

200934010A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

代替医療の実態と有効性の科学的評価

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡本 美孝

平成22（2010）年3月

目 次

I. 総括研究報告

代替医療の実態と有効性の科学的評価

岡本 美孝 -----3

II. 分担研究報告

1. 代替医療の実態調査と海綿抽出物の抗アレルギー作用の検討

岡本 美孝 -----12

2. 甜茶の通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性の検討ならびにプラセボ効果に対する患者性格検査

花澤 豊行 -----15

3. 乳酸菌の免疫調節作用と臨床応用の可能性についての検討

堀口 茂俊 -----18

4. 小児科受診患者における代替医療の利用に関する調査研究

河野 陽一 -----21

5. 細菌性およびウイルス性遺伝子を使用した代替治療の可能性に関する研究

藤枝 重治 -----25

6. スギ花粉症に対する代替医療による鼻粘膜ヒスタミン受容体発現への影響に関する検討

黒野 祐一 -----28

7. ヒノキチオールによるスギ花粉特異的な末梢血単核細胞応答の制御と舌下免疫療法の作用メカニズムに関する検討

岡野 光博 -----32

8. f-MRI を用いたプラセボ効果の可視化に関する研究

山本 正二 -----34

9. 花粉症における QOL と気象条件との関連性の研究

大久保 公裕 -----36

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----39

IV. 研究成果の刊行物・別刷

-----41

代替医療の実態と有効性の科学的評価

研究代表者 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究要旨

研究班で統一したアンケート用紙を作成して、アレルギー疾患に対する代替医療の実態調査と、有効性の評価を検討しやすいアレルギー性鼻炎患者を対象に継続して行った。

1. 代替医療の実態調査

- ①食物アレルギー患児での代替医療の受療率は19%で内容としては漢方薬(医師の処方によらない)、乳酸菌食品、プロポリスが上位を占め、年齢が上がるにつれ受療率は上昇していた。
- ②全国の成人アレルギー性鼻炎患者 7,401 名の代替医療受療率は19.3%で、スギ花粉症が少ない鹿児島では低値であった。また女性に受療率が高かった小児アレルギー性鼻炎患者 3,170 名の受療率は7.1%で鹿児島はやはり低値であった。
- ③代替医療に特に高額支出者では受療期間が1年以上の割合が60%を占め、効果を自覚している患者が50%を占めた。高額支出者での受療理由は、副作用が少ないと考えている、医師の治療に対する副作用の危惧、効果の少なさを挙げる患者が多いのが特徴で、アレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎のいずれも同様な結果だった。

2. 代替医療の有効性の科学的評価

- ①通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に甜茶の症状改善効果についてプラセボを対照とした二重盲検試験で検討したが、4週間の投与期間中甜茶摂取群で改善傾向は認めたものの、用いた投与量(400mg/日)ではプラセボ群と比較して有意差は明らかではなかった。
- ②マウスを用いた乳酸菌の検討でKW株は樹状細胞に抗原と共に投与することで、CCR7、PD-L2の発現亢進を誘導し、感作マウスの口腔粘膜下投与することで、感作マウスのIgEの主な産生部位である頸部リンパ節でのTh2サイトカインの選択的な抑制を示すことが認められた。このような抗アレルギー作用は抗PD-L2抗体の前処置により消失した。
- ③スギ花粉症患者を対象に、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法に対して、乳酸菌のKW株の口内錠がアジュバントとして有効かどうかについてプラセボ口内錠を対照に二重盲検試験で検討したところ、乳酸菌口内錠を併用した群に高い症状改善効果、Cry j 特異的Th2サイトカイン産生抑制効果が認められ、安全で有効なアジュバントとしての作用が期待された。
- ④海綿抽出物である α -ガラクトシルセラミドと抗原で刺激した樹状細胞を、口腔粘膜に投与することで、抗アレルギー作用がみられることが感作マウスの*in vivo*の検討で確認された。
- ⑤鼻閉改善のプラセボ効果を条件付けた被験者でfunctional-MRI(f-MRI)で脳賦活化を可視化することが可能であった。また、舌下免疫、乳酸菌摂取、甜茶摂取の臨床試験参加者に矢田部-ギルフォード性格調査を行い、プラセボ投与によって改善効果発現者の性格調査を行ったが、社会適応性、情緒安定性が高い症例が有意に高い結果であった。プラセボ効果は積極的に治療に参加し、有効な治療を期待している患者でみられると考えられ、患者満足度の高い治療の提供が求められていることを示すものであった。

研究分担者

河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 教授

黒野 祐一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 聴覚頭頸部疾患学 教授

藤枝 重治 福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授

大久保公裕	日本医科大学医学部 耳鼻咽喉科学 准教授
花澤 豊行	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授
堀口 茂俊	千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師
山本 正二	千葉大学医学部附属病院 放射線科 講師
研究協力者	
下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 准教授
中野 泰至	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 医員
松根 彰志	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 聴覚頭頸部疾患学 准教授
山田武千代	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
大澤 陽子	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
窪 誠太	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
後藤 譲	日本医科大学千葉北総病院 耳鼻咽喉科 講師
小澤 仁	小澤耳鼻咽喉科クリニック院長
武田 憲昭	徳島大学医学部 耳鼻咽喉科学 教授
荻野 敏	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻看護実践開発科 教授
茶藷 英明	千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教
久満美奈子	千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
米倉 修二	千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
藤村 孝志	千葉大学 特任研究員 (G-COE)
稲嶺 絢子	千葉大学 特任研究員 (G-COE)
佐々原 剛	千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

A.研究目的

増加するアレルギー疾患では様々な代替医療が用いられていると推定される。本研究では、日本の代替医療の実態解明から代替医療が持つ問題点を明らかにすると同時に、科学的評価から広く代替医療が持つ有用性についても検討を行い、新たな治療戦略としての可能性を示すことにある。本年度は、本研究班で作成したアンケート用紙を用いてこれまで行ってきた代替医療の実態調査を継続する。昨年度までの2万人を対象とした検討では、代替医療の内容は多彩なものがあり、一般医療機関を受診する患者の代替医療の受療率は10～30%で、疾患の種類や地域によっても違いがあるが、

その効果は一般的には低く、多くがプラセボ効果と考えられること、また、代替医療の受療の理由として、安全で安価という回答が多かったが、10万円を超える負担者も10%以上おり、必ずしも安価と言えないこと、医療機関を受診していない患者では代替医療の受療率は高いことなどが示された。本年度はこれまで検討数が少なかった食物アレルギー患者も含めて調査を進め、また、アレルギー性鼻炎患者については近畿、四国地区での調査を加えて全国的レベルで行い、我が国の代替医療の実態をより詳細に明らかにする。

一方、代替医療の科学的評価を投与、評価が行いやすいアレルギー性鼻炎患者を対象に行う。これまでの調査で、代替医療としてアレルギー性鼻炎で最も広く用いられている甜茶についてその有効性をプラセボ対照の二重盲検試験から検証する。一方、昨年度の検討で乳酸菌の通常の経口摂取ではなく、口腔粘膜への直接の投与が有効に抗アレルギー作用を誘導する可能性を示したが、詳細なメカニズムの解析と実際にスギ花粉症治療での有効性をプラセボ対象ランダム化試験により検討する。さらに、乳酸菌口内投与がスギ花粉エキシによる舌下免疫療法でのアジュバントとなる可能性も検討する。また、昨年度NKT細胞の活性化能を有する海綿抽出糖脂質が抗アレルギー反応を誘導することを確認したが、この口腔粘膜投与の有効性について詳細な解析を行い臨床への展開を図る。他方、アレルギー性鼻炎の治療においては高いプラセボ効果がみられることが知られている。代替医療の多くもプラセボ効果と考えられるが、プラセボ効果の発現メカニズムについての解析を進める。

B.研究方法

(1) 研究班にて作成した代替医療調査用のアンケート用紙を用いて医療機関受診者、学校検診、市民講座受講者などを対象に実態調査を継続した。全国食物アレルギー患者696名も対象に含め、またアレルギー性鼻炎患者に対しては、近畿(大阪)、四国(徳島)地区も本年度調査を進めた。

