocular allergic diseases caused by atmospheric particles and development of experimental methods to determine the causes and treatment of these diseases.

研究代表者

三村 達哉 (Mimura, Tatsuya)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：70463867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：黄砂飛来シーズンに来院した患者において洗眼を行った。採取された粒子には金属元素が多く含まれ、ケイ素やアルミニウムを含むことから黄砂成分と考えられた。洗眼により、目の自覚症状(かゆみ、充血、めやに、異物感、涙目)のすべての項目が改善した($p<0.05$)。C57BL/6Jマウスに大黄砂、二酸化珪素、黄砂、花粉を点眼した。黄砂を結膜に暴露することにより結膜上皮と角膜上皮のバリアーが障害された。花粉抗原を滴下することにより、結膜炎が増強した。このことから、粒子成分による上皮バリアー障害が生じ、抗原が結膜下に侵入しやすい機序が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

黄砂飛来シーズンに来院した患者において、金属類を多く含む黄砂成分が検出され、これらの金属類による黄砂シーズンにおける結膜炎の惹起に関する機序についてあらたにその可能性が示唆された。動物研究において粒子成分による物理的なバリアー障害が生じ、外界の抗原暴露による獲得免疫後のアレルギー反応が増悪している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Eye washes were performed on patients who came to the hospital during the DSS flight season. The collected particles contained many metallic elements and were considered to be DSS components because they contained silicon and aluminum. All subjective ocular symptoms (itching, redness, discharge, foreign body sensation, and watery eyes) were improved by eye rinsing ($p<0.05$). C57BL/6J mice were ophthalmically exposed to large DSS, silica, DSS, and pollen. Conjunctival exposure to DSS disrupted the conjunctival and corneal epithelial barriers. Pollen antigen droplets enhanced conjunctival inflammation. This suggests a mechanism by which the epithelial barrier is disrupted by the particulate component and the antigen is more likely to penetrate the subconjunctiva.

研究分野：環境因子

キーワード：黄砂 アレルギー性結膜炎 花粉

1 . 研究開始当初の背景

本研究の目的は、大気中浮遊粒子が眼アレルギー疾患を増悪するメカニズムを疫学調査と実験的手法による原因究明することである。具体的には、大気中の黄砂や粒子状物質 (Particulate Matter; PM) などを含めた大気汚染物質が花粉症を含めたアレルギー性疾患症状を増悪するメカニズムを解明することを目的として研究を行う。本年度は動物疾患モデルでは、大気汚染物質を用いた結膜刺激試験を行い、大気汚染物質抗原によるアレルギー増悪のメカニズムを解明するための研究を行った。

2 . 研究の目的

本研究の目的は、大気中浮遊粒子が眼アレルギー疾患を増悪するメカニズムを疫学調査と実験的手法による原因究明することと、予防法ならびに、治療法を開発することである。大気汚染物質による他の原因抗原のアジュバンド効果を明らかにすることにより、従来の花 粉症の治療に加えて、洗眼・点眼治療、抗原回避によるアレルギー軽減治療の開発をする所に独自性と創造性がある。大気中粒子の観点から、アレルギー症状の緩和ならびに患者罹患率を減らすことは、医療費の軽減に結びつく。また、アレルギー疾患の環境省と厚生労働省の統計や各種疫学調査の結果と比較することにより、環境省及び厚生労働省が発信する疫学調査に付加価値を付けうるものとなる。また疫学調査ならびに実験データを、公開することにより、大気中粒子関連のアレルギー疾患に対する、効果的な予防治療の指針を提供可能であるところに特徴がある。

