

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

### 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

### 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

### 第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

### 第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

# 目 次

## 第1分野

### 課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

## 第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析;癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

## 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究



## アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）

所 属 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター  
研究者 安枝 浩

研究要旨 室内環境のダニや花粉、ペットなどアレルギーによる汚染の実態把握に有用な手法の開発、およびその汚染を制御する技術の開発に関する研究、ならびにアレルギー汚染を制御する技術の臨床的有用性の評価に関する研究を実施した。

### 分担研究者

- (1) 日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科 榎本雅夫
- (2) 公立藤田総合病院小児科 岸 幹二
- (3) 花王株式会社ハウスホールド研究所 横須賀道夫
- (4) 三菱重工業株式会社名古屋研究所 小島 晋

### A. 研究目的

アレルギー疾患における感作の成立や発症には遺伝的な要因とともに環境要因、中でも環境中に存在するアレルギー量というものが密接に関わっている。さまざまなアレルギー疾患の中で気管支喘息や通年性アレルギー性鼻炎に限れば、室内の環境アレルギーが特に重要である。現代の文明化された社会においては、ヒトはその人生の90%以上の時間を室内で過ごし、しかもその室内環境は住宅構造やヒトの生活様式の変化にともなってますますアレルギーが増加する方向に向かっている。すなわち、住宅構造の高気密化にともなう室内の高温安定化や高湿度化がダニや真菌の増殖をもたらし、また、核家族化や少子化にともなう室内で飼育されるペットが飛躍的に増加している。このような室内環境の著しい変化が、近年の特に小児気管支喘息の有病率の増加の最大の要因であるということが指摘されている。アレルギー疾患の発症の阻止、すなわち一次予防のためには、当該アレルギーへの曝露を少なくして感作されないようにすることが必要である。また、すでに

症状を有している患者にとっても、薬剤によらないでアレルギー曝露の低減化によって症状増悪をコントロールするというのは、もっとも望ましいアレルギー疾患の二次予防策である。

本研究においては、わが国における室内環境アレルギーとして特に重要なヒョウヒダニ（以下ダニ）、ペットとしてのネコとイヌ、および室内に持ち込まれるスギ花粉を対象として、室内生活環境中におけるこれらのアレルギーによる汚染の実態をまず明らかにして、各アレルギーの発生要因の解析を行う。さらに、それらの解析から得られた知見をもとにして、アレルギーの回避やその低減化に寄与する制御技術を開発し、その臨床的有用性を検証する。

### B. 研究方法

(1) アレルギー高感度定量法を利用したダニアレルギー個人曝露量評価方法の開発

小児気管支喘息患者30例の住居の寝室において、その寝室内で日常的に使用されている寝具から A: 敷きフuton表面からテープ法、掃除機法でサンプリング、B: 鼻サンプラー（左右の鼻腔に装着する不織布製の円錐状フィルター）を装着した状態で床の敷きフutonの上げ下ろし（畳む→敷く）を4回繰り返し、その間を含め合計10分間鼻サンプラーでサンプリング、C: 同時にエアサンプラーで5 L/min、60分間寝室内空気試料のサンプリング、を実施した。各種サンプリングで採取した試料中のダニアレルギー

ンは Der 1 量として測定した(下記参照)。各種サンプリング方法間での Der 1 量の相関は、測定値を対数値に変換した後のピアソンの相関係数で評価した。

## (2) アレルギー性鼻炎患者住居の環境アレルゲン量の評価と制御による臨床症状変化の解析

静電霧化装置を組み入れた空気清浄機によるダニアレルゲン不活化作用を検討した。

フローリング床の試験 6 畳チャンパー内において、ダニ培養物(死骸や排泄物)を散布した複数枚のシャーレを空気清浄機の前 1.8 m の位置に置き、静電霧化装置付き空気清浄機を運転した。運転直前、4、8 時間後にシャーレを回収して試料とした。

10 軒の一般家庭において、寝室に本装置を搭載した空気清浄機を置き、通常の生活下で、空気清浄機からの距離 1m, 2m, 3m 離れた床面 1m<sup>2</sup> の室内塵を掃除機(吸引仕事率 530W)を用いて 120 秒間集塵・サンプリングした。サンプリングは空気清浄機作動前、2 週間後、1 ヶ月後に行った。また一部の家屋では、空気清浄機から 1m の距離で粘着テープ(3M 製 テガダーム、6cm×7cm)を用いて床面よりサンプリングをして試料とした。