(2) 代替医療に高額を支出している患者について、その背景を調査した。

(3) 乳酸菌の口腔粘膜投与にみられる抗アレルギー作用についてマウスを用いた動物実験から詳細な検討を行った。

(4) 乳酸菌の口腔粘膜投与がスギ花粉症に及ぼす影響、および乳酸菌がスギ花粉エキシを用いた舌下免疫療法のアジュバントとして機能するかどうかを、同意を得たスギ花粉症患者300名を対象に多施設共同で、乳酸菌口内錠を用いてプラセボ口内錠を対照に中央登録に

よる二重盲検試験から検討した。スギ花粉症患者を4群に分けて①スギ花粉エキスを舌下免疫療法+乳酸菌口内錠投与②スギ花粉エキスを舌下免疫療法+乳酸菌プラセボ口内錠投与③スギ花粉エキスをプラセボ舌下免疫療法+乳酸菌口内錠投与④スギ花粉エキスをプラセボ舌下免疫療法+乳酸菌プラセボ口内錠投与を2008年12月より連日投与により、2009年4月30日まで行った。

(5) アレルギー性鼻炎で最も広く用いられている甜茶について、通年性アレルギー性鼻炎患者100名を対象に甜茶カプセル(400mg/3cap/日)を用いて、プラセボカプセルを対照に1週間のwash out後、4週間連日投与を行い有用性を検討した。

(6) 海綿の抽出糖脂質(α -ガラクトシルセラミド)でパルスした樹状細胞の口腔粘膜投与の有効性をアレルギー性鼻炎モデルマウスを用いて検討した。

(7) アレルギー性鼻炎の治療で高い割合でみられるプラセボ効果について、甜茶、乳酸菌、舌下免疫療法に参加した患者247人に同意を得て矢田部-ギルフォード性格検査を行った。

(8) 鼻閉の改善に関してプラセボ効果を視覚的に評価可能となるモデルの作成をf-MRIを用いて行った。

(9) 甜茶試験参加者から採血後直ちにリンパ球を分離しダニ抗原(Der f1)にて刺激し、IL-5、IL-13産生を確認した。Hydrocortisoneを添加することでサイトカイン産生に及ぼす影響を検討し、プラセボ群で効果を認めた症例と認めなかった症例でステロイドに対する反応性を比較し、プラセボ効果とステロイド反応性の関連を検討した。

(10) In vitro でヒノキチオール、細菌製剤の末梢血単核球、あるいはB細胞刺激によるT細胞からのサイトカイン産生への影響を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、アンケート調査対象患者、矢田部-ギルフォード性格調査参加者、検診対象者には十分な説明を行い了解を得て行われた。小児では保護者から了解を得て行われた。乳酸菌、甜茶などの臨床で試験の実施にあたっては、厚生労働省の臨床研究に関する指針を遵守して、学内倫理委員会の許可を得た後に十分な説明をして、文書による同意を得た患者を対象に実施した。患者には不参加でも不利益は全く受けないこと、同意後も撤回は可能であることを説明した。使用した乳酸菌は購入した。甜茶は企業から提供を受けたが、他には一切の研究資金や人的援助は受けず、研究の独立性を保った。スギ花粉エキスについては非常に高額になるため、公正取引委員会へ申請し、許可が得られた後に製造企業より提供を受けた。

C. 研究結果

(1) 食物アレルギー患児での代替医療の受療率は19%で、内容としては漢方薬(医師からの処方ではない)、乳酸菌、プロポリス、ハーブ茶、ホメオパシーが上位を占め、年齢が上がるにつれ上昇したが、1歳未満の乳児でも6%で使用されていた。大阪、徳島地区も含めた全国の成人アレルギー性鼻炎患者7,401名の代替医療受療率は19.3%で、大阪24%、徳島19%、同世代間の比較では女性に受療率が高く、スギ花粉症が少ない鹿児島では6.4%と低値であった。小児アレルギー性鼻炎患者3,170名の代替医療受療率は7.1%で、大阪は10%、徳島は13%、鹿児島はやはり4.3%と低値であった。中高校生の代替医療の受療率、内容は小学生と比べ大きな違いは見られなかった。

(2) アレルギー性鼻炎患者で10万円以上費やした患者は38名、1万円以上は242名で、代替医療の内容はそれ以下の患者と差はなかったが、代替医療の受療期間は1年以上がそれぞれ83%、59%と長く、効果を自覚している患者が50%を占めた。代替医療の受療理由は全体では副作用が少ない(36%)、医師にかかるのが面倒、安いのが上位を占めるが、高額支出者での受療理由は副作用が少ないことを挙げる患者が増加し(46%)、医師の治療の副作用、医師の治療効果が少ないことを挙げる患者が多いのが特徴であった。アトピー性皮膚炎、喘息でも同じ傾向が認められた。

(3) 乳酸菌の投与にてマウス骨髄細胞由来の樹状細胞はIL-12産生を増強すると同時にCCR7、PD-L1、PD-L2の発現亢進がみられた。卵白アルブミンを抗原として作成したアレルギー性鼻炎モデルマウスでのIgE産生部位として脾臓、骨髄に比較して頸部リンパ節が最も高いことがELISPOTで確認されたが、乳酸菌の口腔内投与、あるいは乳酸菌刺激樹状細胞の口腔粘膜下投与により、抗原誘発鼻症状の抑制、血中IgE値の低下、頸部リンパ節でのTh2サイトカインの選択的な産生低下が認められた。これらの抗アレルギー反応は抗PDL2抗体を用いた前処理により著明に減弱した。

(4) 千葉市スギ花粉症患者100名を対象に行った乳酸菌の有効性を検討する中央登録プラセボ対照二重盲検試験は、2008年12月8日より連日投与により、2008年4月30日まで行った。2009年の千葉市でのスギ、ヒノキ花粉飛散は5,500個/cm³と大量の飛散がみられたが、アレルギー日記による症状解析から乳酸菌口内錠投与の症状改善効果がプラセボに比較して認められた。スギ花粉エキスを舌下免疫療法へのアジュバント効果は症状

日記からは有意ではなかったが、花粉飛散ピーク時の QOL 調査からは花粉飛散前からの QOL 悪化度に関して有意な舌下免疫療法に対するアジュバント効果が確認された。福井では 80 名、岡山では 60 名、鹿児島では 40 名のスギ花粉症患者を対象に同様な試験が実施され、福井では千葉と同様な結果であった。鹿児島、岡山では花粉飛散が少ない影響もあったが、症状においては乳酸菌の改善効果は有意ではなかった。

(5) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に甜茶カプセル 400mg の 4 週間連日投与のプラセボ対照二重盲検試験では鼻症状に改善傾向がみられたものの、プラセボと比較し有意な変化は認められなかった。

(6) 卵白アルブミンを抗原として作成したアレルギー性鼻炎モデルマウスへの α -ガラクトシルパルス樹状細胞の口腔底粘膜投与は、卵白アルブミン抗原を同時にパルスすることで対照と比較して有意に抗原誘発鼻症状、血中 IgE 抗体値を抑制し、また血中 IFN- γ の上昇を認めた。

(7) 乳酸菌、甜茶、あるいはスギ花粉エキスを舌下免疫療法の有効性を検討した臨床試験において、プラセボ投与群でプラセボ投与を有効と判断された症例の矢田部-ギルフォード性格検査の結果をプラセボ効果を認めなかった群と比較すると、協調性が無い、劣等感、神経質といった尺度が有意に少なく、社会的非適応、情緒不安定といった因子が有意に少ない症例が多かった。

(8) 甜茶投与試験のプラセボ投与群でプラセボ効果のあった症例の末梢血リンパ球のダニ抗原 (Der f1) 刺激によるサイトカイン産生に及ぼすステロイド増加の抑制効果はプラセボ効果を認めなかった群と比較して有意差は明らかではなかった。

(9) ボランティア 8 名に臭素に血管収縮薬を添加した鼻噴霧液により、鼻噴霧液の爽快感を学習させ、このうち血管収縮薬を無添加にしても爽快感を得られるようになった 4 名について f-MRI による鼻噴霧 on-off にて情動認知領域 (基底核、中脳) に賦活化が認められた。一方、爽快感を得られなかった症例では f-MRI による変化は認められなかったことから、プラセボ効果を可視化することが可能であることが示された。

