

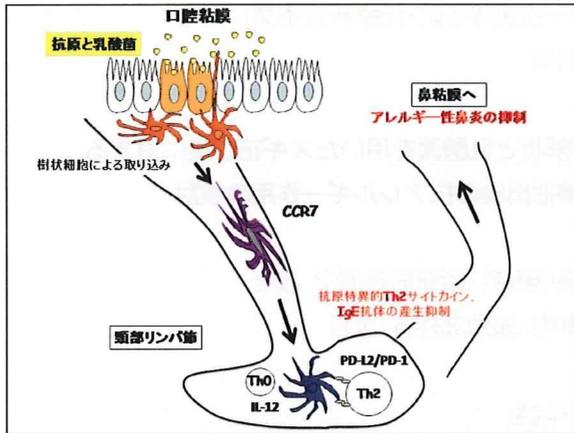
- Hasegawa, A., Shirai, M., and Nakayama, T.: Crucial role for CD69 in the pathogenesis of colitis induced by dextran sulphate sodium. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 2008 年 12 月 1-3 日、京都
- Kusunoki, R., Nagao, T., Nakayama, T., and Suzuki, K.: Reduction of CD3+B220+CD69+ cell population by treatment with 15-deoxyspergualin in SCG/Kj mice. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 2008 年 12 月 1-3 日、京都
- Nagao, T., Aratani, Y., Nakayama, T., and Suzuki, K.: Secretion of neutrophil chemotactic factors from glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 2008 年 12 月 1-3 日、京都
- 山下政克、新中須亮、桑原誠、中山俊憲 Gfi1 は GATA3 蛋白質の安定化を介して Th2 細胞分化を制御する 第 31 回日本分子生物学会年会 第 81 回日本生化学会大会 合同大会 2008 年 12 月 9-12 日、神戸
- Shigeharu Fujieda and Hideyuki Yamamoto. Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor/Thymidine Phosphorylase Enhanced Human IgE Production. AAAAI 2008 annual meeting. 2008.3. Philadelphia
- 山田武千代、窪誠太、高橋昇、藤枝重治 鼻粘膜由来線維芽細胞に対する CpG DNA の作用 第 26 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2008.2. 大阪
- 山田 武千代: B 細胞と気道病態-B 細胞の機能について-: 第 8 回鎌倉カンファレンス, 2008, 4. 横浜
- 山田武千代、窪誠太、藤枝重治 B 細胞とアレルギー-B 細胞からみた免疫寛容と花粉症治療へのアプローチ- 第 44 回鼻科学会基礎問題研究会 2008, 9. 名古屋
- 山田 武千代、窪 誠太、藤枝 重治 B 細胞抗原受容体と IL-4 誘導クラススイッチについて 第 58 回日本アレルギー学会 2008.11. 東京
- 窪 誠太、山田 武千代、大澤 陽子、高橋 昇、藤枝 重治 CpG によるヒト B 細胞 ICOS-L 発現抑制 第 26 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2008.2. 大阪
- 窪 誠太、山田 武千代、大澤 陽子、藤枝 重治 CpG による B 細胞 PD-L1 発現促進とその機能 第 47 回日本鼻科学会総会 2008.9. 名古屋
- 窪 誠太、山田 武千代、大澤 陽子、藤枝 重治 CpG 処理した B 細胞の T 細胞活動抑制に関与する因子について 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008.11. 東京
- 平成 19 年度
 - Honda K, Fukui N, Ito E, Ishikawa K: Long-term clinical efficacy of house dust immunotherapy for allergic rhinitis in children: a twenty-year follow up study. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (Sendai, 2007)
 - Naoko Fukui, Kohei Honda, Eiko Ito, Kazuo Ishikawa: Peroxisome proliferator-activated receptor γ negatively regulates allergic rhinitis in mice. 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery (Vienna, 2007)
 - Hashimoto, K., Suzuki, T., Sakai, R., Miyazawa, Y., Saito, R., Yamamoto, H., Nakayama, T., Miyano-Kurosaki, N., and Takaku, H.: Innate immunity activation in mouse dendritic cells infected by Baculovirus. Immunology 2007, May 18-22, Miami beach, FL, USA
 - Motohashi, S., Kunii, N., Yamamoto, H., Okita, K., Nagato, K., Fujisawa, T., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: A phase I/II study of aGalCer-pulsed dendritic cells in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2007 October 3-5, Yokohama
 - 福井奈緒子, 本田耕平, 伊藤永子, 石川和夫: 鼻アレルギーマウスにおける PPAR γ の炎症制御作用: 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会, (横浜, 2007)
 - 福井奈緒子, 伊藤永子, 本田耕平, 石川和夫: 鼻アレルギーマウスモデルにおける PPAR γ の炎症制御作用: 第 25 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, (甲府, 2007)
 - 遠藤周一郎, 増山敬祐, 他: インターネットを用いた難聴支援システムの試みー慢性疾患支援システム研究会の紹介ー. 第 24 回日本耳鼻咽喉科学会山梨県地方部会学術集会, 2007.
 - 宮田正則, 増山敬祐, 他: アレルギー性鼻炎マウスモデルにおける TSLP の発現. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007.
 - 増山敬祐, 松崎全成, 他: 気管支喘息に対応する鼻・副鼻腔疾患. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007.