## (3) 小児アレルギー患者を対象とした汚染実態の臨床的評価と制御技術有用性の検証

2 歳～15 歳のダニ・ハウスダスト特異 IgE 抗体陽性の喘息児 43 例とアレルギー性疾患の既往のない 2 歳～15 歳までの健常児 46 例を対象にした。喘息児、健常児ともに無作為に 2 群に分けて、一方の群の掛けフトン、敷きフトン、枕に防ダニフトンカバー(ミクロガード、帝人)を使用した(防ダニカバー使用群)。居間、寝室の床面、掛、敷布団、枕の計 5 カ所から掃除機法で、掛、敷きフトン、枕表面、左右肘窩の計 5 カ所からテープ法でサンプリングを行った。サンプリングはカバー使用前(2 月上旬～3 月上旬)と使用開始 1 ヶ月後、さらにその後 3 ヶ月ごとに合計 5 回実施した。各家庭の居住環境についてはアンケート調査を行い、また喘息児の臨床症状は喘息日誌、および外来診察時に確認した。

## (4) 生活者の住環境整備行動とアレルゲン実態の解析による最適な住環境整備技術の開発

### 4-1 室内に侵入するスギ花粉の量及び分布の解析

東京都町田市の同一高層住宅に居住する 7 家屋に

ついて家庭訪問を実施し、2003 年のスギ花粉飛散期に室内各所およびバルコニーの手すり部、バルコニー窓際床面にワセリンを塗布したスライドガラスを設置、2 週間後に回収してその間に捕集されたスギ花粉数を計数した。日誌によりこの 2 週間における窓開け時間、玄関の開閉数について調査を行った。

### 4-2 室内に侵入するスギ花粉の量および分布に与える換気条件の影響に関する解析

千葉県船橋市郊外の 4 階建て集合住宅において、無人の同一間取りの家屋 6 軒を用いて実験を行った。2006 年 3 月 8 日と 10 日の 9:00-17:00 の間、以下の条件で換気を行い、スギ花粉侵入量を 4-1 と同じ方法で計数した。A: 窓全開換気、B: レースカーテン閉換気、C: 窓 10 cm 開換気、D: 換気口換気(浴室換気扇のみ ON)、E: 換気口換気(台所・浴室換気扇 ON)、F: 換気口閉。

### 4-3 室内に残留するスギ花粉量と清掃との関係の解析

4-1 と同じ対象家屋 7 軒で、花粉飛散期の 1 日とその 2 週後に、フローリング、クッションフロア、カーペット、タタミ、マット類、カーテン、寝具を対象に同じ条件で掃除機掛けを行い、室内塵を採取した。2 週後に同一部位から採取した室内塵中の Cry j 1 量を、実際の生活場面における 2 週間あたりの Cry j 1 残留量とした。

## (5) 空調機技術を応用したアレルゲン低減化策の開発

一般家庭の寝室にエアサンプラーを床上 1m の位置に設置して、エアコンディショナー、空気清浄機の運転下、もしくは非運転下、寝具を 1 分間叩いて発塵させ、その直後から流量 20 L/min で 10 分間隔のサンプリングを 6 回連続して実施した。同時に、気中パーティクルカウンタ(KC-01D, RION)を床上 1m の位置に設置して空気中粒子濃度を測定した。エアコンディショナー、空気清浄機は、内部のフィルターを装着した状態と外した状態の両方で試験を行った。

使用年数が半年から 11 年に分布する自家用車 15 台を対象に、シート中のアレルゲン量を調査した。紙パック式のハンドクリーナーを用いて、各車両の運転席および後部座席(右側 1 人分)をそれぞれ 3 分間均一に吸引し、シート中のダストをサンプリングした。