(10) ヒノキチオール、細菌製剤に Th2 サイトカイン産生抑制効果が確認され、T 細胞のシグナル伝達への影響が示唆された。

D. 考察

医療機関での治療患者、非治療患者も含む約 3 万人を対象としたこれまでの調査で、代替医療は成人アレ

ルギー疾患患者の 20~40%、小児患者の 10~20% で受療経験がみられ、①受療理由として副作用がなく安全、安価、医療受診が面倒を挙げることが多い②疾患による違いとしてヨーグルト、乳酸菌食品は全ての疾患、年齢層で多いが、アレルギー性鼻炎では甜茶、アトピー性皮膚炎では温泉療法が増える③成人と小児の違いでは成人が多く、小児では小学生から増加するが内容は差がない④地域差がみられ、疾患が少ない地域で少ない⑤病院による差があり、大学病院、アレルギー専門病院受診者で高いが、治療に満足している患者ではこれらの病院受診者でも低い⑥性差は同世代間での割合でみると女性が高い⑦患者の有効性の評価は多くは 30% 以下⑧副作用の自覚は少ない⑨約 20% が 10 万円以上支出しているが鼻炎患者で低く、アトピー性皮膚炎では高い⑩代替医療の情報入手先は家族・友人が多い⑪医師へ相談している患者は少なく、相談を受けた医師の多くは代替医療を否定していない⑫医療機関未治療者で代替医療受療が高い可能性⑬市民講座受講者やインターネット調査参加者では代替医療の受療率が高く、一般患者とは乖離がみられた。また⑭代替医療への高額支出者は治療期間が長く、代替医療に効果を認めている患者の割合が高く、受療理由として副作用が少ないと判断し、一方で医師の治療の副作用を心配、あるいは医師の治療効果が少ないと判断している割合が高い、ことが明らかになった。

一方、食品として用いられている乳酸菌は株によって免疫調整作用が異なり、IL-12 の産生が高い KW 株は intact な形でヒトあるいはマウス樹状細胞に取り込ませることで最も高い IL-12 産生がみられ、かつ、CCR7、PD-L2 の高い発現を示した。アレルギー性鼻炎モデルマウスの口腔粘膜投与により、IgE 産生の主要部位である頸部リンパ節に有効に作用して Th2 サイトカイン選択的に抑制して抗アレルギー作用を示し、これらの活性は乳酸菌を取り込んだ樹状細胞の PD-L2 の発現亢進を介していることが示された。スギ花粉症患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験においても乳酸菌口内錠の投与は症状改善効果、スギ花粉エキスを舌下免疫療法の QOL 改善を有意に亢進した。これら患者の末梢血リンパ球の解析から乳酸菌口内錠によりスギ花粉特異的 Th2 細胞クローンの花粉飛散によるサイズ増大を抑制していることが認められた。今後はより多数症例でのランダム化試験で効果を確認する必要がある。

アレルギー性鼻炎で最も広く用いられている甜茶の有効性を検討したプラセボ対照二重盲検試験では 4 週間の投与期間では有効性の確認はできなかった。肥満

細胞安定薬と同等の効果を期待して投与期間、解析症例数を設定したが、今後、甜茶の詳細な効果検討には投与期間の延長、検討症例数を増加させて行う必要がある。

NKT細胞を活性化することが知られ、すでに癌患者を対象とした臨床試験で安全性、有効性が確認されている α -ガラクトシルセラシドの口腔粘膜投与は、抗原と併用することで高い抗アレルギー作用を示すことが動物実験で明らかになった。舌下免疫療法に対する安全なアジュバントとしての効果が期待される。

アレルギー性鼻炎治療で認められる高いプラセボ効果の発現機序の解明は重要であるが、今回、プラセボ可視化のシステムを作成することが可能となり、今後の研究の手段としての活用が期待される。また、矢田部-ギルフォード性格検査からプラセボ効果を認める患者にはpositiveな性格を有する症例が多い可能性が示唆された。今後の研究の継続をエンカレッジするものであった。

E. 結論

アレルギー疾患に対する代替医療の実態を明らかにした。高額支出者の解析から代替医療の背景には標準治療に対する副作用の危惧、治療への不満足が挙げられた。代替医療の多くはプラセボ効果と考えられるが、その効果発現には患者の性格の関与も想定されるが、f-MRIを利用した可視化モデルは解析に有用性が期待される。乳酸菌や海綿抽出物は口腔粘膜投与によりヒトにおいても免疫調節作用が期待され、安全性が高いことから今後舌下免疫療法の有効なアジュバントとしての開発が期待される。

F. 健康危険情報

代替医療の効果や安全性については確認されていないものが多い。特に安全性については温泉入浴療法での皮疹の悪化がみられたが、その他重篤なものは明らかではなかった。但し、皮疹は自覚しやすいが、自覚にくい症状については不明なことが少なくはないと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Takashi Fujimura, Yoshitaka Okamoto. Antigen-Specific Immunotherapy against Allergic Rhinitis: The State of the Art. *Allergology International* 59: 21-31, 2010.
- ・Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu K, Chazono H, Kobayashi K, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T. Effects of daily intake of *Lactococcus Paracasei* strain

KW3110 on Japanese cedar pollinosis. *Allergy and Asthma Proceedings* 30:397-405, 2009.

- ・Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Horiguchi S, Chazono H, Hisamitsu M, Sakurai D, Hanazawa T, Okubo K. Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis: Quality of life effects of early intervention with Leukotriene receptor antagonists. *International Archives of Allergy and Immunology* 149:350-358, 2009.

- ・Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Minoru G, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in prevention of cedar pollinosis in a community setting. *Journal of Investigative Allergy and Clinical Immunology* 19:195-203, 2009.

- ・Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N. CD14 and IL4R gene polymorphisms modify the effect of day care attendance on serum IgE Levels. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123:1408-1411, 2009.

- ・Okamoto Y, Horiguchi S, Yonekura S, Yamamoto H, Hanazawa T. Present situation of cedar pollinosis in Japan and its immune responses. *Allergology International* 58:152-162, 2009.

- ・Sekigawa T, Tajima A, Hasegawa T, Hasegawa Y, Inoue H, Sano Y, Matsune S, Kurono Y, Inoue I. Gene-expression profiles in human nasal polyp tissues from aspirin intolerant asthma patients and identification of the genetic susceptibility. *Clin Exp Allergy* 39:972-981, 2009.

- ・Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Immunology* 158 (2): 164-173, 2009.

- ・Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makiyama S, Higaki T, Nishizaki K. PGE₂ suppresses staphylococcal enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly via an EP2-mediated pathway in nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123(4):868-874, 2009.

- ・Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M. Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc.* 30:84-94, 2009.

- ・Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic

rhinitis is effective and well tolerated. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:239-245,2009.

• Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Tsubaki S, Nagakura H, Kitajima S, Gotoh M, Okubo K. Validation study of the OHIO chamber in patients with Japanese Cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:141-149,2009.

• Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K. Bepotastine besilate OD tablets suppress nasal symptoms caused by Japanese cedar pollen exposure in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). *Expert Opin. Pharmacother.* 10: 523-9,2009.

• Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, Yamaji T, Kino K, Orii N, Taketomo N, Okubo K. Efficacy of Oral Administration of a Heat-Killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on Patients of Japanese Cedar Pollinosis with High Japanese-Cedar Pollen-Specific IgE. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 90144-1-7,2009.

• Yamanaka KI, Yuta A, Kakeda M, Sasaki R, Kitagawa H, Gabazza EC, Okubo K, Kurokawa I, Mizutani H. Induction of IL-10-producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis. *J Allergy Clin. Immunol.* 124:842-845,2009.

• Okubo K, Gotoh M. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergology International* 58: 167-171,2009.

• Kimura Y, Sugimoto C, Takabayashi T, Tanaka T, Kojima A, Narita N, Fujieda S: Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human nasal fibroblasts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 267:61-66, 2010.

• Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S: Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 151:255-261, 2009.

• Imoto Y, Enomoto H, Fujieda S, Okamoto M, Sakashita M, Suzuki D, Okada M, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Arinami T, Noguchi E. S2554X mutation in the filaggrin gene is associated with allergen sensitization in the Japanese population. *J Allergy Clin Immunol* 125(2):498-500,2010.