- 初鹿恭介, 宮田正則, 増山敬祐, 他: アレルギー性鼻炎マウスモデルにおけるリモデリング成立機序についての検討. 第46回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2007.
- Motohashi, S., Kunii, N., Yamamoto, H., Okita, K., Nagato, K., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: 原発性肺癌に対する NKT 細胞免疫療法/A Phase I/II study of aGalCer-pulsed dendritic cells lung cancer. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- 岩村千秋, 鈴木茜, 篠田健太, 太刀川彩保子, 中山俊憲 転写因子 Schnurri-2 によるアレルギー気道炎症制御/Schnurri-2 regulates Th2-dependent airway inflammation and airway hyperresponsiveness. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- Yamamoto, H., Okamoto, Y., Horiguchi, S., Kunii, N., and Nakayama, T.:慢性副鼻腔炎の病態形成に及ぼす喘息合併の意義-NKT 細胞とサイトカイン産生の検討から-/Detection of natural killer T cells in the sinus mucosa from asthmatics with chronic sinusitis. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- 青柳哲史, 内山美寧, 國島広之, 八田益充, 仲村究, 位田剣, 宮里明子, 伊藤俊広, 中山俊憲, 賀来満夫, 川上和義 23 価肺炎球菌ワクチン接種症例における自然免疫リンパ球の動態に関する検討 /Analysis of innate immune lymphocytes in patients with injection of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- 鈴木茜, 木村元子, 岩村千秋, Hossain, M. B., 北島雅之, 遠藤裕介, 堀内周, 山下政克, 中山俊憲 Schnurri-2 によるメモリー-Th1/Th2 細胞形成調節 /Schnurri-2 controls memory Th1 and Th2 cell numbers in vivo. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- 岡野光博: 花粉症治療の未来. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 (イブニングシンポジウム11). 2007. 11.
- 山本美紀, 岡野光博ら: スギ特異的免疫療法の有効性-JRQLQによる検討-. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2007. 11.
- 岡野光博ら: スギ特異的免疫療法の Cry j 1 および Cha o 1 特異的 IL-5 産生への効果. 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2008. 2.
- Yamashita, M., Kuwahara, M., Shinnakasu, R., Hosokawa, H., and Nakayama, T.: Bmi1 は Noxa 遺伝子の発現抑制を介してメモリー-Th 細胞の生存を維持する/Bmi1 regulates memory Th cell survival via repression of the Noxa gene. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- Hoshino, A., Nagao, T., Miura, N., Ohno, N., Nakayama, T., and Suzuki, K.: MPO-ANCA induces IL-17A production by activated neutrophils of murine systemic vasculitis. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日, 品川
- Hosokawa, H., Yamashita, M., Koseki, H., van Lohuizen, M., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell development by Polycomb group gene bmi-1 through the stabilization of GATA3. Chromatin Structure & Function, 2007 Nov 27-30, Antigua
- 山下政克, 桑原誠, 新中須亮, 細川裕之, 中山俊憲 Bmi1 は Noxa 遺伝子の発現調節を介してメモリー-CD4 T 細胞の生存を制御する 第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会合同大会 BMB2007 2007年12月11-15日, 横浜

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

9.