3 . 研究の方法

黄砂の飛来するシーズンに、外来患者を対象として、患者をリクルートし、洗眼を行う。洗眼によって得られる粒子の解析、並びに洗眼による自覚症状の改善について調査する。

C57BL/6J マウス眼球にスギ花粉抗原と黄砂由来の黒色微小粒子を点眼し、経時的に結膜組

織の病理学的変化や涙液中の好酸球、サイトカイン類、結膜組織中のサイトカインの局在やこれらの遺伝子発現を調べ、黄砂由来の黒色微小粒子の増悪作用を調べる。

4 . 研究成果

黄砂飛来シーズンに来院した患者をリクルートし、洗眼行為により症状が改善するかアンケート調査を行った。東京と福岡で各 10 名リクルートして、洗眼を行った。採取された粒子を電子顕微鏡にて、元素解析をした結果、東京では平均 75%が黄砂成分で、福岡では 30%の粒子が黄砂成分であることが分かった。東京よりも、福岡の方が、黄砂中の金属元素が多かった。洗眼により、東京でも福岡でも、目の自覚症状（かゆみ、充血、めやに、異物感、涙目）のすべての項目が改善した（ $p<0.05$ ）。黄砂を持ちいた皮膚刺激試験では、黄砂成分に対する反応は、花粉と真菌類の反応に類似した反応を示した。一方花粉を加熱して含まれる微生物を死滅させた後の粒子に対する反応は低下した。これらの結果から、黄砂による藩王は、黄砂に含まれる微生物成分によるアレルギー反応の可能性が示唆された。

C57BL/6J マウス眼球にスギ花粉抗原と黄砂由来の黒色微小粒子を点眼し、経時的に結膜組織の病理学的変化や涙液中の好酸球、サイトカイン類、結膜組織中のサイトカインの局在やこれらの遺伝子発現を調べ、黄砂由来の黒色微小粒子の増悪作用を調査した。

