

厚生科学研究事業補助金

感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

平成13年度総括・分担研究報告書

平成14(2002)年3月

主任研究者 鈴木五男

## 目 次

I. 総括研究報告	
アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究	… 7
鈴木五男	
II. 分担研究報告	
1. アレルギー疾患の民間療法の実態調査	… 19
鈴木五男	
2. 抗炎症・抗アレルギー作用を有する民間薬の疫学的データの調査と植物成分のデータベース化に関する研究	… 28
鈴木政雄	
3. マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制物質に関する研究	… 33
羅 智靖	
4. アレルギーを抑制する新規天然薬物の開発に関する研究	… 40
北中 進	
5. 研究発表	
論文発表	… 43
学会発表	… 49

## 総括研究報告

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

主任研究者 鈴木五男

厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業）  
主任研究報告書

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

主任研究者：鈴木五男  
東邦大学医学部第二小児科学教室 助教授

研究要旨 薬物の多くはそのメカニズムや有用性は不明なものが多く、多くの治療者に不安を来している。そこで天然アレルギー疾患に対する天然薬物の使用状況など疫学的調査を実施し、その中で有効と思われる天然薬物の基礎的、臨床的な検討を加え、さらに既存の薬物との比較検討を行い、より少ない新規治療薬への開発の可能性を研究することとした。

1. 抗炎症、抗アレルギー作用を有する天然植物に関する情報の整理を目的に、活性成分を有する植物及び民間薬について文献検索を行い、活性成分の一部のデータベースと、さらに治療的データに薬局からのアンケートによるデータを加え民間薬のデータファイルの一部作成した。

2. アレルギー疾患患者におけるアンケート調査では、外来患者の半数以上が天然植物をアレルギー疾患の民間療法として用いられていることが認められた。特にアトピー性皮膚炎が最も多く、ついで気管支喘息、アレルギー性鼻炎の順であった。またアンケートで示された天然植物は52種類(主な植物はヨモギ、ドクダミ、シジュウム、にんにく、アロエ、シソ、モモ、クロレラ、パパイア、甜茶、靈芝、羅漢果、日本山人参、オオバコ、ナンテンなど)であった。しかしその有効性も30%前後であった。

3. 天然薬物の有効性を検討する方法として、マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制に関する検討を行った。アレルギー疾患の局所では、IgE-Fc $\epsilon$ RI マスト細胞軸を巡るアレルギー増悪回路が形成されていることが確認されている。IgE-Fc $\epsilon$ RI $\beta$ 鎖はIgE-Fc $\epsilon$ RIを介するサイトカイン産生に対して抑制的に働くモチーフを有している。またマスト細胞にはTLRが発現しており、自然免疫に関与しているが、TLR2は黄色ブドウ菌のPGNと反応してサイトカイン産生、脱顆粒を起こすことが明らかになり、アトピー性皮膚炎の増悪に働くことが示唆されている。そこでこれらの系に対する天然植物の抽出物の影響を検討する。

4. 天然植物であるエゾムラサキツツジ、ホソバキシソウ、アメガワシワ、シジュウムの4種マスト細胞或いはマクロファージを用い、活性成分の検討を行った。アメガワシワの活性物質としてフロログルシノール誘導体を分離し、NO産生抑制を認めた。エゾムラサキツツジは10種の新規化合物を含む12種のオルシノール誘導体を分離し、ヒスタミン遊離抑制活性を確認した。またホソバキシソウから5種の新規ポリアセチレン配糖体を単離構造決定し、そのヒスタミン遊離抑制活性やNO産生抑制を認めた。シジュウムから2種のエグラ酸誘導体を単離し、ヒスタミン遊離抑制活性を確認した。

5. このように天然薬物の一部にはその有効性が認められ、今後の活性成分の解明に加え、基礎的、臨床的な研究により新規天然薬物の開発につながるものと考える。

## 分担研究者

北中 進 日本大学薬学部生薬学研究室 教授  
羅 智靖 日本大学医学部先進医学総合研究センター 教授  
鈴木政雄 東京理科大学薬学部情報薬学研究室 講師

## A. 研究目的

近年、アレルギー疾患は遺伝的、免疫学的な観点から徐々に解明され、その病態も特異的な局所の慢性アレルギー性炎症が中心と考えられ、病変部位への好酸球、好塩基球、肥満細胞、Tcellあるいは

Langerhans 細胞など浸潤が確認されている。またアレルギー疾患の治療法もそのメカニズムの解明に伴い、薬物をはじめ、各種治療法が開発されてきている。しかし臨床の場では環境をはじめ、多くの悪化、増悪因子の複雑な機構により、難治な症例も決して少なく、より慢性化、難治化している。そのため患者の中には治療の限界や副作用などの問題に不安を募らせている。

その中で天然薬物による基礎的研究が一部に行なわれ、生体の免疫ネットワークの調整やアレルギー反応抑制に対し天然薬物が活性化を示し、種々のアレルギー疾患における新規療法の可能性が示唆されてきている。

天然薬物の多くはそのメカニズムや有用性は不明なものが多く、多くの治療者に混乱を来している。本研究では民間薬の作用・副作用メカニズムの解析や新規天然医薬品検索の端緒とするためのデータベースの構築を進め、さらにアレルギー疾患に対する天然薬物（植物）の使用状況に疫学的調査を実施し、天然薬物の基礎的、臨床的な検討を加え、さらに既存の薬物との比較検討を行い、より副作用の少ない新規治療薬への開発の可能性を研究する。

## B. 研究方法

- 1) 抗炎症・抗アレルギー作用を有する天然由来の成分と民間薬に関するデータベースの作成

主なデータファイルは植物活性成分データファイル（各種薬学雑誌や SciFinder Scholar より検索）、民間療法データファイ

ル（局方、和漢薬図鑑より）、市販民間データファイル（アンケートより）、治療実績データファイル（各種報告論文）より作製する。

- 2) 薬局における民間薬の疫学的調査として販売に関する事項と使用者の民間薬に対する評価について千葉県千葉市と鹿児島県国分市をモデル地区に選び、薬剤師会会員に対し、アンケート調査を行う。
- 3) アレルギー外来における患者の民間療法の実態調査をアンケート調査で行った。アンケートは各研究協力者の関連の医療機関においてアレルギー疾患にて外来受診した患者に民間療法に関する調査を行った。アンケートは無記名方式で、1) 年齢、性別、家族歴、アレルギー疾患の病名と罹患期間、2) アレルギー疾患の内訳、3) 経験した民間療法の内容と使用方法、使用期間、費用など4) 民間療法の効果5) 民間療法の情報源、6) 民間療法についてのご意見、7) その他について調査を行い、分析した。
- 4) マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制物質に関する研究

高親和性 IgE レセプター (FcεRI) を介したマスト細胞活性化における FcεRI 鎖の役割の検討として、β鎖ノックアウトマウスの骨髄細胞からマスト細胞 (BMMC) を誘導し、変異型 ITAM を有する β鎖を導入して、ITAM 内の 3 つのチロシン残基の役割を検討した。さらに、マスト細胞上の Toll-like-receptor を介するマスト細胞の活性化を Ca 動員、サイトカイン産生、脱顆粒などの検討する。