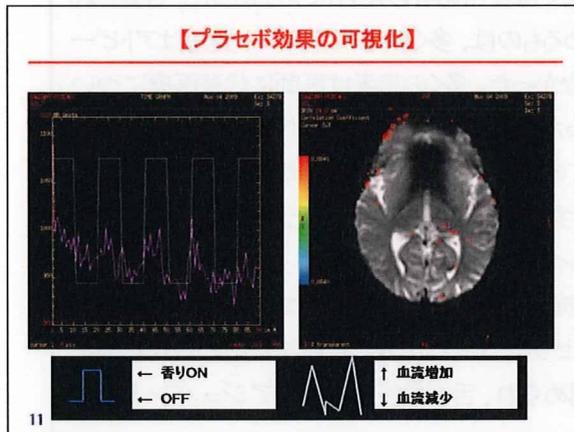
10.

代替医療の評価

ランダム化試験、客観的指標を用いた評価から

各種乳酸菌	株により特徴が異なる。Th2細胞抑制、口腔粘膜投与の意義、舌下免疫のアジュバントとしての意義
甜茶	肥満細胞膜安定薬より効果は劣る
アロマ療法	アレルギー性鼻炎の軽度、中等度鼻閉を一過性に改善 知覚神経受容体を介した作用
鼻翼開大テープ	アレルギー性鼻炎の鼻閉には効果は少ない
鼻スチーム療法	鼻腔抵抗を一過性に改善、個人差大きい
海綿抽出糖蜜質	Th2抑制、舌下免疫のアジュバントとして舌下投与が期待
ヒノキ入浴剤	経皮減感作用期待されたが有効性は不明、かぶれの副作用
花粉対策マスク	風が強いと意義は低下
花粉対策眼鏡	結膜の花粉は減少しない、症状改善効果不明
花粉飛散予防情報	予報の精度次第

11.



12.

プラセボ効果についての検討

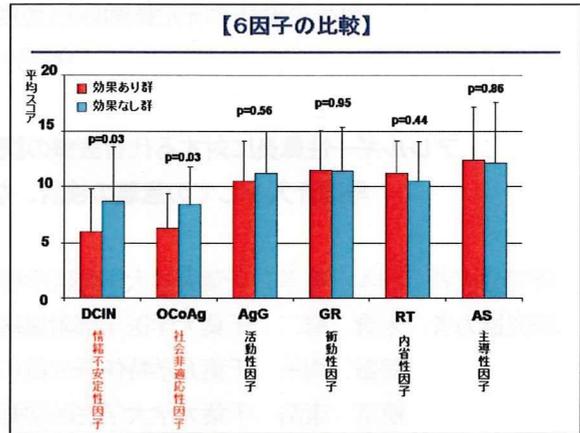
アレルギー性鼻炎/花粉症では見られやすい

乳酸菌投与、舌下免疫療法、甜茶摂取の2重盲検試験参加者全員に
谷田部-ギルフォード(YG)性格調査

↓

プラセボ投与群102名中、効果を自覚した20名と効果を否定した26名
について検討

13.



14.

まとめ

○代替医療の現状を調査した。

- ・診療レベルの向上、標準治療の情報提供
- ・患者の治療満足度の向上の必要性

○代替医療の評価・検討を行った。

- ・乳酸菌、ガラクシルセラミドの口腔粘膜投与の有用性が期待
- ・プラセボ効果の解明に向けた検討

アレルギー性鼻炎に対する代替医療の調査の全体解析と乳酸菌を用いたスギ花粉症に対する 早期介入としての意義の検討、ならび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 耳鼻咽喉科・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

茶藪 英明 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

間島 雄一 三重市立伊勢総合病院 院長

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

代替医療を受けるアレルギー性鼻炎患者の実態について全国的調査を行い使用の有無、内容、効果、期間、費用、副作用、代替医療の受診理由、情報入手先、医師への申告と医師の反応の項目に関して解析を行った。