動物眼（マウス）に大気中物質である黄砂、二酸化珪素、黄砂のアジュバントとなるディーゼル因子（炭素性粒子）、硝酸イオン（窒素酸化物）、花粉（スギ、ヒノキ）、微生物（アルテルナリア、カンジダ、ダニ）などの抽出液、エキスを点眼した。コントロールとして生理食塩水を用いた。結膜の効果としては、黄砂や PM_{2.5} を結膜に暴露することにより結膜上皮と角膜上皮のバリアーが障害された。そこに花粉抗原などを滴下することにより、結膜炎の増強が見られた。このことから、黄砂などの粒子成分は物理的に眼表面のバリアーを傷害し、その後の外界の抗原による暴露による獲得免疫後のアレルギー反応を増悪させる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Mimura T, Fujishima H, Uchio E, Fukagawa K, Kawashima M, Kitsu K, Horikawa H, Mizota A. Adhesion of pollen particles to daily disposable soft contact lenses.	4. 巻 13
2. 論文標題 Adhesion of pollen particles to daily disposable soft contact lenses.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Optom (Auckl)	6. 最初と最後の頁 93-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPTO.S297531	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 該当する
1. 著者名 Mimura T, Noma H, Matsumoto K, Kawashima M, Kitsu K, Itoh E, Horikawa H, Mizuno Y, Watanabe E, Mizota A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Concentration of droplets from patients during normal breathing and speech and their importance in protection from coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Ophthalmol J	6. 最初と最後の頁 103-107.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874364102115010103,	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 該当する
1. 著者名 Mimura T, Iida M, Noma H, Kamei Y, Kondo A, Yoshida M, Oguri M, Tanaka Y, Mizota A.	4. 巻 15(2)
2. 論文標題 Does clear corneal cataract surgery influence conjunctivochalasis?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Ophthalmic Vis Res	6. 最初と最後の頁 270-272.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18502/jovr.v15i2.6749.	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 Tsuji T, Hirose Y, Fujimori K, Hirose T, Oyama A, Saikawa Y, Mimura T, Shiraishi K, Kobayashi T, Mizota A, Kotoku J.	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Classification of optical coherence tomography images using a capsule network.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-020-01382-4.	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 Noma H, Yasuda K, Mimura T, Ofusa A, Shimura M	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Relationship between retinal blood flow and cytokines in central retinal vein occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-020-01486-x.	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 Hirota M, Mizota A, Mimura T, Hayashi T, Kotoku J, Sawa T, Inoue K.	4. 巻 40(11)
2. 論文標題 Effect of color information on the diagnostic performance of glaucoma in deep learning using few fundus images.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 3013-3022.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-020-01485-3. Online ahead of print.	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 Mimura T, Kondo A, Noma H, Mizota A.	4. 巻 11.8
2. 論文標題 House dust mite immunoglobulin G antibodies in patients with allergic conjunctivitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 26-39.
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 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 "Sunaga T, Mimura T, Matsuoka H, Horikawa H, Kitsu K, Mizota A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Is hydrogen peroxide disinfection effective for cleaning pollen particles attached to contact lenses?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Optometry	6. 最初と最後の頁 123-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPTO.S267871. eCollection 2020.	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 Mimura T, Mizota A, Hayashi T, Nishimura S.	4. 巻 -
2. 論文標題 In situ observations of porcine ocular surface cells with handheld 2K-pixel microscope.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Open Ophthalmology Journal	6. 最初と最後の頁 in press
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 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 Mimura T, Fujishima H, Uchio E, Fukagawa K, Kawashima M, Kitsu K, Horikawa H, Mizota A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Adhesion of pollen particles to daily disposable soft contact lenses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Optometry	6. 最初と最後の頁 93-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPTO.S297531	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 Mimura T, Noma H, Matsumoto K, Kawashima M, Kitsu K, Itoh E, Horikawa H, Mizuno Y, Watanabe E, Mizota A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Concentration of droplets from patients during normal breathing and speech and their importance in protection from coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) infection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Ophthalmology Journal.	6. 最初と最後の頁 in press
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 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 三村達哉, 深川和己, 内尾英一, 溝田淳, 藤島浩	4. 巻 62 (13)
2. 論文標題 眼アレルギー症状におけるウェルウォッシュアイの有効性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科	6. 最初と最後の頁 449-1461
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 有
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 三村達哉	4. 巻 62(11)