- 5) アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

各種生薬（アカメガシワの果実、ホソバキシンソウの全草、エゾムラサキツツジの地上部、シジュウム）における活性成分を分離し、NO 産生抑制作用、iNOS 酵素活性阻害作用、さらにヒスタミン遊離抑制作用について検討する。

## C. 研究結果

- 1) 平成 13 年 12 月までに植物活性成分データ

ファイルは100、また民間療法データファイルが30が確認され、登録された科数は30余で、キク科、ショウガ科、マメ科の成分が多かった。また、化学構造的にはテルペノイド、フラボノイド、タンニンなどが多かった。

- 2) 現在までの回収された結果では大きな副作用の報告はなく、取扱商品は20種ほどであった。また薬局独自の民間薬は約10%の薬局で取り扱っていた。
- 3) 民間療法の実態調査では対象症例は1548名、年齢6か月から68歳(平均21歳4ヶ月)、男子744名、女子443名、アレルギー家族歴は993/1548(64.1%)、平均罹患期間は16年3ヶ月であった。疾患の内訳は気管支喘息726名、アレルギー性鼻炎789名、アトピー性皮膚炎591名であった。経験した民間療法の経験者は気管支喘息826名中368名(44.6%)、アレルギー性鼻炎989名中378名(38.2%)、アトピー性皮膚炎591名中354名(59.9%)であった。主な内容はヨモギ、ドクダミ、シジュウム、にんにく、アロエ、シソ、モモ、クロレラ、ねぎ、しょうが、パパイア、甜茶、靈芝、羅漢果、日本山人参、アカザ、ユキノシタ、オオバコ、ナンテン、フキノトウなど植物を用いたもの、塩水、酸性水、アルカリイオン水、鍼灸、温泉療法などがあげられていた。使用期間は1回のみから7年、また経験種類は1-9種類と年齢と罹患年数に正の相関を示した。民間療法に効果があったと答えた者は全体で約35%であった。
- 4)  $\beta$ 鎖 ITAM モチーフ内には3つのチロシン残基が存在するが、このチロシン残基を全てフェニールアラニンに置換するとFc $\epsilon$ RIを介したマスト細胞活性化が顕著に低下する。さらに3つのチロシン残基のうち中央のチロシン残基をフェニールアラニンに置換すると、サイトカイン産生が増強することが分かった。またマウスのマスト細胞にはTLR-1, 2, 4が発現していることを、mRNA、蛋白レベルで証明した。さらに、TLR2を介してマスト細胞が脱顆粒し、サイトカイン産生、放出を惹起することが確認された。

- 5) アカメガシワの果実エキスおよび7種のフロログシノール誘導体はiNOSのmRNAの発現を抑制するNO合成酵素誘導阻害とiNOS酵素活性阻害作用によりNO産生抑制することが明らかになった。ホソバキシソウの全草から単離した活性成分、ポリアセチレン配糖体はNO産生抑制、ヒスタミン遊離抑制作用を認めた。エゾムラサキツツジのオキシノール誘導体はヒスタミン遊離抑制作用を認めた。またシジュウムはヒスタミン遊離抑制活性分画に3-O-methyl-ellagic と 3,3-O-dimethyl-ellagic acidを単離した。

#### D. 考察

薬物の多くはそのメカニズムや有用性は不明なものも多く、多くの治療者に不安を来している。そこで天然アレルギー疾患に対する天然薬物の使用状況など疫学的調査を実施し、その中で有効と思われる天然薬物の基礎的、臨床的な検討を加え、さらに既存の薬物との比較検討を行い、より少ない新規治療薬への開発の可能性を研究することを目的とした。

天然植物成分には抗炎症、抗アレルギー作用を発現するものが多数報告されているが、これらは成分研究や作用研究であり、データベース化されていない。そこでこれまでの天然植物に関する情報の整理を目的にこれらのデータベース化を試み、現在とデータファイルの入力を進めており、阻害機構や植物の科名や属名、病名、症状から一括検索が可能となり、より幅広い民間薬についての作用や副作用の科学的解析のための基礎データベースになるものと考え。さらに文献的データと治療的データに薬局からのデータが加わることでより有効性が高く、副作用の少ない天然由来の薬物の新規探索が可能となると考える。

またアレルギー外来におけるアンケート調査では、外来患者の半数以上が天然植物をアレルギー疾患の民間療法として用いられていることが認められた。特にアトピー性皮膚炎が最も多く、ついで気管支喘息、アレルギー性鼻炎の順であった。またアンケートで示された天然植物は52種類(主な植物はヨモギ、ドクダミ、シジュウム、にんにく、アロエ、シソ、モモ、クロ

レラ、ねぎ、しょうが、パパイア、甜茶、靈芝、羅漢果、日本山人参、アカザ、ユキノシタ、オオバコ、ナンテン、フキノトウなど)であった。しかしその有効性も30%前後であり、高額なこと、使用法、安全性、さらには数種を除いて科学的根拠がはっきりしないなどに問題があり、今後の重要な研究課題と考える。

次に天然薬物の有効性を検討する方法の一つとして、マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制に関する検討を行った。アレルギー疾患の局所では、IgE-FcεRI マスト細胞軸を巡るアレルギー増悪回路が形成されていることが確認されている。β鎖はC末側の細胞内領域にITAMを持つ。このβ鎖ITAMに変異を導入する実験で、ITAM内のチロシン残基の一つがサイトカイン産生の抑制に関係していることがわかった。一方TLR2を介してマスト細胞が脱顆粒し、サイトカインを産生することが判明し、アレルギー疾患への関与が判明した。今後これらの系でシジュウムをはじめ天然植物への影響を検討し、さらにFcεRIを介するマスト細胞の活性化やFcεRI発現に対する影響なども検討する。アメガワシワの活性物質としてフロログルシノール誘導体はNO産生抑制を認めた。エゾムラサキツツジはオルシノール誘導体ではヒスタミン遊離抑制活性を確認した。またホソバキシンソウから単離した新規ポリアセチレン配糖体はヒスタミン遊離抑制活性やNO産生抑制を認めた。エゾムラサキツツジは中国で鎮咳、去痰、気管支炎などに用いられ、ホソバキシンソウは解熱、抗炎症、リウマチ治療に用いられるなどから、今後アレルギー疾患の予防や症状の改善に期待がもたれる。

このように天然薬物の一部にはその有効性が認められ、今後の活性成分の解明に加え、基礎的、臨床的な研究により新規天然薬物の開発につながるものと考えられる。

#### E. 結語

今後、さらに天然薬物に関するデータベースを元に、より有効性が考えられる新規薬物の作用機所、安全性、品質などの解明を加えたいと考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Wakahara S, Fujii Y, Nakao T, Tsuritani K, Hara T, Saito H, Ra C. GENE EXPRESSION PROFILES FOR FcεRI, CYTOKINES AND CHEMOKINES UPON FcεRI ACTIVATION IN HUMAN CULTURED MAST CELLS DERIVED FROM PERIPHERAL BLOOD Cytokine 16(4): 143-52 2001