上記(1)から(5)において採取した試料中の

ダニ主要アレルゲン Der 1 量 (Der p 1 と Der f 1 の合計量), スギ花粉主要アレルゲン Cry j 1 量は以下の方法で測定した。寝具塵, 室内塵中の Der 1 量, Cry j 1 量の測定は LCD アレルギー研究所製の比色法 ELISA で行い, 測定値は寝具塵 1 グラムあたりのアレルゲン量 ( $\mu\text{g/g dust}$ ), あるいは採塵面積 1 平方メートルあたりのアレルゲン量 ( $\text{ng/m}^2$ ) で表した。テープ法でサンプリングした試料, エアサンプリングした試料中の Der 1 量, Cry j 1 量は高感度蛍光 ELISA (Yasueda H et al. Clin Exp Allergy 33: 1654-1658, 2003 参照) で測定した。測定値はテープ法の場合には 1 平方メートルあたりのアレルゲン量 ( $\text{ng/m}^2$ ) で, 空気試料の場合には空気 1 立方メートルあたりのアレルゲン量 ( $\text{pg/m}^3$ ) で表した。

#### (倫理面への配慮)

研究協力者, アレルギー患者に対して室内環境中アレルゲンを測定することの意義を十分に説明し, 自由意思による同意を得た上で, 各種サンプリングの依頼を行い, その測定結果の解析に際しては, 個人を特定できないように十分に配慮した。

### C. 研究結果

(1) アレルゲン高感度定量法を利用した室内環境中のアレルゲン測定法の開発

「鼻サンプラー」, すなわち鼻腔内に装着した不織布製のフィルターでアレルゲン粒子を直接捕集するサンプリング方法の有用性について評価した。30 軒の寝室において各種サンプリングを行い, ①掃除機法による寝具塵中 Der 1 量, ②テープ法による寝具表面 Der 1 量, ③一定の条件で発塵させたときのエアサンプラーで捕集した寝室内空气中 Der 1 濃度, ④同じく鼻サンプラーで捕集した室内空气中 Der 1 量の合計 4 種類の測定データを得て, それら相互の関係を解析した。

一定の条件で寝具から発塵させた場合, ③の室内空气中 Der 1 濃度と発生源の汚染量①, ②はよく相関した ( $r=0.67, 0.74$ )。同様に, 鼻サンプラーによる捕集 Der 1 量④も, 発生源の汚染量①, ②とよく相関した ( $r=0.76, 0.65$ )。しかも異なった 2 種類の空气中アレルゲンの捕集方法 (鼻サンプラーとエアサンプラー) による捕集量③と④の間には高い相関関係が認められた ( $r=0.84$ )。

(2) アレルギー性鼻炎患者住居の環境アレルゲン量の評価と制御による臨床症状変化の解析

チャンバー内でのダニアレルゲン不活化試験では, 静電霧化装置付き空気清浄機の運転によってシャレ内のダニアレルゲンの不活化が認められ, ELISA で測定した Der p 1 量は初期値に比べて 8 時間運転後, 24 時間運転後にはそれぞれ 56 %, 47 %に減少していた。

一般家庭の寝室で静電霧化装置付き空気清浄機を設置して, 設置前後における寝室床面のダニアレルゲン量の推移について解析した。空気清浄機の前方 1 m の床面では開始 2 週後, 1 ヶ月後ともに Der 1 量は前値のおよそ 25 %程度に低下して, 前値に比べて有意に低値であった。前方 2 m, 3 m では, 低減効果の発現に時間を要し, 1 ヶ月後においてのみ前値よりも有意に低値であった。テープ法では評価対象家屋が少なかったため明確な結論は得られなかった。

(3) 小児アレルギー患者を対象とした汚染実態の臨床的評価と制御技術有用性の検証

調査開始時, すなわち防ダニカバー使用前においては, 喘息児, 健常児の間に, 掃除機法による室内塵, 寝具塵中 Der 1 量には差を認めず, テープ法による寝具表面, 皮膚表面 Der 1 量にも両群間で差は見られなかった。カバー使用群 (喘息児, 健常児の両方を含む) のカバー使用開始後の Der 1 量は使用開始前 Der 1 量に比べて, 掃除機法, テープ法ともに, 寝具由来の Der 1 量は有意に減少したが, 掃除機法による寝室, 居間, テープ法による皮膚由来の Der 1 量には減少は見られなかった。一方, カバー非使用群においても, 掃除機法による敷きフトン, 掛けフトン由来の Der 1 量, テープ法による枕由来の Der 1 量に有意な減少が見られた。しかし, 減少の割合は, 非使用群より使用群の方が大きかった。