• Kawai T, Takeshita S, Imoto Y, Matsumoto Y, Sakashita M, Suzuki D, Shibasaki M, Tamari M, Hirota T, Arinami T, Fujieda S, Noguchi E. Associations between decay-accelerating factor polymorphisms and allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* 39(10):1508-14,2009.

• Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Yagi H, Sato M, Fujieda S. Lipopolysaccharides increase the amount of CXCR4, and modulate the morphology and invasive activity of oral cancer cells in a CXCL12-dependent manner. *Oral Oncol.* 45(11):968-73,2009.

• Yamada T, Lizhong S, Takahashi N, Kubo S, Narita N, Suzuki D, Takabayashi T, Kimura Y, Fujieda S: Poly(I:C) induces BLYS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase. *Cytokine.* 2010, in press

• Kimura Y, Sugimoto C, Takabayashi T, Tanaka T, Kojima A, Narita N, Fujieda S: Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human nasal fibroblasts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 267:61-66, 2010.

• Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S: Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 151:255-261, 2009.

• Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2009. 158 (2): 164-173.

• 岡本美孝. 副鼻腔炎. 呼吸 29(2):141-145,2010.

• 岡本美孝. アレルギー疾患に対する代替医療の実態と効果. 感染・炎症・免疫 39:163-165,2009.

• 岡本美孝. スギ花粉症に対する早期介入の試み. 耳鼻咽喉科展望 52:8-15,2009.

• 岡本美孝. スギ花粉症の現状と治療最前線. *Medical Science Digest* 35:9-10,2009.

• 岡本美孝. 上気道の粘膜:基礎から臨床へー鼻アレルギー・頭頸部癌の免疫治療への展開. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 81:887-896,2009.

• 岡本美孝, 勝治俊雄, 玉置淳. 喘息・アレルギー疾患の治療-早期介入の意義と実際. Q&A でわかるアレルギー疾患 5:122-139,2009.

• 堀口茂俊. データマイニングによるアレルギー性鼻炎の病態解明と新しい治療戦略. *臨床免疫・アレルギー科* 51(5):494-500,2009.

• 堀口茂俊. 乳酸菌の抗アレルギー作用. *臨床免疫・アレルギー科* 51(1):33-36,2009.

• 堀口茂俊. 花粉症の免疫治療の現状. *Medical Science Digest* 35(1):19-22,2009.

• 稲嶺絢子, 堀口茂俊, 米倉修二, 岡本美. 乳酸菌におけるスギ花粉舌下免疫療法に対するアジュバンドとし

ての効果検討. 耳鼻免疫アレルギー in press.

- ・米倉修二, 岡本美孝. スギ花粉症における LT 拮抗薬, アレルギーの臨床 29 (2) : 118-123, 2009.
- ・黒野祐一. 特集 耳鼻咽喉科と副腎皮質ステロイド-エビデンスを探る-副腎皮質ステロイド治療の臨床扁桃疾患. JOHNS 25 (7) : 1004-1006, 2009.
- ・黒野祐一. アレルギー性鼻炎-第 6 版改訂のポイント- アレルギー 58; 1484-1489, 2009.
- ・黒野祐一. 鼻・副鼻腔のアレルギー疾患と治療薬の使用法. ENTONI 104; 6-11, 2009.
- ・黒野祐一. 鼻アレルギー診療ガイドライン改訂に臨んで. 鼻閉用薬剤の使用法. Prog.Med. 29; 311-314, 2009.
- ・松根彰志. アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎の関連について. JOHNS 25; 451-453, 2009.
- ・宮之原郁代 松根彰志, 大堀純一郎, 黒野祐一. スギ花粉症に対するプラニルカスト初期療法の有用性. 耳鼻と臨床 55; 31-39, 2009.
- ・岡野光博. 好酸球性炎症におけるエンテロトキシンの作用と PGE_2 による制御. 日鼻誌 48 (1) : 15-17, 2009.
- ・岡野光博. 花粉症に対する免疫療法の限界と未来. 臨床免疫・アレルギー科 52 (2) ; (in press) 2009.
- ・岡野光博: スギ花粉症に対する皮下免疫療法の作用メカニズム - 共抑制分子 B T L A の関与-. 耳鼻免疫アレルギー 27 (3) : 243-248, 2009.
- ・塩原哲夫, 下条直樹, 岡本美孝. アレルギーの代替医療 アレルギー疾患に対する代替医療. Q&A でわかるアレルギー疾患 4 (4) ; 363-378, 2008.
- ・岡本美孝, 大久保公裕, 河野陽一. アレルギー性鼻炎における代替医療. 鼻アレルギーフロンティア 8 (2) ; 7-16, 2008.
- ・藤枝重治, 坂下雅文. アレルギー性鼻炎. 小児科 50 (7) : 994-1001, 2009.
- ・山田 武千代, 窪 誠太, 藤枝 重治: B 細胞からみた免疫寛容と花粉症治療へのアプローチ. 日鼻誌 48: 22-24, 2009.
- ・山田武千代, 窪誠太, 藤枝重治: ヒト B 細胞抗原受容体と IL-4 誘導クラススイッチ. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 27: 169-170, 2009.
- ・山本英之, 藤枝重治: スギ花粉症患者の睡眠障害と QOL, スギ花粉症患者における第 2 世代抗ヒスタミン薬の鼻閉に対する効果. アレルギーの臨床 393: 38-43, 2009
- ・岡野光博: 花粉症. ガイドライン外来診療. 2009. 364-372. (日経メディカル開発).
- ・岡野光博: 好酸球性炎症におけるエンテロトキシンの

作用と PGE_2 による制御. 日鼻誌. 2009. 48 (1) : 15-17.

- ・松本亮典, 小川晃弘, 牧野琢丸, 岡野光博: 耳鼻咽喉科で経験した食物依存性運動誘発アナフィラキシー F D E I A 症例の検討. アレルギー. 2009. 58 (5) : 548-553.
- ・岡野光博: アレルギー性鼻炎における T 細胞, 肥満細胞, 好酸球の役割について教えてください. JOHNS. 2009. 25 (3) : 287-291.
- ・岡野光博: プロスタグランジン D_2 代謝からみたアレルギー性鼻炎の病態と治療戦略. 臨床免疫・アレルギー科. 2009. 51 (5) : 487-493.
- ・岡野光博: 抗ヒスタミン薬. MB ENT. 2009. . 104: 40-48.
- ・岡野光博: アレルギー性上気道炎症(アレルギー性鼻炎)の病態機序. アレルギーの臨床. 2009. 29 (1) : 24-29.
- ・岡野光博: 発症のメカニズムと鼻炎におけるアレルギー性鼻炎の位置づけ. アレルギーの臨床. 2009. 29 (4) : 297-301.
- ・野宮理恵, 岡野光博, 藤原田鶴子, 西崎和則: マウススギ花粉症モデルにおける CRTH2 の役割. 岡山医学会雑誌. 2009, 121 (2) : 85-90.
- ・岡野光博: スギ花粉症に対する皮下免疫療法の作用メカニズム - 共抑制分子 B T L A の関与-. 耳鼻免疫アレルギー. 2009. 27 (3) : 243-248.
- ・岡野光博. アレルギー性鼻炎 (花粉症) の QOL 障害と治療による改善〜免疫療法〜. アレルギー・免疫. 2009. 16 (12) : 97-105.

2. 学会発表

- ・Okamoto Y. Early intervention of allergic rhinitis 招待講演 Korean Rhinologic Society Meeting, Daejeon, 2010 年 3 月. Korea.
- ・岡本美孝. アレルギー性鼻炎から見た one airway, one disease 教育セミナー, 日本アレルギー学会春季大会, 2009 年 6 月. 岐阜.
- ・岡本美孝. アレルギー性疾患の予防はどこまで可能か-アレルギー性鼻炎 シンポジウム, 日本アレルギー学会秋季大会, 2009 年 10 月, 秋田.
- ・Okamoto Y. Environmental factors: What has contributed to an increase of allergic rhinitis? Symposium. 日本アレルギー学会秋季大会. 2009 年 10 月. 秋田.
- ・岡本美孝. 他科との境界領域-アレルギー性鼻炎. パネルディスカッション. 日本耳鼻咽喉科学会総会. 2009 年 5

月、東京。

・稲嶺絢子, 堀口茂俊, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎モデルマウスに対する α -GalCer-pulsed DC 細胞投与の検討. 第22回気道病態研究会. 2010年2月. 東京.