2) Kobayashi N, Suzuki Y, Tsuge T, Okumura K, Ra C, Tomino Y. FcRn-mediated transcytosis of immunoglobulin G in human renal proximal tubular epithelial cells Am J Physiol Renal Physiol. 282(2): 358-65 2002

3) Miyamasu M, Sekiya T, Ohta K, Ra C, Yoshie O, Yamamoto K, Tsuchiya N, Tokunaga K, Hirai K Variations in the human CC chemokine eotaxin gene Genes Immun 461-3 2(8) 2001

4) Goto T, Soma Y, Ra C, Kawa Y, Kubota Y, Mizoguchi M. Enhanced expression of the high-affinity receptor for IgE (Fc(epsilon)RI) associated with decreased numbers of Langerhans cells in the lesional epidermis of atopic dermatitis J Dermatol Sci 156-61 27(3) 2001

5) Uchida T, Nakao A, Nakano N, Kuramasu A, Saito H, Okumura K, Ra C, Ogawa H Identification of Nash1, a novel protein containing a nuclear localization signal, a sterile alpha motif, and an SH3 domain preferentially expressed in mast cells Biochem Biophys Res Commun 137-41 288(1) 2001

6) Hisada Y, Sugaya T, Tanaka S, Suzuki Y, Ra C, Kimura K, Fukamizu A An essential role of angiotensin II receptor type 1a in recipient kidney, not in transplanted peripheral blood leukocytes, in progressive immune-mediated renal injury Lab Invest 1243-51 81(9) 2001

7) Nakajima T, Matsumoto K, Suto H, Tanaka K, Ebisawa M, Tomita H, Yuki K,

- Katsunuma T, Akasawa A, Hashida R, Sugita Y, Ogawa H, Ra C, Saito H Gene expression screening of human mast cells and eosinophils using high-density oligonucleotide probe arrays: abundant expression of major basic protein in mast cells. *Blood* 1127-34 98(4) 2001
- 8) Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Okumura K, Ra C, Ogawa H Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by Toll-like receptor 4 *J Immunol* 2250-6 167(4) 2001
- 9) Takai T, Takahashi K, Akagawa-Chihara M, Fukada M, Yuuki T, Shibuya I, Okumura K, Ra C, Yokota T, Okumura Y Production of humanized antibody against human high-affinity IgE receptor in a serum-free culture of CHO cells, and purification of the Fab fragments *Biosci Biotechnol Biochem* 1082-9 65(5) 2001
- 10) Yamaguchi M, Hirai K, Komiya A, Miyamasu M, Furumoto Y, Teshima R, Ohta K, Morita Y, Galli SJ, Ra C, Yamamoto K Regulation of mouse mast cell surface Fc epsilon RI expression by dexamethasone *Int Immunol* 843-51 13(7) 2001
- 11) Nishiyama C, Hasegawa M, Nishiyama M, Takahashi K, Yokota T, Okumura K, Ra C Cloning of full-length genomic DNA encoding human FcepsilonRI alpha-chain and its transcriptional regulation *Biochem Biophys Res Commun* 1056-64 284(4) 2001
- 12) Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K, Miyamasu M, Yamada H, Nakajima T, Fujisawa T, Ra C, Morita Y, Yamamoto K Regulation of surface FcepsilonRI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE *Int Arch Allergy Immunol* 470-7 124(4) 2001
- 13) Gounni AS, Lamkhioued B, Koussih L, Ra C, Renzi PM, Hamid Q Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI): role in asthma *FASEB J* 940-9 5(6) 2001
- 14) Tsuge T, Shimokawa T, Horikoshi S, Tomino Y, Ra C Polymorphism in promoter region of Fcalpha receptor gene in patients with IgA nephropathy *Hum Genet* 128-33 108(2) 2001
- 15) Takai T, Okumura K, Ra C Direct expression of the extracellular portion of human FcepsilonRIalpha chain as inclusion bodies in *Escherichia coli* *Biosci Biotechnol Biochem* 65(1) 79-85 2001
- 16) Takahashi K, Nishiyama C, Okumura K, Ra C, Ohtake Y, Yokota T. Molecular cloning of rat USF2 cDNA and characterization of splicing variants *Biosci Biotechnol Biochem* 65(1) 56-62 2001
- 17) Takahashi K, Nishiyama C, Nishiyama M, Okumura K, Ra C, Ohtake Y, Yokota T A complex composed of USF1 and USF2 activates the human FcepsilonRI alpha chain expression via a CAGCTG element in the first intron *Eur J Immunol* 31(2) 590-9 2001
- 18) Aioi A, Tonogaito H, Suto H, Hamada K, Ra CR, Ogawa H, Maibach H, Matsuda H Impairment of skin barrier function in NC/Nga Tnd mice as a possible model for atopic dermatitis *Br J Dermatol* 144(1) 12-8 2001
- 19) Kanamaru Y, Nakao A, Mamura M, Suzuki Y, Shirato I, Okumura K, Tomino Y, Ra C Blockade of TGF-beta signaling in T cells prevents the development of experimental glomerulonephritis *J Immunol* 166(4) 2818-23 2001
- 20) Iida M, Matsumoto K, Tomita H, Nakajima T, Akasawa A, Ohtani NY, Yoshida NI., Matsui K, Nakada A, Sugita Y, Shimizu Y, Wakahara S, Nakao T, Fujii Y, Ra C, Saito H Selective down-regulation of high-affinity IgE receptor (FcepsilonRI) alpha-chain



messenger RNA among transcriptome in cord blood-derived versus adult peripheral blood-derived cultured human mast cells. *Blood* 97(4) 1016-22 2001

2 1) Takai T, Okumura K, Ra C, Yokota T, Okumura Y Expression of humanized Fab fragments that recognize the IgE-binding domain of human Fc(epsilon)RIalpha in COS and CHO cells *J Biochem* 129(1) 5-12 2001

2 2) Kato, K., Yamashita, S., Kitanaka, S., and Toyoshima, S., Effect of Gallic Acid Derivatives on Secretion of Th1 Cytokines and Th2 Cytokines from Anti CD3-Stimulated Spleen Cells, *Yakugaku Zasshi*, 121(6), 451-457 (2001).

2 3) Wang, N., Yao, Xinseng, Ishii, R. and Kitanaka, S., Antiallergic Agent from Natural Sources. 3. Structures and Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production and Histamine Release of Five Novel Polyacetylene Glucosides from *Bidens parviflora* Willd., *Chem. Pharm. Bull.*, 49(8), 938-942(2001).

2 4) Rie Ishii, Masakazu Horie, Koichi Saito, Munehisa Arisawa, Susumu Kitanaka, Inhibitory effects of phloroglucinol derivatives from *Mallotus japonicus* on nitric oxide production by a murine macrophage-like cell line, RAW 264.7, activated by lipopolysaccharide and interferon-gamma, *Biochimica et Biophysica Acta* 1568, 74-82 (2001).