喘息児の臨床症状は外来受診時の問診と喘息日誌から調査した。2 月上旬から 4 月上旬の整備前後 2 ヶ月間にいわゆる室内塵が誘引 (掃除や布団での遊びなど) となり家庭で喘息発作が出現したものは, 防ダニカバー使用群で 14 例中 3 例 (21.4%), 非使用群で 29 例中 7 例 (24.1%) であった。

(4) 生活者の住環境整備行動とアレルゲン実態の解析による最適な住環境整備技術の開発

4-1 室内に侵入するスギ花粉の量及び分布の解析

スギ花粉の侵入量は、換気時間が長いほど多い傾向にあり、高い検出値は室内窓際に集中していた。窓に面した部屋以外では洗面所にやや多い花粉が観察されたが、玄関は観察されたスギ花粉数は比較的少なく、また玄関の開閉階数(回/日)との間に相関は認められなかった。

4-2 室内に侵入するスギ花粉の量および分布に与える換気条件の影響に関する解析

「A: 窓全開換気」条件では、空気の流路に沿ってほぼ一樣な花粉の分布が観察され、バルコニーで観察されたスギ花粉数に対する室内床面の花粉数平均値の割合、すなわち花粉侵入率は24%であった。「B: レースカーテン閉」条件では、花粉は窓際に局在し窓から離れるにつれてその数が減少していた。また、Aの窓全開に比べて侵入率は減少しており14%であった。「C: 窓10cm開」条件では、窓際に花粉が局在する傾向は変わらないものの、室内に侵入する花粉量はさらに減少しており、侵入率は3.3%であった。「D: 浴室換気扇のみON」条件では、換気口近傍に花粉が局在しており、空気の流路に沿ってその数が減少する傾向が観測され、侵入率もCに比べて減少して1.3%であった。「E: 浴室・台所換気扇ON」、「F: 換気口閉」条件では、侵入率は1.8%、1.6%であり、Dに比べてわずかではあるが増加していた。

4-3 室内に残留するスギ花粉量と清掃との関係の解析

Cry j 1, すなわちスギ花粉が特に多く検出されたのは、リビングのカーペットとトイレのトイレマットであった。一方、比較的清掃が容易であり、かつ効果的に行えらると考えられるフローリングやクッションフロア床材にあっても、カーペットの1/10から1/20(単位面積あたり)の残留量が確認された。寝具では、掛けフトンよりも敷きフトンにより多くのCry j 1残留が確認された。

畳およびカーペットにおける残留Cry j 1量と掃除機掛け頻度、寝具の残留Cry j 1量と屋外干し頻度との間にはいずれも有意な相関は見られなかった。一方、フローリング・クッションフロアにおける残留Cry j 1量と掃除頻度との間には有意な相関が得られた( $r = -0.41, p < 0.05$ )。さらに、清掃内容との関係を解析したところ、掃除機がけ頻度とは相関しなかったのに対し、フローリングワイパー使用頻度との間に $r = -0.53, p < 0.01$ の相関が得られた。

(5) 空調機技術を応用したアレルギー低減化策の

開発

5-1 家屋室内における発塵後の空气中粒子濃度および空气中ダニアレルゲン濃度の測定

発塵操作により、 $1\mu\text{m}$ 以上の粒子濃度が有意に上昇し、特に $5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子は、前値の10~30倍の濃度となった。空気清浄機やエアコンを運転しない自然減衰において、空气中Der 1濃度の経時変化は、 $5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子に近い挙動を示した。空気清浄機を運転した条件においても、空气中Der 1濃度の経時変化は、自然減衰の場合と同様に $5\mu\text{m}$ 以上の粒子濃度と同様の挙動を示した。フィルター付きエアコンを運転した条件において、 $5\mu\text{m}$ 以上の粒子が約60分経過後に初期の値に戻り、自然減衰と比較して有意な減衰の促進が確認された。空气中Der 1濃度も自然減衰に対して有意な減衰の促進が確認された。一方、フィルターを外した空気清浄機やエアコンでも $5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子は自然減衰よりも速く減衰した。それぞれの空气中Der 1濃度は、フィルター有無での有意な差は認められなかった。