成人アレルギー性鼻炎患者 7,401 名、小児アレルギー性鼻炎患者 3,170 名の解析からは、代替医療の受診理由として副作用が少なく安全、安価、医療機関受診が面倒を挙げる患者が多く、性差は不明であったが、小児は小学生から増加がみられた。花粉症が少ない地域では使用患者の割合は少なかった。自覚される副作用は少なかったが効果についても患者が有効性を認めるものは、多くは 30%以下で、費用はアトピー性皮膚炎に比較すると低いが 10 万円以上の負担者も少なくなかった。多くの患者は医師に代替医療について話していないが、医師の関心は低く否定もしていないといった結果であった。代表的代替医療の一つである乳酸菌カプセル摂取のスギ花粉症に対する早期介入としての有用性について臨床試験を行った。乳酸菌 50g のスギ花粉飛散8週間からの連日摂取はスギ花粉症に対する一次介入、二次介入としての有効性は明らかではなく、三次介入としても効果は非常に限られたものであった。

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に投与することで症状改善も含む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

アレルギー性鼻炎患者の増加と共に代替医療を受ける患者は増加していると考えられている。一般医療機関を受診したアレルギー性鼻炎患者を対象に代替医療の実態調査を行う。また、食品として用いられ安全な乳酸菌の持つ免疫調節作用の基礎研究に併行して、乳酸菌のスギ花粉症に対する early intervention としての有用性について臨床試験を行って検討する。

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)全国 114 施設の耳鼻咽喉科を受診したアレルギー性鼻炎成人患者 7401 名、小児患者 3170 名、小中学校検診受診者 851 名を対象に代替医療の経験の有無、内容、効果、期間、費用、利用した理由などについて

アンケート調査を行った。

(2) スギ花粉症患者ボランティア 80 名を対象に 2007 年 12 月から 2008 年 4 月末まで乳酸菌の連日摂取がスギ花粉飛散期の症状、免疫学的パラメーター (IgE、各種サイトカイン、Th1/Th2 細胞数、スギ抗原特異的 T 細胞、調節性 T 細胞など) に及ぼす影響についての検討をプラセボ食品の摂取を対照に行った。また、スギ花粉に感作陽性ながら花粉症非発症者 40 名、スギ花粉抗体陰性でかつ非発症者 20 名に対しても、同様な乳酸菌、あるいはプラセボ食品の摂取のランダム化試験を行い、スギ花粉症発症、スギ花粉に対する IgE 抗体の変動に及ぼす影響を検討した。

(3) 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)

本研究を遂行するにあたり、調査対象者あるいは対象患者から十分な了解を得ることとし、文書による同意を得て行った。特に小児が対象となるため保護者に十分な説明を行い文書による同意を得て行われた。提供される血液解析に際しては、研究の方法、必要性、危険性および有用性、さらに拒否しても不利益にならないことを十分説明した後、同意の得られた場合にのみ行った。これらの検討は学内の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) 代替医療の受療者は 19.0%で、鹿児島 6.4%、秋田 15.1%と低値、岡山は 41.5%と高値を示したが他の地域 (東京、千葉、山梨、三重、福井、大阪) は 20%台であった。小児患者でも北海道は低く、他地域は 10%台、千葉市の学校検診では 11%であった。代表的な代替医療の内容は、甜茶、ヨーグルト (乳酸菌製剤)、スギ花粉飴、シソ、ミントガムが代表的なものであるが、内容は多彩であった。明らかな副作用として腹痛、吐気、じんま疹が 9 名にみられた。実施期間は 1 年以上が 24.6%を占め、効果については明らかに有りが 8%で少しありと併せて 35.6%であった。使用した理由は副作用が少なく安心、医療機関での治療の副作用に対する不安、通