## 2. 学会発表

1) Ushio Hiroko, Supajatura Volaluck, Nakao Atsushi, Okumura Ko, Ra Chisei, Ogawa Hideaki The 12th Japan  $\times$  Korea Joint Meeting of Dermatology Hotel Nikko Tokyo 2001/11/8-9

2) Yamaguchi Masao, Iikura Motoyasu, Hirai Koichi, Ra Chisei, Galli Stephen J, Yamamoto Hiroko The 12th Japan  $\times$  Korea Joint Meeting of Dermatology

Hotel Nikko Tokyo 2001/11/8-9

3) Chisei Ra 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA 2001/11/26-30

4) T. Yoshimaru, Y. Suzuki, A. Nakao, M. Yamaki, C. Ra, K. Shimizu 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA 2001/11/26-30

5) Y. Suzuki, T. Yoshimaru, M. Yamaki, C. Ra, K. Shimizu 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA 2001/11/26-30

6) V. Supajatura, H. Ushio, K. Okumura, C. Ra, S. Akira, H. Ogawa 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA 2001/11/26-30

7) V. Supajatura, H. Ushio, K. Okumura, C. Ra, S. Akira, H. Ogawa 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA 2001/11/26-30

8) V. Supajatura, H. Ushio, A. Wada, K. Yahiro, P. Warnnissorn, K. Okumura, H. Ogawa, T. Hirayama, C. Ra 4th International Workshop on signal transduction in the activation and development of mast cells and basophils Bethesda, Maryland, USA 2001/11/26-30

9) 羅 智靖 日本気管食道科学会 都市センターホテル 東京都 2002/02/2-3  
羅 智靖 日本学術会議 免疫・感染症連絡委員会シンポジウム 東京都港区六本木 日本学術会議 2001/11/15

- 10) 羅 智靖 第38回日本小児アレルギー学会 北九州国際会議場 2001/10/6-7  
 羅 智靖 第41回日本呼吸器学会総会 東京国際フォーラム 2001/4/4-6  
 羅 智靖 科学技術振興事業団(JST) 戦略的基礎研究推進事業(CREST)「生体防御のメカニズム」平成7年度採択課題終了シンポジウム お茶の水スクエア A館 2001/6/7
- 11) 羅 智靖 第19回臨床検査薬教育セミナー 日本薬学会 長井記念ホール 2001/7/5
- 12) 中尾篤人、金丸裕、鈴木竜洋、奥村康、小川秀興、羅智靖、松倉聡、出原賢治 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31  
 住吉孝二、中尾篤人、牛尾博子、光石幸市、奥村康、坪井良治、羅智靖、小川秀興 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 13) 小宮明子、山口正雄、平井浩一、飯倉元保、長瀬洋之、山田浩和、宮増美里、太田健、森田寛、羅 智靖、山本一彦 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 14) 齋藤博久、中島敏治、松本健治、海老澤元宏、須藤一、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 15) V. Supajatura, H. Ushio, A. Nakao, K. Okumura, C. Ra, H. Ogawa 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 16) 舟木俊成、海老原伸行、松田浩珍、金井淳、羅智靖、奥村康 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 17) 板東由紀、川本恵子、松本万里、清水章、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 18) 須藤一、藤田毅、光石幸市、内田隆文、平喜也子、住吉孝二、羅智靖、小川秀興 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 19) 長谷川俊文、市山高志、松原和代、古川漸、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 20) 長谷川真成、西山千春、秋澤有四郎、古川漸、奥村康、小川秀興、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 21) 秋澤有四郎、西山千春、長谷川真成、奥村康、小川秀興、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 22) 西山千春、長谷川真成、秋澤有四郎、奥村康、小川秀興、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 23) 十合晋作、下川敏文、熱田了、奥村康、小川秀興、福地義之助、羅智靖 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 24) 関谷剛、宮増美里、美江 修、土屋尚之、徳永勝士、羅智靖、山本一彦、平井浩一 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 25) 内田隆文、須藤一、倉増敦朗、奥村康、羅智靖、小川秀興 第51回日本アレルギー学会総会 福岡シーホークホテル 2001/10/29-31
- 26) 羅 智靖 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13
- 27) 西山千春、長谷川真成、高橋恭子、横田豊一、奥村康、小川秀興、羅智靖 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13
- 28) 前田啓子、戸倉智子、西山千春、奥村康、小川秀興、羅智靖 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13  
 長谷川真成、西山千春、秋澤有四郎、古川漸、奥村康、小川秀興、羅智靖 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13
- 29) 鈴木良弘、吉丸哲郎、山本光男、羅智靖、清水一史 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13
- 30) 吉丸哲郎、鈴木良弘、山本光男、羅智靖、清水一史 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13
- 31) 中尾篤人、松倉聡、出原賢治、奥村康、小川秀興、羅智靖 第31回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13
- 32) 関谷剛、宮増美里、美江 修、土屋尚之、徳永勝士、羅智靖、松島綱治、山本一彦、平井

浩一 第 31 回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13

3 3) 修岩、中村和裕、阿部雅明、大辻希樹、下川敏文、羅智靖、広瀬幸子、白井俊一  
第 31 回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13

3 4) 十合晋作、下川敏文、奥村康、福地義之助、羅智靖 第 31 回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13

3 5) V. Supajatura, H. Ushio, A. Nakao, K. Okumura, C. Ra, H. Ogawa 第 31 回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13  
Y. Kanamaru, A. Nakao, K. Okumura, Y. Tomino, H. Ogawa, C. Ra 第 31 回日本免疫学会総会 大阪国際会議場 2001/12/11-13

3 6) 岩田直樹、王乃利、姚新生、北中進、中国遼寧省産 *Rhododendron dauricum* L. の抗アレルギー成分の研究、第 44 回日本薬学会関東支部大会 講演要旨集、p58. (2000)。

3 7) 岩田直樹、王乃利、姚新生、北中進、中国遼寧省産 *Rhododendron dauricum* L. の抗アレルギー成分の研究 (2)、日本薬学会第 121 年会 (札幌) 講演要旨集 2、p146 (2001)。

3 8) 岩田直樹、王乃利、姚新生、北中進、中国遼寧省産 *Rhododendron dauricum* L. の抗アレルギー成分の研究 (3)、日本生薬学会 48 年会 (金沢) 講演要旨集、p 200 (2001)。

3 9) 王乃利、姚新生、石井理枝、北中進、*Bidens parviflora* Willd. の抗アレルギー成分について (4) 日本薬学会 121 回年会 (札幌) 講演要旨 2、p. 145 (2001)。

4 0) 王王玉、王乃利、姚新生、石井理枝、北中進、*Bidens parviflora* Willd. の抗アレルギー成分について (5)、日本薬学会 121 回年会 (札幌) 講演要旨 2、p145 (2001)。

4 1) 王王玉、北中進、*Bidens parviflora* Willd. の抗アレルギー成分について (6) 日本生薬学会大 48 回年会 (金沢) 講演要旨、p229 (2001)。

4 1) . 王王玉、北中進、*Bidens parviflora* Willd. の抗アレルギー成分について (7) 日本薬学会 122 回年会 (千葉) 講演要旨  
4 2) 鈴木五男、こどもの環境と食生活—環境とアレルギー、日本小児保健学学会 (東京) 講演集 P 125, 2001.