5-2 車両内のアレルギー量の測定

全車両からダニアレルゲンDer 1, スギ花粉アレルギーCry j 1が検出された。その汚染量はDer 1が $0.06\text{--}2.13\mu\text{g/g dust}$ , Cry j 1が $0.43\text{--}149\text{ ng/g dust}$ であった。ネコアレルギーFel d 1はネコの乗車歴のある車両ではネコ飼育家庭と同様に極めて高く、運転席で $1,464\mu\text{g/g dust}$ , 後部席で $34\mu\text{g/g dust}$ のFel d 1が検出された。車両走行距離と運転席シートから回収されたDer 1量, Cry j 1量との間には有意な正の相関が認められた。

## D. 考察

本研究班は、アレルギーによる室内環境汚染の実態の把握、各アレルギーの発生要因の解析を通して、アレルギーによる汚染を制御する技術、およびアレルギーへの曝露を回避する技術を開発し、さらにそれらの技術が臨床的に有用であるのかどうかを検証することを目的としている。

分担研究(1)においては、室内におけるアレルギー個人曝露量の有用な指標となる実用性の高い簡易測定法の確立を目指している。携帯型エアサンプラーによるアレルギー個人曝露量の測定は、そのサンプリングには大変な手間がかかり、これを普及、実用化させることは困難である。簡単に測定できて個人曝露量の有用な指標となる測定法が望まれている。

る。昨年度報告した「テープ法」の最大の利点はサンプリングの簡便性である。簡便な方法であるにもかかわらず、間接的にはあるがアレルギー曝露量を反映する指標として使える可能性が示された。今年度検討を行った「鼻サンプラー」は、もっと直接的な個人曝露量の評価法である。個人曝露量というのがヒトの体内に実際に取り込まれたアレルギー量であるとするなら、吸入性アレルギーに対しては、携帯型の小型エアサンプラーによるアレルギー捕集量などよりも、鼻サンプラーによる捕集量の方がはるかに直接的な指標になりうるといえる。今回は一定の条件で発塵させたもとの評価を行い、個人曝露量の正確な指標として使える可能性のあることが示されたが、今後は、睡眠中も含め、日常生活のさまざまな局面において「鼻サンプラー」による捕集を行い、エアサンプラーで捕集した室内空气中 Der 1 濃度、テープ法による寝具表面、皮膚表面 Der 1 量などとの関係について検証していくことが必要である。

分担研究（2）においては、静電霧化装置を組み入れた空気清浄機によるダニアレルギー不活化作用を検討した。一般的な空気清浄機では、室内空气中に浮遊しているダニアレルギーが捕捉・除去されるのみで、床面や布団・カーペットなど発生源のアレルギーを除去することは不可能である。したがって、発生源の対策には通常の空気清浄機に何らかの付加機能をつける必要がある。今回、静電霧化装置付き空気清浄機を運転することによって、試験 6 畳チャンバー内におけるモデル実験においても、また、一般ボランティア家庭の寝室における試験においても、空気清浄機に近いほど、また稼働時間が長いほど、ダニ培養物中、あるいは室内塵中の Der 1 量は減少した。このように、静電霧化装置付き空気清浄機は発生源のダニアレルギーに作用してその不活化を起こすことが明らかになったが、不活化のメカニズムは不明であり、その解明が今後の課題である。

分担研究（3）では、喘息児と健常児をそれぞれ防ダニカバー使用群と非使用群に分けて1年間の経過観察とダニアレルギー調査を実施した。家庭環境整備としての防ダニカバーの汚染制御効果を従来の掃除機法と新たに開発されたテープ法とで検討したところ、防ダニカバーの使用は、当然のことであるが寝室や居間の汚染量には影響を与えず、寝具由来の Der 1 量を大幅に減少させた。しかし、使用開始