院が大変で困難などが主な理由であった。

(2) スギ花粉症患者ボランティア 80 名を対象とした乳酸菌の早期投与試験ではプラセボ食品摂取群に比較して乳酸菌摂取群でスギ花粉飛散後期にくしゃみや鼻汁に有意に改善がみられたが、その差は 0.5 スコア前後と少ないものであった。免疫学的パラメーターの検討からは、スギ花粉飛散ピーク時の Th1/Th2 細胞比の低下抑制がみられた。スギ花粉感作陽性未発症者 40 名での検討では、スギ花粉症発症者数、スギ花粉 IgE 抗体価の変動に差は認めなかった。また、スギ花粉非感作者 20 名での検討では、いずれも 1 名ずつで IgE 抗体価の上昇がみられた。

(3) 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。代替医療に対する患者の評価については、有効性を認めるものは多くは 30%以下でありプラセボ効果が中心と考えられた。代替医療に高額に出費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ものが多く、問題点が明らかになった。

アンケート調査でも使用頻度が高い乳酸菌を用いた preliminary な臨床試験から、連日 1 回乳酸菌 50mg の投与では以前の検討と同様にスギ花粉飛散後期に軽度の改善効果が認められた。スギ花粉特異的 IgE 抗体価の上昇抑制に及ぼす影響は明らかではなく、また、スギ花粉感作陽性ながら未発症者の発症に及ぼす抑制作用、スギ花粉抗体陰性で花粉症未発症を対象とした感作抑制作用の検討からは乳酸菌の効果を明らかにすることは出来なかった。ただ、Th1/Th2 比の低下抑制が有意に認められたことは、人での免疫応答に何ら

かの影響があることを示すものと考えられる。

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

アレルギー性鼻炎患者の代替医療の受療率は高いが、効果の多くはプラセボ効果と考えられる。ただ、受療する背景には患者の医師の治療の効果や副作用に対する不安があり、標準治療の情報提供、患者満足度の向上を目指した治療が必要な事が示唆された。今回の臨床試験から乳酸菌のIgE抗体抑制作用、発症、感作の抑制効果は明らかではなかったが、免疫調節作用の存在が期待された。乳酸菌の摂取量、投与部位、投与方法について、より詳細な検討が望まれる。また、 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, 米倉修二, 大川 徹, 堀口茂俊, 茶菌英明, 國井直樹, 山本陸三郎. 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点. 小児耳鼻咽喉科 27 : 62-66
- 岡本美孝. 日本の花粉症の特徴, 疫学. 治療学 41 : 5-12, 2007.
- 岡本美孝. 花粉症とは一病態と疫学. 花粉症と周辺アレルギー疾患. 斉藤博久編. 診断と治療社 28-14, 2007.
- 岡本美孝. アレルギー疾患に対する代替医療の実態と有効性の評価. Q&Aでわかるアレルギー疾患 4; 324-326, 2008.
- 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

- 米倉修二, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝, 石川和夫, 大久保公裕, 増山敬祐, 間島雄一, 岡野光博, 黒野祐一. 小児アレルギー性鼻炎に対する代替医療の総説-全国アンケート調査から-. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2008年11月,

東京.

- 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

甜茶、アロマ療法、鼻孔開大テープの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
茶菌 英明 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教
吉江うらら 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
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
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広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。千葉大での参加者は甜茶投与群 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。また、比較的高い頻度で用いられているアロマセラピー及び鼻孔拡大テープの意義を鼻腔通気抵抗および functional MRI(f-MRI)検査を用いて検討した。軽度～中等度鼻閉を訴えるアレルギー性鼻炎患者への1分間のペパーミントオイルの吸入にて26名中12名で有意な鼻腔通気抵抗の減少を認めた。また、7日間の就寝中のアロマランプを用いたペパーミントオイル吸入で中等度鼻閉の通年性アレルギー性鼻炎患者4名中2名で改善がみられた。f-MRI の検討結果からペパーミントオイル吸入により脳活動亢進領域が認められるが、この反応は嗅覚を介したのではなく、知覚神経を介したものである可能性が示唆された。鼻孔拡張テープによる鼻腔抵抗の改善効果はアレルギー性鼻炎患者より非アレルギー性鼻炎患者で高く認められた。