4 3) 鈴木五男、岸田勝、岡田麻里、竹下由紀

子、井澤雅子、青木継稔、スギ花粉症に対する天然シジュウムの臨床的検討. 日本小児アレルギー学会講演集 P 474, 2001.

4 4) 栗田富美子、アトピー性皮膚炎の病態における NO 産物の関与についての検討. 日本小児アレルギー学会講演集 P 485, 2001.

4 5) 井澤雅子、岸田勝、栗田富美子、岡田麻里、中園宏紀、鈴木五男、青木継稔、乳幼児湿疹の Th1/Th2 バランスについての検討. 日本小児アレルギー学会講演集 P 489, 2001.

4 6) 山口博明、大鹿栄樹、中野裕史、金子家明、中山徹、椎貝典子、三ツ林隆志、鈴木五男、赤坂徹、粒子径 5 $\mu$  以下の粒子の大きさが異なるネブ球の呼吸機能改善率の比較、日本アレルギー学会講演集 p317、2001

4 7) 鈴木五男、岸田勝、岡田麻里、竹下由紀子、井澤雅子、青木継稔、小児アレルギー疾患に対する民間療法の現状—アンケート調査より—日本小児アレルギー学会講演集 P 381, 2000

4 8) 岸田勝、伊澤雅子、岡田麻里、中園宏紀、竹下由紀子、小渋達郎、鈴木五男、室内化学物質が喘息症状の発症に関与したと考えられる 2 症例、日本小児アレルギー学会講演集 P 432, 2000

4 9) 山口博明、大鹿栄樹、中野裕史、金子家明、中山徹、椎貝典子、三ツ林隆志、鈴木五男、赤坂徹、DSCG 吸入に置ける姿勢の違いによる肺内到達率の検討. 日本アレルギー学会講演集、P938.2001

5 0) 鈴木五男、岸田勝、岡田麻里、竹下由紀子、井澤雅子、青木継稔、アトピー性皮膚炎におけるシジュウム塗布剤の検討. 日本アレルギー学会講演集、P1009.1999

2、(2002) 予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 新規ポリアセチレン配糖体及びそれを含有する組成物、特開 2001-233888。

2) 新規フラボノイド配糖体及びそれを含有する組成物、特開 2001-233889。

3) 新規なケイヒ酸誘導体並びにこれを用いた組成物、抗アレルギー剤及び抗炎症剤、特願 2001-267814。

4) 新規なオルシノール誘導体及びこれを用いた組成物、抗アレルギー剤、特願 2001-267815。

## 分担研究報告

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

分担研究者 鈴木五男

鈴木政雄

羅 智靖

北中 進

厚生科学研究補助金（感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業  
分担研究報告

アレルギー疾患における民間療法の実態調査

主任研究者：鈴木五男  
東邦大学医学部第二小児科学教室 助教授

研究要約 天然植物を用いた民間療法の現状を知る目的で、アレルギー疾患患者を対象にアンケート調査を実施した。52種という多くの天然植物がアレルギー疾患の民間療法として用いられていることが認められた。また臨床的にはほぼ15%から50%に有効性を認めていたが、使用方法が一定でないことに加え、高額、有効性、安全性、さらには科学的根拠がはっきりしないなどの問題も多い。現在天然薬物の一部にはその有効性が認められる報告は散見されるが、今後は種々の天然植物の活性成分の解明に加え、基礎的、臨床的な研究により新規天然薬物の開発を考える。

研究協力者

岸田 勝 東邦大学医学部第二小児科学教室  
講師  
井沢雅子 東邦大学医学部第二小児科学教室  
研究生  
大鹿栄樹 埼玉医科医学部大学小児科学教室  
講師  
山口博昭 山口医院 院長  
風間浩美 入間川病院

A. 研究目的

近年、アレルギー疾患のメカニズムの解明に伴い、薬物をはじめ、各種治療法が開発されてきている。しかし臨床の場では患者の中に治療の限界や副作用などの問題に不安を募らせている。外来診療の場で種々の天然薬物による民間療法に関する相談が多いが、天然薬物の多くはそのメカニズムや有用性は不明なものが多く、多くの治療者に混乱を来している。その中で天然薬物による基礎的研究が一部に行なわれ、生体の免疫ネットワークの調整やアレルギー反応抑制に天然薬物が活性化を示し、種々のアレルギー疾患における新規療法の可能性が示唆されてきている。本研究ではアレルギー疾患に対する天然薬物の使用状況について疫学的調査を実施し、今後の天然薬物の基礎的、臨床的な検討への可能性を探る。

B. 研究方法

上記各研究協力者の関連の医療機関においてアレルギー疾患にて外来受診した患者に民間療法に関連したアンケート調査を実施した。アンケート用紙は外来受診に患者、もしくは家族に配布し、当日もしくは次回受診時に回収した。回収率はほぼ100%であった。

アンケートは無記名方式で、1) 年齢、性別、家族歴、アレルギー疾患の病名と罹患期間、2) アレルギー疾患の内訳、3) 経験した民間療法の内容と使用方法、使用期間、費用など4) 民間療法の効果5) 民間療法の情報源、6) 民間療法についてのご意見、7) その他について調査を行い、分析・評価した。

C. 研究結果

対象症例は1548名、年齢6か月から68歳(平均21歳4ヶ月)、男子744名、女子443名、アレルギー家族歴は993/1548(64.1%)、平均罹患期間は16年3ヶ月であった。疾患の内訳は気管支喘息726名、アレルギー性鼻炎789名、アトピー性皮膚炎591名であった。経験した民間療法の経験者は気管支喘息826名中368名(44.6%)、アレルギー性鼻炎989名中378名(38.2%)、アトピー性皮膚炎591名中354名

(59.9%)であった(図1)。主な内容はヨモギ、ドクダミ、シジュウム、にんにく、アロエ、シソ、モモ、クロレラ、ねぎ、しょうが、パパイア、甜茶、靈芝、羅漢果、日本山人参、アカザ、ユキノシタ、オオバコ、ナンテン、フキノトウなど52種類の植物、その他塩水、酸性水、アルカリイオン水、鍼灸、温泉療法などがあげられていた。気管支喘息に主に用いられている天然植物はキンカン、カリン、アロエ、ニンニク、ドクダミ、シジュウムなどが認められたが、その有効性ではほぼ30%前後であった(図2)。アレルギー性鼻炎では甜茶、アロエ、シジュウム、カリン、日本山人参などがあげられ、甜茶、シジュウム、日本山人参では50%前後の有効性を示していた(図3)。アトピー性皮膚炎には、塗布剤、入浴剤、飲水用とその種類は非常に多く、また併用している例も多く認められた。塗布剤としてはアロエ、ヨモギ、シジュウム、キンカンなどがその主な植物で、40-50%の有効性を認めていた(図4)。入浴剤ではニンニク、ドクダミ、シジュウムがその主な植物であったが、有効性は30-35%程度であった(図5)。飲水用ではドクダミ、アロエ、シソ、甜茶、シジュウムなどがあげられたが、その有効性は30%前後であった(図6)。使用期間は1回のみから7年(平均3ヶ月)、また経験種類は1-9種類と年齢と罹患年数に正の相関を示した。副作用については、塗布剤で接触性皮膚炎(かぶれ)と思われる症例は5%ほど認められていた。飲水用では、下痢などの