前に対する開始後における Der 1 量減少の割合は、例えば敷きフタの Der 1 は掃除機法ではおよそ 1/30 に減少しているのに対して、テープ法ではおよそ 1/5 にとどまっていた。すなわち、防ダニカバーはアレルギー粒子が寝具の内部から飛散する物理的に阻止するという目的には効果を発揮できるが、寝具表面に蓄積されているアレルギーに対してはあまり有効でないことを示している。漫然と防ダニカバーを使用するだけでなく、こまめな寝具の掃除を日常的に励行することで、寝具表面に付着、蓄積したアレルギーを取り除くことが必要である。外来受診時の問診と喘息日誌とから、整備前後 2 ヶ月間に家庭内での掃除や布団での遊びにより室内塵が誘引と思われる喘息発作が出現したものは、防ダニカバー使用群で 14 例中 3 例（21.4%）、非使用群で 29 例中 7 例（24.1%）であり、喘息発作に対する防ダニカバーの効果は、今回の調査でははっきりしなかった。本報告書では、カバー使用開始 1 ヶ月後までのデータについて解析を行ったが、その後も 3 ヶ月ごとにサンプリングを継続中である。1 年間の調査期間を通じてのデータ解析は今後の課題である。

分担研究（4）は、生活者の行動・意識実態、室内環境におけるアレルギー汚染およびアレルギー暴露の実態について調査・解析を行うことにより、1. 室内環境におけるアレルギー汚染実態の把握、2. 汚染が生じている原因の解明、3. 現状の室内環境整備の課題点の抽出、4. 課題に対し、効果的な対策方法の策定、を行うことを最終目的としている。本年度は、一般家庭の室内へ侵入するスギ花粉を対象にして、(A) 実際の生活場面において、室内に侵入するスギ花粉の量および分布、(B) 室内に侵入するスギ花粉の量および分布に与える換気条件の影響、(C) 室内に残留するスギ花粉量と清掃との関係、についての検討を行った。これらの解析から、スギ花粉の侵入量は換気時間、窓の開口の程度、レースカーテン使用の有無などに大きく依存すること、および大半の花粉は窓際に局在することが明らかになった。さらに、窓開け換気を行わない場合にあっても、台所の換気扇や浴室換気扇等を運転していれば、室内が陰圧になるに伴って換気口からも空気とともに多くの花粉が侵入することも明らかになった。残留スギ花粉量と清掃との関係については、マット類などの起毛繊維製品はスギ花粉の残留量が多く、外干しする際には特に注意が必要であり、念入りな掃除

機掛け等を行う必要のあることが示された。フローリング上で検出された Cry j 1 は比較的少なかったが、これらフローリング上のスギ花粉は、例えば掃除機の排気等により比較的舞い上がりやすいと考えられるため、よりこまめな清掃が求められること、およびそのためにはフローリングワイパーが有効であることも示された。

分担研究(5)は、室内空気中のダニ、あるいはネコアレルゲン粒子の発生要因や挙動の解析を行い、空調技術を応用して空気中アレルゲン粒子の低減化を図ることを目的としている。寝具から発塵させたときの空気中の $5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子濃度と Der 1 濃度が同様の経時的挙動を示したことから、ダニアレルゲンの大半は $5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子として空気中に浮遊していると推測された。空気清浄機およびエアコンの使用により、空気中の粗大粒子濃度および Der 1 濃度がフィルターの有無に関わらず減衰したことは、粗大粒子は気流の影響を大きく受けるためであると考えられた。すなわち、室内に気流が発生した場合、粗大粒子は慣性力が大きいため、床面や壁面に沈着する確率が高く、結果的に空気中濃度が減少すると考えられる。しかしながら、エアコン内部(熱交換器、ファン等)のダストからもわずかながら Der 1 が検出されたことから、粒径の大きなダニアレルゲンでもエアコンの気流に同伴され、機器に取り込まれることを示しており、フィルター等による積極的な捕集も寄与していると考えられた。

自家用車の車両のシートから無視できないレベルのダニアレルゲン、スギ花粉アレルゲンが検出された。スギ花粉アレルゲンは調査時期が本格的にスギ花粉飛散期の前であるにもかかわらず、全車両から検出されていた。これまであまり注目されてこなかった自家用車内のアレルゲンに対してもその対応策を考えていく必要がある。