・植草康浩, 稲嶺絢子, 堀口茂俊, 岡本美孝, 他. アレルギー性鼻炎モデルマウスに対する α -GalCer-pulsed DC 細胞投与の検討. 第59回秋季アレルギー学会. 2009年11月. 秋田.

・稲嶺絢子, 米倉修二, 堀口茂俊, 岡本美孝. *Lactobacillus paracasei* KW3110 株の舌下投与におけるアレルギー性鼻炎抑制効果検討. 第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2010年2月. 福井.

・稲嶺絢子, 大川翼, 堀口茂俊, 米倉修二, 植草康浩, 中山俊憲, 岡本美孝. *Lactobacillus paracasei* KW3110 刺激により活性化された樹状細胞はアレルギー性鼻炎炎症を抑制する. 第59回秋季アレルギー学会. 2009年11月. 秋田.

・稲嶺絢子, 米倉修二, 堀口茂俊, 岡本美孝. 乳酸菌刺激における樹状細胞活性化経路の解明. 第58回秋季アレルギー学会. 2009年11月. 東京.

・稲嶺絢子, 米倉修二, 堀口茂俊, 岡本美孝. 乳酸菌刺激における樹状細胞活性化経路の解明. 第58回秋季アレルギー学会 ミニシンポジウム. 2009年11月. 東京.

・大川翼, 稲嶺絢子, 岩佐拓幸, 黒崎元良, 堀口茂俊, 中山俊憲, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける乳酸菌の抗アレルギー効果の検討. 第58回秋季アレルギー学会. ミニシンポジウム. 2009年11月. 東京.

・米倉修二, 櫻井大樹, 稲嶺絢子, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝. スギ花粉症患者に対する乳酸菌摂取の臨床的検討. 第48回日本鼻科学会学術講演会. 2009年10月3日. 島根.

・岡野光博, 檜垣貴哉, 牧原靖一郎, 野宮理恵, 春名威範, 西崎和則. スギ花粉症患者のヒノキ抗原に対する末梢血単核細胞応答-ヒノキ感作の影響-. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009年6月5日. 岐阜.

・岡野光博, 檜垣貴哉, 假谷 伸, 牧原靖一郎, 西崎和則. 好酸球性副鼻腔炎症におけるエンテロトキシンの作用メカニズムの解析とPGE₂製剤による制御. 第48回日本鼻科学会. 2009年10月3日. 松江.

・岡野光博, 檜垣貴哉, 牧原靖一郎, 春名威範, 西崎和則. 慢性副鼻腔炎におけるPGE₂による好酸球性炎症の制御. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009年10月30日. 秋田.

・岡野光博. 春季花粉症の病態と治療におけるヒノキ

花粉のインパクト. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009年10月30日. 秋田.

・中野泰至, 下条直樹, 岡本美孝, 河野陽一. 一般小児および食物アレルギー児におけるアレルギーに対する代替医療の利用に関する調査. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009年6月5日. 岐阜.

・中野泰至, 下条直樹, 岡本美孝, 河野陽一. 食物アレルギー児における代替医療の利用に関する調査. 第9食物アレルギー研究会. 2009年2月14日. 東京.

・中野泰至, 下条直樹, 岡本美孝, 河野陽一, 高橋豊, 海老澤元宏, 栗原和幸, 星岡明, 山口公一, 伊藤浩明, 藤澤隆夫, 亀田誠, 末廣豊, 池田政憲, 小倉英郎, 柴田瑠美子, 鈴木修一. 食物アレルギー児における代替医療の利用に関する調査 第2報. 第10回食物アレルギー研究会. 平成22年2月13日. 東京.

・牧瀬高穂, 松根彰志, 原田みずえ, 田中紀充, 宮之原郁代, 岡本美孝, 黒野祐一. スギ花粉症に対する代替医療による鼻粘膜ヒスタミン受容体発現への影響に関する検討. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2009年10月29-31日. 秋田.

・松根彰志. アレルギー性鼻炎・花粉症に対する代替医療の位置づけ. 第18回鹿児島アレルギー懇話会. 平成22年2月4日. 鹿児島市.

・牧瀬高穂, 大堀純一郎, 宮之原郁代, 松根彰志, 黒野祐一. スギ花粉症治療としての舌下免疫療法とヒスタミン受容体発現に及ぼす影響. 第22回気道病態研究会. 平成22年2月27日. 東京都.

・Yamamoto H, Fujieda S, Yamada T, Yamamoto T, Kimura Y, Sunaga H, Osawa Y, Okamoto M, Kubo S, Oh M, Susuki D, Ohgi K, Kojima A: Clinical efficacy and QOL assessment of olopatadine hydrochloride in the Japanese cedar pollinosis (JCP) treatment. XIX World Congress of Oto-rhino-laryngology, São Paulo 2009.6

・山田武千代, 窪誠太, 藤枝重治. ヒトB細胞抗原受容体とIL-4誘導クラススイッチ. 第27回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2009.2

・窪 誠太, 山田武千代, 高橋 昇, 大澤陽子, 藤枝重治. CpGによるヒトB細胞からのPD-L1とIL-10の発現について. 第27回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2009.2

・山田武千代. アレルギー性鼻炎に対する新しい治療への展望. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009.6

・窪 誠太, 山田武千代, 高橋 昇, 大澤陽子, 藤枝重治. TLRを介したCpGモチーフのアレルギー抑制効果

の基礎的検討 TLR9 を中心に. 第 48 回日本鼻科学会.
2009. 10

・ Takechiyo Yamada, Seita Kubo, Hideyuki Yamamoto,
Masafumi Sakashita, Dai Susuki, Shigeharu Fujieda: The
Effect of Self-IgG on Basophil-function in Japanese Cedar
Pollinosis. 第 48 回日本鼻科学会 2009.10

・ 山田 武千代、窪 誠太、山本英之、木村有一、齋藤
寛、藤枝 重治. 喉頭粘膜由来線維芽細胞による TSLP
(thymic stromal lymphopoietin) 産生. 第 59 回日本ア
レルギー学会秋季学術大会. 2009. 10

・ 藤枝重治. アレルギー疾患の最新治療 鼻アレルギー
一. 第 23 回日本耳鼻咽喉科専門医講習会. 2009. 11

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

・乳酸菌および抗原物質を含み口腔内に投与されることを
特長とする抗アレルギー剤(2009-198957 号)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

特許取得の特許は、特許庁のデータベースで検索可能な特許情報として公開されています。

代替医療の実態調査と海綿抽出物の抗アレルギー作用の検討

研究分担者	岡本 美孝	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授
研究協力者	米倉 修二	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
	稲嶺 絢子	千葉大学特任研究員(G-COE)
	植草 康浩	千葉大学大学院医学薬学府 大学院生
	荻野 敏	大阪大学大学院医学系研究科 保健学科 教授
	武田 憲昭	徳島大学医学部耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

国内のアレルギー疾患に対する代替医療の実態を明らかにするため本年度は大阪、徳島地区でのアレルギー性鼻炎による医療機関受診患者の検討を行ったが、成人 20%、小児 10%前後の代替医療受診率で、代替医療の内容も他地域と差がなく、甜茶やヨーグルトを含む乳酸菌食品が多かった。また、これまでの調査で代替医療に高額な費用を支出しているアレルギー性鼻炎、喘息、あるいはアトピー性皮膚炎患者について検討したところ、代替医療の内容については非高額支出者と差はないが、より長期間使用し、代替医療の効果に対する評価も高かった。受療理由として代替医療の副作用が少ないこと、医療機関での治療に対する副作用の心配や効果に疑問を有することを挙げる割合が高額支出者でより高くみられた。