民間療法の情報源は、知人・隣人からが全体の30%弱と最も多く、ついで家族・親戚、雑誌・テレビなどのマスコミ、患者同士の情報などの順に認められた。又これらを利用しようと思った理由は、実際に病院や診療所で行っている治療が思わしくないとか、副作用が心配であることからとの答がその半数異常を占めていた。

民間療法を使用時、現在治療にあたっている医療従事者と相談しているのは全体の27%であった。また使用方法を十分理解して、用いている患者は1/3であった。

民間療法の開始にあたっての問題点としては①具体的な使用方法がはっきりしてない、②使用期間がはっきりしない、③有効の判定が難しい、④これまでの医療とのどのように組み合わせるか分からない、⑤費用が高い、などがあげ

られている。

#### D. 考察

民間療法として多くの天然植物がアレルギー疾患の民間療法として用いられていることが認められた。患者の印象による今回の検討では、天然植物の有効性は使用方法によって異なるが、30-55%であった。又疾患別ではアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎でその有効性は高かった。一般にアレルギー疾患に対する有効性の評価は、アレルギー疾患そのものが多岐にわたる原因、誘因が関与することからも、個々の症例を画一化しにくく、本研究での検討および評価方法が課題といえる。今後は基礎的なデータが検討、有効性が期待される天然植物の有効性を臨床的に検討を進めたいと考える。

さらに民間療法の問題点として高額、有効性、安全性、さらには科学的根拠がはっきりしないなど問題も多い、具体的な使用方法などの検討も必要であろう。天然薬物の一部にはその有効性が認められ、今後の活性成分の解明に加え、基礎的、臨床的な研究により新規天然薬物の開発につながるものと考えられる。

#### E. 結論

民間療法における天然植物はアレルギー疾患の治療に有望であると考えられるが、今後さらに天然薬物の使用状況を調査し、有効性を作用機所、安全性、品質などの解明を考える。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 鈴木五男. アトピー性皮膚炎の民間療法とその評価. 小児科 42:2001. 1973-1978.
- 2) 鈴木五男, IgE 抗体の検出, 小児科臨床 53: 2000.563-567
- 3) 岸田勝, 伊澤雅子, 岡田麻里, 中園宏紀, 竹下由紀子, 小沢達郎, 鈴木五男, アトピー性皮膚炎乳幼児におけるネコ・イヌアレルギー感作についての検討, 日本医事新報: 4020, : 2001, 30-32,
- 4) 井澤雅子, 岸田勝, 鈴木五男, 中園宏紀,  $\beta$  刺激薬吸入における気管支拡張効果の検討—乳幼児の場合—小児科診療:

64,2001,583-586

2. 学会発表

- 1) 鈴木五男、こどもの環境と食生活—環境とアレルギー、日本小児保健学学会（東京）講演集 P 125, 2001.
- 2) 鈴木五男、岸田勝、岡田麻里、竹下由紀子、井澤雅子、青木継稔、スギ花粉症に対する天然シジュウムの臨床的検討. 日本小児アレルギー学会講演集 P 474, 2001.
- 3) 栗田富美子、岸田勝、伊澤雅子、岡田麻里、中園宏紀、竹下由紀子、小渋達郎、鈴木五男アトピー性皮膚炎の病態におけるNO産物の関与についての検討. 日本小児アレルギー学会講演集 P 485, 2001.
- 4) 井澤雅子、岸田勝、栗田富美子、岡田麻里、中園宏紀、鈴木五男、青木継稔、乳幼児湿疹のTh1/Th2バランスについての検討. 日本小児アレルギー学会講演集 P 489, 2001.
- 5) 山口博明、大鹿栄樹、中野裕史、金子家明、中山徹、椎貝典子、三ツ林隆志、鈴木五男、赤坂徹、粒子径  $5\text{m}\mu$  以下の粒子の大きさが異なるネブ球の呼吸機能改

善率の比較、日本アレルギー学会講演集 p317, 2001

- 6) 鈴木五男、岸田勝、岡田麻里、竹下由紀子、井澤雅子、青木継稔、小児アレルギー疾患に対する民間療法の現状—アンケート調査より—日本小児アレルギー学会講演集 P 381, 2000
  - 7) 岸田勝、伊澤雅子、岡田麻里、中園宏紀、竹下由紀子、小渋達郎、鈴木五男、室内化学物質が喘息症状の発症に関与したと考えられる2症例、日本小児アレルギー学会講演集 P 432, 2000
  - 8) 山口博明、大鹿栄樹、中野裕史、金子家明、中山徹、椎貝典子、三ツ林隆志、鈴木五男、赤坂徹、DSCG吸入に置ける姿勢の違いによる肺内到達率の検討. 日本アレルギー学会講演集、P938.2001
  - 9) 鈴木五男、岸田勝、岡田麻里、竹下由紀子、井澤雅子、青木継稔、アトピー性皮膚炎におけるシジュウム塗布剤の検討. 日本アレルギー学会講演集、P 1009.1999
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