## E. 結論

高感度 ELISA によるダニ、スギ花粉主要アレルゲン定量法と新たに開発したアレルゲンサンプリング技術を利用して、室内環境中のアレルゲンによる汚染の実態、アレルゲンへの曝露の様式、さらに汚染の制御技術、曝露の回避策に関する調査、検討を行い、多くの有用な知見を得ることができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・安枝浩：室内空気中アレルゲンの測定とその意義. 呼吸器科 8: 40-45, 2005.
- ・安枝浩：室内環境アレルゲンとアレルギー疾患の発症. 感染・炎症・免疫 35: 200-209, 2005.
- ・高橋佑輔, 鈴木政宏, 伴武, 高野勝幸, 永井智, 横須賀道夫, 榎本雅夫, 安枝浩：室内環境整備技術の開発 スギ花粉の室内への侵入挙動及びその分布. アレルギーの臨床 26: 145-149, 2006.
- ・横須賀道夫, 他：小児における抗原回避の重要性. チャイルドヘルス 9(2): 84-87, 2006.

### 2. 学会発表

- ・齋藤明美, 鈴木政宏, 横須賀道夫, 安枝浩, 秋山一男：曝露の指標となるダニアレルゲン量 1. 一定の条件で発塵させた時の空気中濃度と発生源の汚染量との関係. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.2. 岡山.
- ・長塚路子, 石田浩彦, 平山良一, 鈴木政宏, 横須賀道夫, 榎本雅夫：室内環境整備技術の開発 V 寝具におけるダニアレルゲン及びヒト由来汚染の分布. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.2. 岡山.
- ・鈴木政宏, 高橋佑輔, 伴武, 高野勝幸, 永井智, 小笠原章, 繁田明, 横須賀道夫, 榎本雅夫, 齋藤明美, 安枝浩：室内環境整備技術の開発 VI 清掃補助スプレーの室内ダニアレルゲン低減効果. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2005.6.2. 岡山.
- ・安枝浩：環境アレルゲン測定法とその意義. 第 13 回小児気道アレルギー研究会 2005.9.23. 仙台.
- ・齋藤明美, 鈴木政宏, 横須賀道夫, 安枝浩, 秋山一男：曝露の指標となるダニアレルゲン量 1. 鼻サンプラーによる捕集 Der 1 量の測定. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005.10.21. 盛岡.
- ・山内俊幸, 須田洋, 宮田隆弘, 大西成雄, 榎本雅夫：静電霧化装置の空気清浄機への応用. 室内ダニ抗原への実用的評価. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005.10.21. 盛岡.
- ・岸幹二, 高野恵, 鈴木成雄, 安枝浩, 大西成雄：掃除機法とテープ法による室内環境中のダニ抗原量. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会

2005.10.20. 盛岡.

- ・横須賀道夫, 永井智, 高野勝幸, 鈴木政宏, 高橋佑輔, 小笠原章, 繁田明, 榎本雅夫, 安枝浩: 室内環境整備技術の開発 VII. スギ花粉の室内への侵入挙動及びその分布. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005.10.20. 盛岡.
- ・鈴木政宏, 永井智, 高野勝幸, 高橋佑輔, 小笠原章, 繁田明, 横須賀道夫, 榎本雅夫, 安枝浩: 室内環境整備技術の開発 VIII. 室内に存在するスギ花粉量と清掃との関係. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005.10.20. 盛岡.
- ・永井智, 高野勝幸, 鈴木政宏, 高橋佑輔, 小笠原章, 繁田明, 横須賀道夫, 榎本雅夫, 安枝浩: 室内環境整備技術の開発 IX. 住居における換気条件と侵入スギ花粉量との関係. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2005.10.20. 盛岡.
- ・齋藤明美, 高橋佑輔, 鈴木政宏, 永井智, 横須賀道夫, 安枝, 秋山一男: 鼻サンプラーによる捕集スギ花粉アレルギー量の評価. 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2006.5.30. 東京 (発表予定).
- ・榎本雅夫, 須田洋, 山内俊幸, 大西成雄, 山名敏之: 空気清浄機による室内ダニアレルゲンの減少効果. 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2006.5.30. 東京 (発表予定).
- ・鈴木政宏, 高野勝幸, 高橋佑輔, 永井智, 横須賀道夫, 榎本雅夫, 齋藤明美, 安枝浩: 室内環境整備技術の開発 XII. 空間中ダニアレルゲンの指標としての堆積塵中ダニアレルゲン. 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2006.5.30. 東京 (発表予定).

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

---

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル（小伝馬町駅前）4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社