一方、海綿由来の抽出物であるガラクトシルセラミドの抗アレルギー作用について感作マウスを用いて検討したところ、樹状細胞に抗原と同時にガラクトシルセラミドでパルスした樹状細胞の口腔粘膜投与により高い抗アレルギー作用が認められ、舌下免疫療法へのアジュバント効果が期待された。

A.研究目的

医療機関での受診者のみならず、非受診者も含めて日本国民のアレルギー疾患に対する代替医療の実態を明らかにする。

また、沖縄産海綿から抽出される α -ガラクトシルセラミドはNKT細胞を活性化させることが知られている。NKT細胞を有効に活性化されることでのアレルギー疾患治療の可能性を検討する。

B.研究方法

1. 本年度はこれまで実施されていなかった近畿(大阪)、四国(徳島)地区での医療機関受診者を対象とした検討も含めて、小児アレルギー疾患、学校検診などでの検討を進めた。これまで3年間で約30,000人のアンケート調査をまとめ、特に高額な費用を支出している患者の背景について検討を行った。

2. 卵白アルブミンを抗原として腹腔内感作と点鼻感作により実験的アレルギー性鼻炎モデルマウスを作成した。マウス骨髄由来の樹状細胞を乳酸菌で刺

激した後に、マウスの口腔底粘膜に投与した。抗原点鼻誘発後の鼻症状、血中、頸部リンパ節の免疫学的パラメーターについて検討を行った。

(倫理面への配慮)

代替医療の実態調査にあたっては、参加者に十分な説明を行い、同意を得て行われた。実態調査の内容や実施法については学内倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。動物実験にあたっては、実験動物に対して動物愛護の面からの配慮を最大限払って行い、学内の実験動物実施規定を遵守し、委員会の許可を得て行われた。

C.研究結果

1. 成人アレルギー性鼻炎患者を対象とした検討から、大阪では24%、徳島では19%の代替医療受療率で、内容も甜茶、ヨーグルトを含む乳酸菌食品、ミントガムが多く、他の地域と大きな変動は認められなかった。小児アレルギー性鼻炎患者の代替医療受療率は大阪10%、徳島13%で、やはりヨーグルト、

乳酸菌食品、甜茶が多く、他地域と差はみられなかった。アレルギー性鼻炎で10万円以上の費用を代替医療に使用した患者は全体と比較して、代替医療の内容に変化はなかったが、長期間使用し、有効性も50%以上の患者が実感していて高い割合がみられた。代替医療の受療理由として副作用が少ない、医師の治療の副作用が心配、医師からの治療効果が少ないことを挙げる患者が多くみられたのが特徴であった。アトピー性皮膚炎、喘息においての高額支出者でも同様であった。

2. 海綿抽出物 (α -ガラクトシルセラミド) でパルスした樹状細胞を口腔粘膜下に投与することで、アレルギー性鼻炎モデルマウスの抗原誘発後の鼻症状の変化を検討した。 α -ガラクトシルセラミド単独パルス樹状細胞では有意な改善は明らかではなかったが、抗原を同時にパルスした樹状細胞投与により、有意な鼻症状の改善がみられた。また、血中の IgE 産生の低下、血中 IFN- γ の増加、頸部リンパ節での Th2 サイトカイン産生抑制が認められた。

D. 考察

アレルギー性疾患に対する代替医療の実態調査を継続し、アレルギー性鼻炎についてはほぼ全国各地域で検討を行うことが可能であった。代替医療の受療率は疾患頻度により影響を受けるが、内容については地域差は少ない。代替医療に高額に支出している患者ではアレルギー性鼻炎、喘息、アレルギー性皮膚炎いずれにおいても代替医療の効果評価が高く、代替医療の受療理由も標準医療に対する副作用の不安、効果不満足を挙げることが多く、問題点が明らかになった。

一方、NKT 細胞を活性化させる α -ガラクトシルセラミドの口腔粘膜下投与は抗原と同時に投与することで抗アレルギー作用を有効に発現することが可能であることから、今後舌下免疫療法へのアジュバントとして期待出来るものと考えられた。

E. 結論

代替医療の実態調査から患者の標準治療の副作用の不安、効果への不満足が特に強くあり、対応が必要であること、 α -ガラクトシルセラミドの舌下免疫療法へのアジュバント効果が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

・岡本美孝. 副鼻腔炎. 呼吸 29(2):141-145.2010.

・岡本美孝. アレルギー疾患に対する代替医療の実態と効果. 感染・炎症・免疫 39:163-165,2009.

・岡本美孝. スギ花粉症に対する早期介入の試み. 耳鼻咽喉科展望 52:8-15,2009.

2. 学会発表

・Okamoto Y. Early intervention of allergic rhinitis 招待講演 Korean Rhinologic Society Meeting, Daejeon, 2010 年 3 月. Korea.

・稲嶺絢子, 堀口茂俊, 岡本美孝. アレルギー性鼻炎モデルマウスに対する α -GalCer-pulsed DC 細胞投与の検討. 第 22 回気道病態研究会. 2010 年 2 月. 東京.

・植草康浩, 稲嶺絢子, 堀口茂俊, 岡本美孝, 他. アレルギー性鼻炎モデルマウスに対する α -GalCer-pulsed DC 細胞投与の検討. 第 59 回秋季アレルギー学会. 2009 年 11 月. 秋田.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

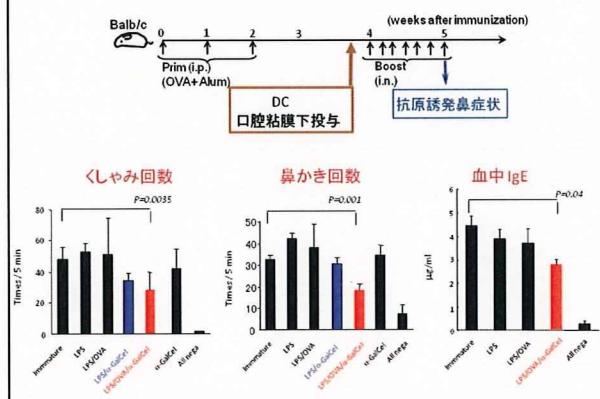
【成人アレルギー性鼻炎;地域別代替医療受療率】

地域	アンケート総数	代替医療を行った人数	代替医療を行った割合
秋田	1088名	164名	15. 1%
千葉・東京	867名	241名	27. 8%
山梨	667名	198名	29. 7%
福井	471名	133名	28. 2%
三重	1051名	219名	20. 8%
大阪	224名	54名	24. 1%
徳島	552名	106名	19. 2%
岡山	439名	182名	41. 5%
鹿児島	2042名	130名	6. 4%

【小児アレルギー性鼻炎;地域別代替医療受療率】

地域	アンケート総数	代替医療を行った人数	代替医療を行った割合
北海道	1087名	29名	2. 7%
秋田	257名	18名	7. 0%
千葉・東京	44名	9名	20. 5%
山梨	236名	45名	19. 1%
福井	25名	4名	16. 0%
三重	281名	33名	11. 7%
大阪	100名	10名	10. 0%
徳島	167名	21名	12. 6%
岡山	91名	18名	19. 8%
鹿児島	882名	38名	4. 3%

ガラクトシルセラミドと抗原刺激樹状細胞の鼻アレルギーマウスへの投与



甜茶の通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性の検討ならびにプラセボ効果に対する患者性格検査

研究分担者 花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授

研究協力者 米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

山崎 一樹 千葉大学大学院医学薬学府 大学院生

研究要旨

アレルギー性鼻炎に対して最も多く用いられている甜茶の有効性を明らかにするために、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照に用いた二重盲検試験を実施した。1 週間の wash out 後に 4 週間の投与を行い、wash out 期間の症状に対する改善効果について検討した。千葉大では甜茶投与群 35 名、プラセボ群 29 名が参加したが、甜茶投与群で症状スコア、症状薬物スコアに低下傾向を認めたものの有意差には至らなかった。

代替医療とも深く関係するプラセボ効果について甜茶試験はじめ、舌下免疫療法の臨床試験に参加している患者に矢田部-ギルフォード性格検査を行い、試験終了後キーオープンでプラセボ群の中で効果を認めた症例と認めなかった症例を比較したところ、プラセボ効果を認めた症例の方で有意に協調性が無い、神経質、劣等感といった尺度を有する割合が低く、社会適応、情緒安定因子が高く認められた。