図1 各アレルギー疾患における民間療法の頻度

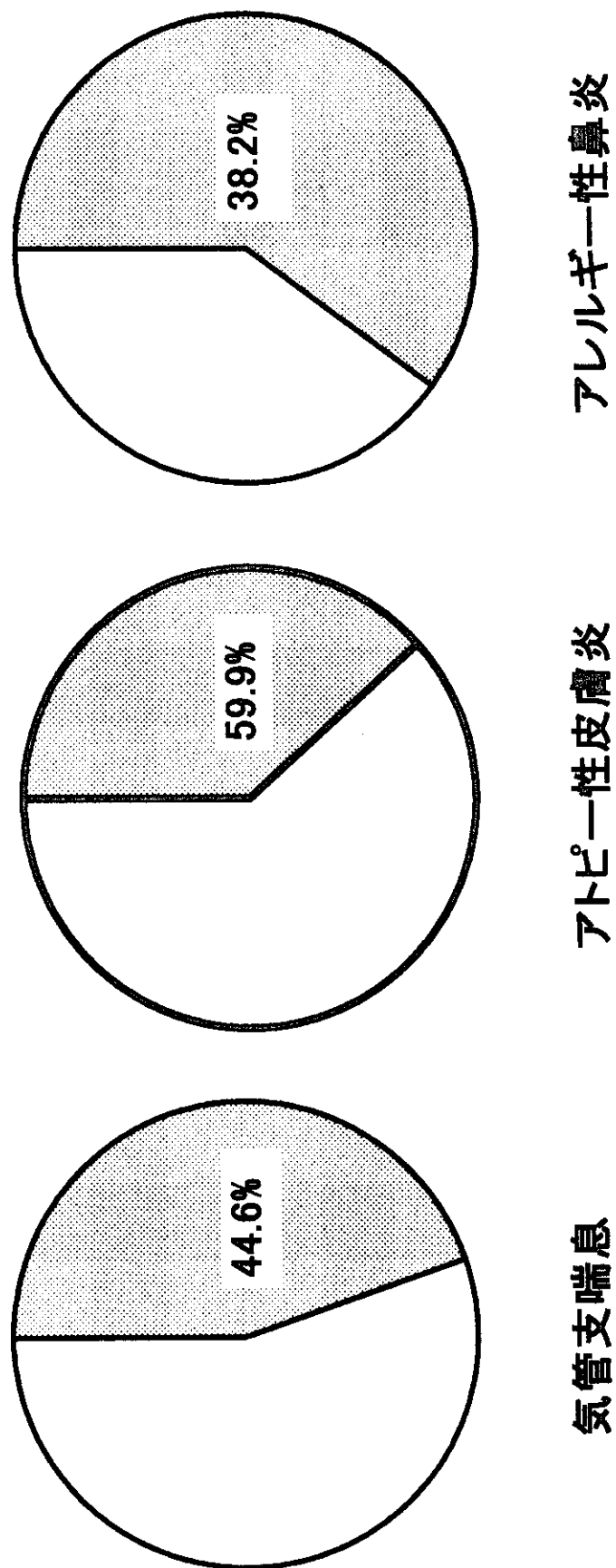


図2 気管支喘息(368例)に対する主な天然植物(薬物)の使用状況と有用性

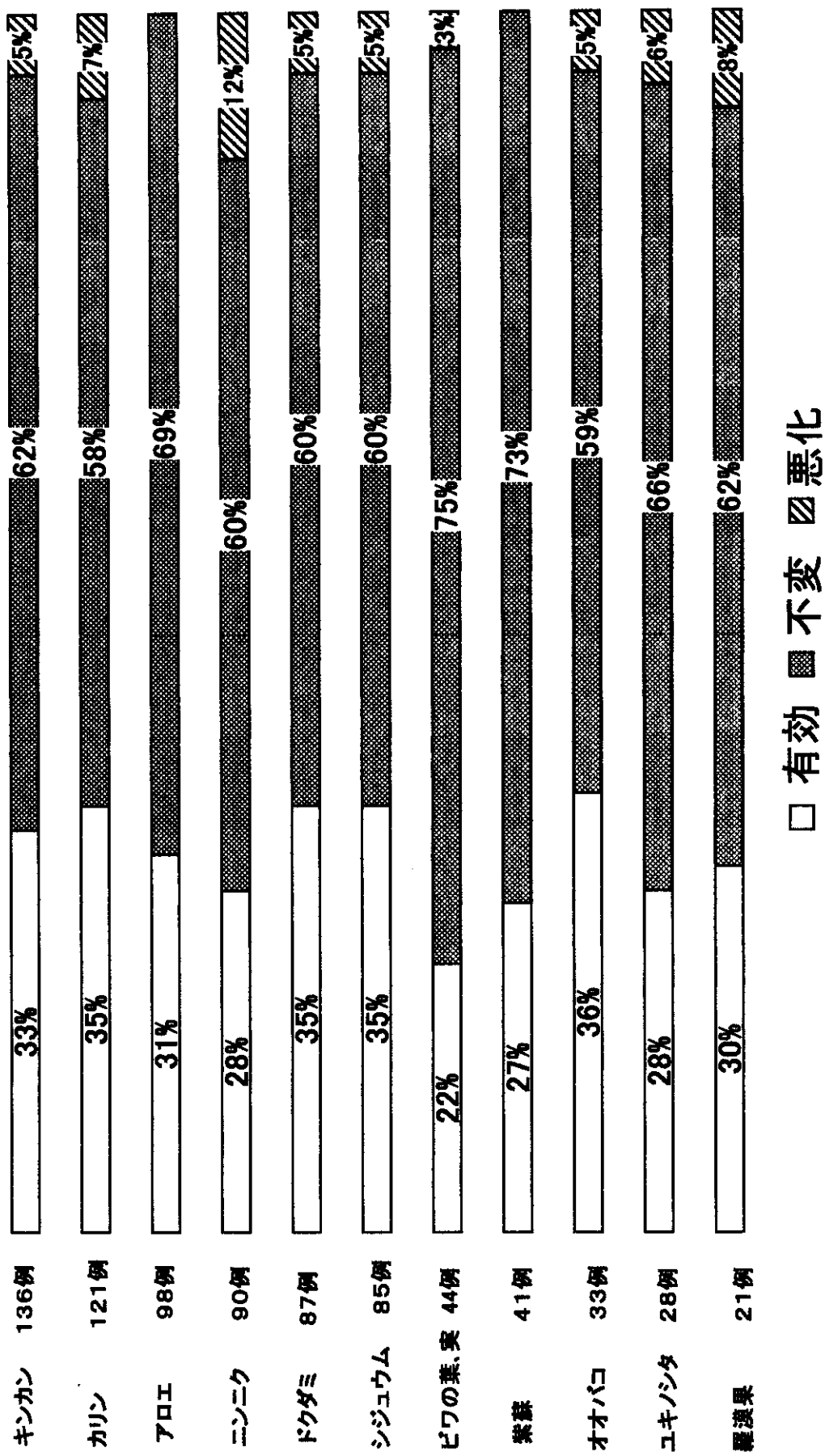
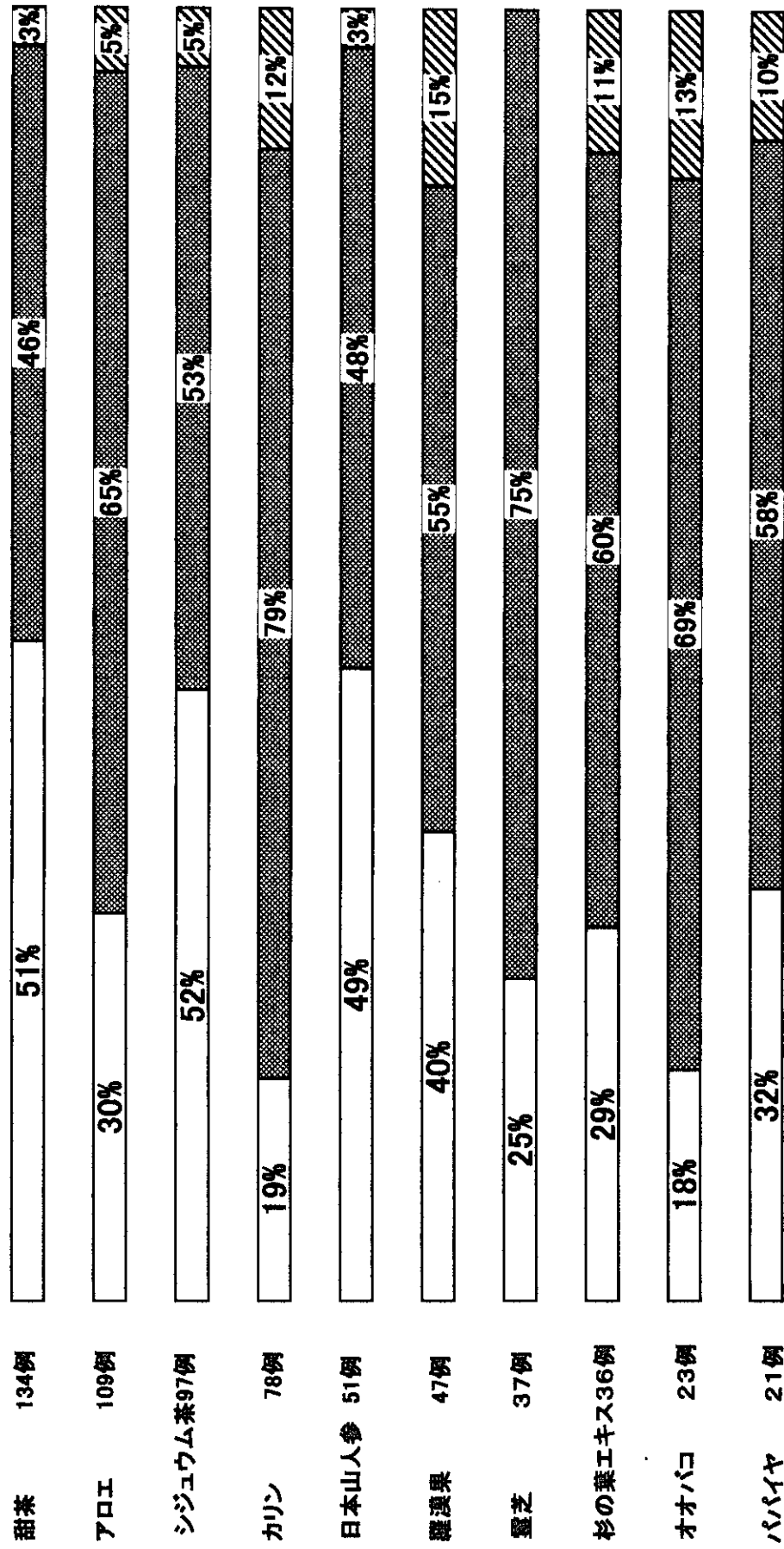