2. 論文標題 「眼科救急疾患2020」II 角結膜、1. 結膜疾患（結膜下出血・異物・裂傷）	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 眼科2020年10月増刊号	6. 最初と最後の頁 1065-1077
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 三村達哉、須永鷹博、溝田淳	4. 巻 545
2. 論文標題 特集上気道の好酸球性炎症疾患に対する治療：Clinical Academic Topics「ソフトコンタクトレンズに付着したスギ花粉成分に対する生理食塩水，多目的溶剤，過酸化水素水による洗浄効果の比較」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 p39-48(727-736)
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 有
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 三村達哉（資材協力）	4. 巻 -
2. 論文標題 ウェルウォッシュアイを用いた洗眼による抗原除去（データ、資材協力）	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 参天製薬株式会社 医薬関係者向け資料	6. 最初と最後の頁 -
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 山内リカ（取材協力 三村達哉）	4. 巻 2021年2月22日号
2. 論文標題 花粉症で拡大 コロナ感染	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 週刊朝日 14-17ページ	6. 最初と最後の頁 14 - 17
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 三村達哉、須永鷹博、溝田淳	4. 巻 40(9), No545
2. 論文標題 特集アレルギー性鼻炎の治療薬物療法vs免疫療法 どんな時にどんな患者に使用するのか Clinical Academic Topics 「コンタクトレンズに付着したスギ花粉に対する過酸化水素システム消毒剤エーオーセプトクリアケアの有効性」	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 p39-48(727-736)
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 有
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 山内リカ (取材協力 三村達哉)	4. 巻 2021年2月4日配信
2. 論文標題 花粉症でコロナ感染を拡大しないために・・・飛沫、換気、ティッシュのこと	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Yahoo Japan ニュース (週刊朝日電子版)	6. 最初と最後の頁 -
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 Mimura T, Ichinose T Inoue KI, Yoshida Y, Fujishima H.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Airborne suspended particulate matter and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e53292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.53292	査読の有無 有
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 Mimura T, Sunarya WA, Tsuji K, Uchio E, Fukagawa K, Inoue Y, Mizota A.	4. 巻 31(7)
2. 論文標題 Cleaning effects of eyewashes on ocular surface symptoms caused by air pollution in a single-center, two-arm, nonrandomized trial in Indonesia: first report from Jakarta study.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Environ Sci Pollut Res Int.	6. 最初と最後の頁 10967-10975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11356-024-31982-2.	査読の有無 有
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20件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三村達哉、松本浩一、川嶋真、吉津和真、細川絵里奈、平出敏知、渡邊恵美子、溝田淳
2. 発表標題 加齢黄斑変性におけるマイクロプラスチック源の代謝濃度
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 広田雅和、井上賢治、三村達哉、林孝雄、古徳純一、澤智博、溝田淳
2. 発表標題 カラー眼底写真の色情報による深層学習を用いた緑内障推定精度の検討
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平出敏知、三村達哉、細川英理奈、中川徹、高橋さゆり、佐々木賢一、萩原奏、松本浩一、川嶋真、吉津和真、溝田淳
2. 発表標題 ロボット支援前立腺全摘除術の隅角形状に与える影響
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤森康平、辻拓将、広田雅和、上野真治、伊藤逸毅、竹山英夫、澤智博、三村達哉、溝田淳
2. 発表標題 健康診断OCT画像のカスケーディングモデルを用いた自動スクリーニング
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 アレルギーが関与する眼疾患
3. 学会等名 日本アレルギー学会第57回教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉、須永鷹博、溝田淳
2. 発表標題 生理食塩水、多目的溶剤、過酸化水素水によるコンタクトレンズ付着花粉成分の洗浄効果の比較
3. 学会等名 第69回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 シンポジウム名：アトピー診療最前線：全身から見た横断的診療のすすめ アトピー性皮膚炎に合併する眼疾患（オーバービュー）
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉、松本浩一、川嶋真、吉津和真、堀川寛明、水野嘉信、渡邊恵美子、溝田淳
2. 発表標題 会話中の患者からの飛沫由来のエアロゾルの測定
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀川寛明、三村達哉、須永鷹博、吉津和真、溝田淳
2. 発表標題 コンタクトレンズに短期暴露させた花粉成分の過酸化水素による洗浄効果
3. 学会等名 第74回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 線維柱帯切除術後のリバスジル点眼薬の効果
3. 学会等名 KOWA 眼疾患勉強会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 環境因子による眼疾患に対するセルフケア
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（MBSJ2020）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 フォーラム企画 環境因子と生体防御機構をイメージする！ セッションまとめ
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（MBSJ2020）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉、藤島浩、内尾栄一、深川和己、川嶋真、吉津和真、堀川寛明、溝田淳
2. 発表標題 1日使い捨てコンタクトレンズへの花粉の接着性
3. 学会等名 第3回日本眼科アレルギー学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 花粉症と環境アレルギーにおける目のセルフケア
3. 学会等名 第223回 厚木内科集談会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三村達哉、井上裕治、渡邊恵美子、松本浩一、川嶋真、吉津和真、溝田淳
2. 発表標題 続発性緑内障に対する線維柱帯切除術後のリバスジル点眼薬の効果
3. 学会等名 第44回日本眼科手術学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田菜都子、松本浩一、井上裕治、三村達哉、溝田淳
2. 発表標題 新規強膜内固定用眼内レンズを使用した4症例
3. 学会等名 第44回日本眼科手術学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 環境因子が関与するドライアイとアレルギー眼疾患の相互作用
3. 学会等名 大塚製薬株式会社社内研修課講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三村達哉
2. 発表標題 獲得型アレルギー反応とアレルギー性角結膜疾患
3. 学会等名 第5回日本アレルギー学会関東地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三村達哉、溝田淳
2. 発表標題 シックハウス症候群の眼症状と揮発性有機化合物の関係
3. 学会等名 第5回日本アレルギー学会関東地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 "Yamazaki K, Kimoto R, Shibata Y, Yoneyama J, Hayashi T, Mimura T.
2. 発表標題 The protective effects of diquafosol eyedrops after femtosecond laser-assist cataract surgery.
3. 学会等名 ESCRS
4. 発表年 2020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
研究 分担者	溝田 淳 (Mizota Atsushi) (10239262)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究 分担者	吉田 安宏 (Yoshida Yasuhiro) (10309958)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	

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
---------	---------