A.研究目的

これまでの代替医療に関するアンケート調査から、アレルギー性鼻炎患者では甜茶が最も広く使用されていた。甜茶の有効性を明らかにするため、評価を行いやすい一定の安定した症状を示す通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に検討を行う。また、多くの代替医療に対して受療した患者の約 30%前後が有効性を認めている。アレルギー性鼻炎治療薬の開発試験におけるプラセボの有効率も 30%前後と報告されていることから、アレルギー性鼻炎では比較的高いプラセボ効果がみられる。このプラセボ効果の特徴を明らかにするため、今回患者の矢田部-ギルフォード (Y-G) 性格検査を行う。

B.研究方法

(1) ダニに対する特異的 IgE 抗体が陽性でかつ通年性アレルギー性鼻炎症状を有する患者を対象に、プラセボ対照二重盲検試験を行った。1 週間の wash out 後に甜茶群は甜茶抽出物 400mg を含む 3 カプセルを連日 4 週間服用した。プラセボ群は外観が見分けのつかない甜茶が含まれないカプセルを同様に服用した。救済薬として症状が強い時に抗ヒスタミン薬(フェキソフェナジン)を投与した。

(2) 甜茶試験に参加した患者、ならびに本年 4 月

まで行った舌下免疫療法、乳酸菌口内錠投与の臨床試験に参加したスギ花粉症患者に同意を得た後、Y-G 性格検査を行った。

(倫理面への配慮)

検討にあたってはアンケート調査対象者には十分な説明をし、了解を得て文書による同意を得て行われた。甜茶の臨床試験にあたっても十分説明をして文書による同意を得られた患者のみ実施した。いずれも学内倫理委員会の許可を得て行われた。甜茶は企業より提供を受けたが、その他一切金銭的な授与はなく、独立性を保って行われた。

C.研究結果

(1) 甜茶投与群 (35 名) とプラセボ投与群 (29 名) とで、年齢、罹病期間、IgE 値、重症度などの背景に差はなかった。アレルギー日記からの鼻症状を比較すると、甜茶投与群ではプラセボ投与群に比較して症状スコアが低い傾向があったが、有意差は認められなかった。試験食品投与前後の JRQLQ 調査ではイライラ感などについて甜茶群で 0.5 以上の改善がみられた項目があったが、他の多くの項目で差は認められなかった。

(2) 甜茶試験でのプラセボ投与群 29 名中、効果があったとした 7 症例と効果を認めなかった 22 症例と

の比較、ならびに平成20年12月～平成21年4月まで実施したスギ花粉症患者を対象にした乳酸菌・舌下免疫治療試験でプラセボ投与でありながらで効果を認めた5症例（本格飛散期でベースラインより2点未満の悪化）と効果が少なかった5症例（ベースラインより6点以上の悪化）の比較、平成18年12月から平成20年4月まで実施したスギ花粉症患者対象の舌下免疫療法の臨床試験のプラセボ群のうち、効果のあった3症例と効果が少なかった4症例について総合的に検討すると、いずれもプラセボ効果ありの症例では積極型が多く、尺度の比較では協調性がない、神経質、劣等感といった尺度の割合が有意に低く、因子では情緒安定因子、社会適応因子がプラセボ効果を自覚しなかった群と比較して有意に高いといった差が認められた。

D. 考察

甜茶の4週間投与は安全であったが、通年性アレルギー性鼻炎に対する症状改善効果は明らかではなかった。QOL改善効果も有意な改善は不明であった。ただ、プラセボ群に比較して症状スコアが低値な傾向が全体として示されたことから、投与期間を長くすること、症例数を増加させることで意義がみられる可能性があるが、今回の症例数設定の際に参考にした肥満細胞安定薬と比較して、同等、あるいはこれを上回る効果はないことが示唆された。

プラセボ効果を生じやすい患者の傾向として、むしろ積極型が多く、情緒安定因子、社会適応因子もより高い患者にみられ、臨床試験に積極的に参加し、有効な治療の開発を期待する患者とも考えられ、より患者満足度の高い治療の提供の必要性を示す結果とも考えられた。今後のより詳細な検討が必要である。

E. 結論

甜茶の通年性アレルギー性鼻炎の症状改善効果は4週間では明らかではなかった。検討症例数、投与期間の延長が必要である。プラセボ効果を生じやすい患者性格がある可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

・米倉修二, 岡本美孝, プロバイオティクスと花粉症, アレルギー・免疫 16(2):197-205, 2009.

2. 学会発表

・岡本美孝, アレルギー疾患の予防はどこまで可能かーアレルギー性鼻炎 シンポジウム, 日本アレルギー学会秋季大会, 2009年10月, 秋田.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

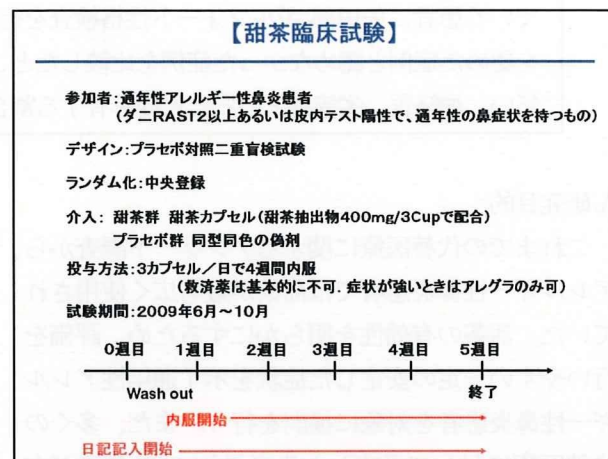
なし

2. 実用新案登録

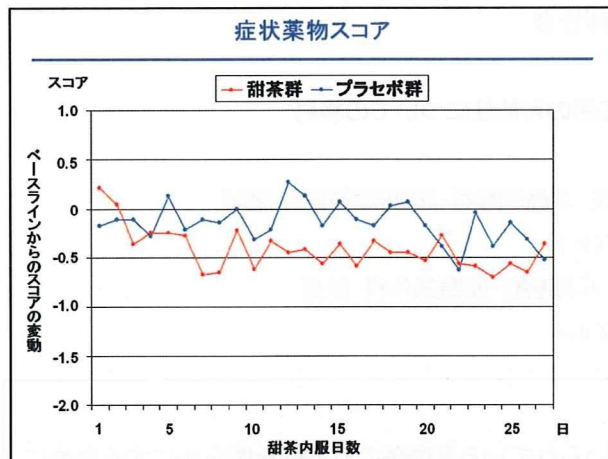
なし

3. その他

なし



【解析対象】		
	プラセボ群	甜茶群
人数(人)	29	35
年齢±S.D.(歳)	30.0±8.3	31.9±11.6
性別: 女性(%)	15(51.7)	22(62.9)
総IgE±S.E.(IU/ml)	436.4±116.3	371.5±79.4
ダニs-IgE±S.E.(UA/ml)	32.8±6.7	31.6±5.1



結果として、本試験で、甜茶群はプラセボ群と比較して、症状薬物スコアが有意に低下した。これは、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。この結果は、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。

(甜茶の効果)

甜茶は、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させた。これは、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。この結果は、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。

甜茶の効果

甜茶は、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させた。これは、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。この結果は、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。

甜茶は、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させた。これは、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。この結果は、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。

甜茶の効果

甜茶は、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させた。これは、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。この結果は、甜茶が、プラセボよりも、症状薬物スコアを有意に低下させたことを示している。

乳酸菌の免疫調節作用と臨床応用の可能性についての検討

研究分担者 堀口 茂俊 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師

研究協力者 稲嶺 絢子 千葉大学特任研究員(G-COE)

米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

藤村 孝志 千葉大学特任研究員(G-COE)

研究要旨

アレルギー疾患に対して代替医療として広く用いられている乳酸菌の有効性を明らかにするために様々な検討を行った。マウス骨髄由来樹状細胞(DC)を用いた *in vitro* の検討では、乳酸菌刺激によりCCR7、PL-L2の発現亢進がみられた。感作マウスを用いた *in vitro* の検討から乳酸菌と抗原で刺激した樹状細胞の口腔粘膜への投与により、IgE抗体の主要な産生部位である頸部リンパ節で選択的なTh2サイトカインの産生抑制、IgE産生抑制、さらに抗原誘発による鼻症状の改善効果がみられた。これらの抗アレルギー作用はPD-L2に対する中和抗体の前処理により消失した。