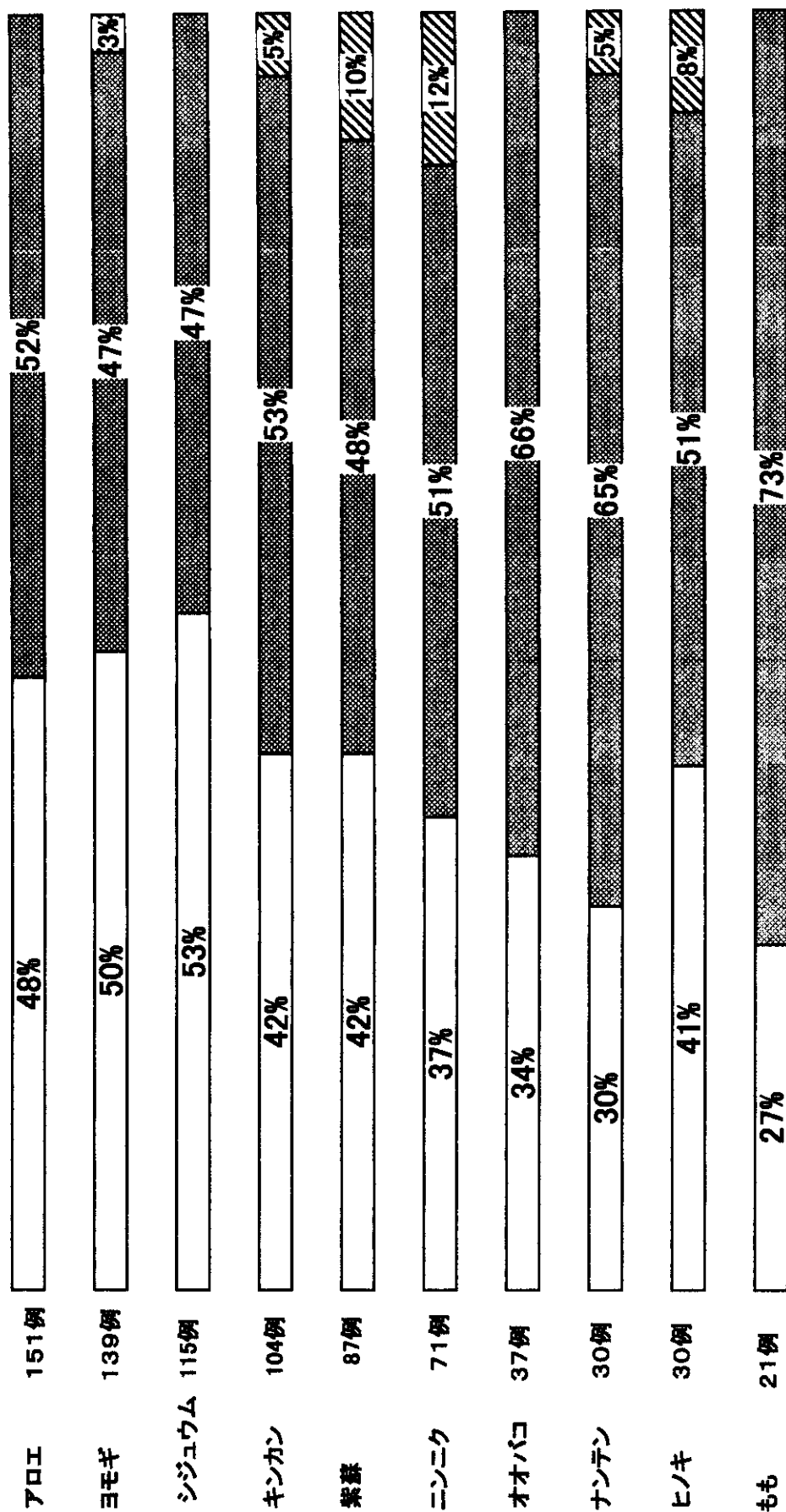
図3 アレルギー性鼻炎(378例)に対する主な天然植物(薬物)の使用状況と有用性



□ 有効 ■ 不変 ▨ 悪化

図4 アトピー性皮膚炎(354例)に対する主な天然植物(薬物)の使用状況と有用性

—塗布用—



□ 有効 ■ 不変 ▨ 悪化