スギ花粉症患者を対象に、乳酸菌口内錠の有用性についてプラセボを対照に用いた二重盲検試験を行い、乳酸菌の口内錠投与がスギ花粉エキスの舌下免疫療法の有用なアジュバントになる可能性が示唆され、今後の臨床への展開が期待される結果であった。

A.研究目的

乳酸菌は代表的な機能食品として様々な生物活性が期待されているが、過去の臨床検討では一定した有効性は得られていない。昨年度までの当研究班での検討で、乳酸菌株により樹状細胞の成熟化に大きな違いがみられること、乳酸菌の摂取は消化液による代謝や吸収の過程が不明で臨床的意義を明らかにすることは困難であるが、他方、口内への投与により直接口腔粘膜の樹状細胞を介して効率よく体内に取り込むことを明らかにした。そこでさらに詳細に乳酸菌の乳酸菌刺激による変化について動物モデルにおいて検討し、同時に乳酸菌の花粉症患者の口内投与による影響を明らかにする。

B.研究方法

1. マウス骨髄由来の樹状細胞への乳酸菌刺激によるケモカイン受容体発現、副刺激分子の発現を解析する。
2. 卵白アルブミンを抗原として腹腔内感作、点鼻感作により作成した実験的アレルギー性鼻炎モデルマウスに乳酸菌の舌下投与、あるいは乳酸菌でパルスした樹状細胞の投与を行い、抗原誘発症状への影響、免疫パラメーターの変動を検討する。

3. スギ花粉症患者に花粉飛散約8週間前から乳酸菌口内錠あるいは識別不能なプラセボ口内錠を連日投与して、乳酸菌のスギ花粉症への影響と末梢血リンパ球の免疫応答を検討する。さらにスギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法との併用による乳酸菌のアジュバント効果についても盲検試験で検討を行う。(倫理面への配慮)

乳酸菌の臨床試験の実施にあたっては、参加スギ花粉症患者に十分な説明をして了解を得て文書による同意を得て行われた。試験への不参加であっても不利益を受けないこと、また、同意後も撤回は自由であることを十分に説明した。試験は学内倫理委員会の許可を得て行われた。動物実験にあたっては、実験動物に対して動物愛護の面からの配慮を最大限払って行い、学内の実験動物実施規定を遵守し、委員会の許可を得て行われた。

C.研究結果

1. マウス骨髄由来樹状細胞では、乳酸菌の刺激により、CCR7、PD-L2の発現亢進がみられた。
2. 乳酸菌の少量、7日間の舌下投与により、アレルギー性鼻炎モデルマウスでは、胃管投与ではみられない抗原誘発鼻症状の改善、血中IgE値の低下が

認められた。これらマウスの頸部リンパ節では Th2 サイトカイン産生の選択的な抑制がみられた。乳酸菌刺激樹状細胞の口腔底粘膜下投与によっても同様な抗アレルギー作用がみられ、抗 PDL2 抗体の処理により抗アレルギー作用は抑制された。

3. スギ花粉症患者への乳酸菌口内錠の連日摂取によりスギ花粉症状の改善傾向がみられた。末梢血中のスギ花粉特異的 IL-13 産生メモリーT 細胞の飛散によるクローンサイズの増加が抑制された。スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法による鼻症状改善への増強作用は明らかではなかったが、QOL 調査からは花粉飛散ピーク時の QOL 改善効果には舌下免疫療法に対する add on 効果が認められた。

D. 考察

検討した乳酸菌株は樹状細胞の intact な形で取り込まれることで強く IL-12 産生誘導し、さらに CCR7、PD-L2 発現も亢進する。口内投与により口腔粘膜樹状細胞に取り込まれた乳酸菌は CCR7 を誘導して効率良く頸部リンパ節に樹状細胞を移行させ、PD-L2 発現により選択的な Th2 サイトカイン産生を抑制することがマウスを用いた *in vivo* の検討で明らかになった。スギ花粉症患者を対象に行った二重盲検試験からヒトでも Th2 サイトカイン産生抑制がみられ、さらに症状改善効果が期待される。

E. 結論

乳酸菌の口腔粘膜投与は有効に抗アレルギー作用を誘導することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu K, Chazono H, Kobayashi K, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T. Effects of daily intake of Lactobacillus Paracasei strain KW3110 on Japanese cedar pollinosis. Allergy and Asthma Proceedings 30:397-405,2009.
・堀口茂俊. 花粉症研究の最前線 乳酸菌の抗アレルギー作用. 臨床免疫・アレルギー科 51 (1):33-36,2009.

2. 学会発表

・稲嶺絢子, 米倉修二, 堀口茂俊, 岡本美孝. Lactobacillus paracasei KW3110 株の舌下投与におけるアレルギー性鼻炎抑制効果検討. 第 28 回日本耳鼻

咽喉科免疫アレルギー学会. 2010 年 2 月. 福井.

・稲嶺絢子, 大川翼, 堀口茂俊, 米倉修二, 植草康浩, 中山俊憲, 岡本美孝. Lactobacillus paracasei KW3110 刺激により活性化された樹状細胞はアレルギー性鼻炎炎症を抑制する. 第 59 回秋季アレルギー学会. 2009 年 11 月. 秋田.

・稲嶺絢子, 米倉修二, 堀口茂俊, 岡本美孝. 乳酸菌刺激における樹状細胞活性化経路の解明. 第 58 回秋季アレルギー学会. 2009 年 11 月. 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

乳酸菌および抗原物質を含み口腔内に投与されることを特長とする抗アレルギー剤(2009-198957 号)

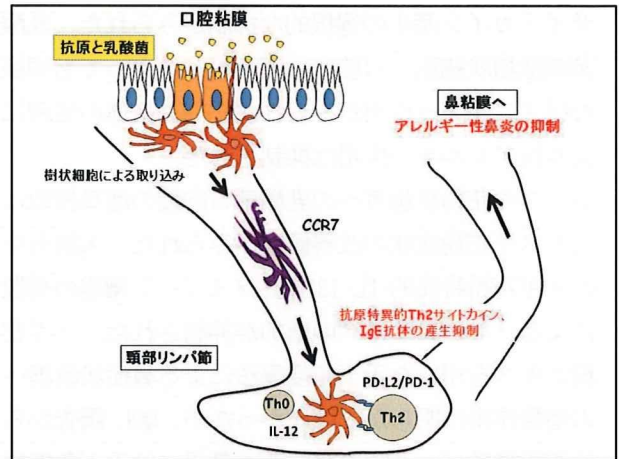
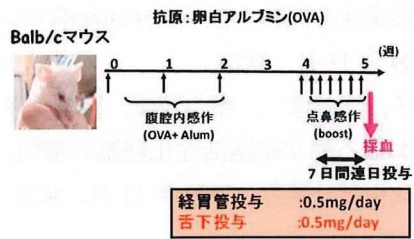
2. 実用新案登録

なし

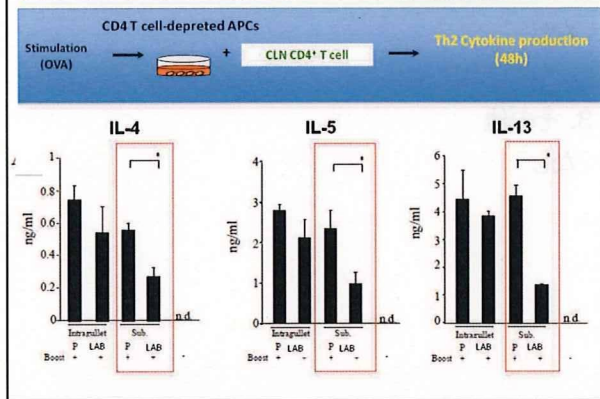
3. その他

なし

乳酸菌の経胃管投与、舌下投与の比較



頸部リンパ節CD4⁺T細胞からのサイトカイン産生



乳酸菌の樹状細胞分化への影響