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、比較的高い頻度で用いられているアロマセラピー、鼻孔拡張テープについての臨床上の意義を明らかにする。一方、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治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

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) ペパーミントの鼻閉への効果を明らかにするため、軽度～中等度の鼻閉を訴えるアレルギー性鼻炎患者及び非アレルギー性鼻炎患者を対象にペパーミントオイルを10 cmの距離で1分間吸入後の鼻腔抵抗の変化を鼻腔通気度計を用いて吸気時総鼻腔抵抗

(Mask-Active-Anterior 法)ならびに自覚症状から検討し、空気吸入と比較した。また、通年性アレルギー性鼻炎患者にペパーミントオイルをアロマランプで1晩吸入を7日間連続で行い、自覚症状ならびに鼻腔抵抗を測定した。さらにf-MRIを用いてアロマ吸入による脳血流変化部位の検討とキシロカイン麻酔を用いて知覚神経、嗅覚神経の及ぼす影響についても検討した。

(3) 鼻孔拡張テープの鼻閉への効果について鼻閉を訴えるアレルギー性鼻炎及び非アレルギー性鼻炎患者計18名を対象に鼻孔拡張テープ装着後の鼻腔抵抗及び自覚症状を、テープ非装着の鼻閉患者24名を対象に比較検討した。

(4) 甜茶試験に参加していただいた患者、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) ペパーミントの1分間の吸入によりアレルギー性鼻炎患者26例では12例に鼻腔抵抗の減少が認められた。空気吸入群では24例中4例で同様の検討でnasal cycleによる影響とみられる低下がみられたが、有意に

ペパーミント吸入群で高かった(Fisher検定0.0317)。ただ、自覚症状の改善はペパーミント吸入により高率に認められ、鼻腔抵抗で変化がない患者でも認めた。一方非アレルギー性鼻炎患者ではペパーミント吸入により鼻腔抵抗の改善例も認められたが、ペパーミント非吸入(空気吸入)群と差は認められなかった。

ペパーミントオイルのアロマランプを用いた吸入を7日間就寝中に行った中等症鼻閉のアレルギー性鼻炎患者では、4例中2例で自覚症状の改善と共に鼻腔抵抗の減少も認められた。ペパーミント吸入によるf-MRIの検討ではペパーミント吸入に同期する明らかな脳活動を認める例が存在し、鼻粘膜キシロカイン麻酔にて反応の減弱が認められたが、一方で嗅覚消失者においてもf-MRIによる反応が認められた。

(3) 鼻孔拡張テープによりアレルギー性鼻炎患者での鼻腔抵抗の改善効果は明らかではなかった。一方、鼻中隔彎曲症などの非アレルギー性鼻炎患者では鼻腔抵抗には有意な改善が認められ、その効果は60分以上比較的長時間認められた。

(4) 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無い、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。

ペパーミント吸入によりアレルギー性鼻炎の中等症の鼻閉患者でも鼻腔抵抗の改善を認める症例がみられた。自覚症状の改善と鼻腔抵抗の改善は一致しないことがあり、ペパーミントの清涼感的影響と考えられた。fMRI の検討から、ペパーミントの吸入による鼻閉改善は鼻粘膜への直接作用、及び知覚神経を介したものと示唆される。

一方、鼻孔拡張テープでアレルギー性鼻炎患者でも、鼻腔抵抗の改善がみられた症例もあったが、改善は軽度であり、対象群と比較して差はみられなかった。鼻粘膜の広範囲な腫脹によるアレルギー性鼻炎患者の鼻閉には拡張テープの効果は少ないものと考えられる。

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くみられ、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、患者満足度の高い治療の提供の必要性を強く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。

ペパーミント吸入により、軽症～中等症のアレルギー性鼻炎鼻閉患者では、一過性ではあるが改善が期待される。一方、鼻翼拡張テープのアレルギー性鼻炎による鼻閉への効果は少ないと考えられる。

プラセボ効果を生じやすい患者性格は積極的に試験に参加して治療を受け入れようとする性格を有していると考えられ、このことはいかに患者が満足度の高い治療を求めているか、医療者がそれに応える医療を実施する必要性を示すものとも考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Horiguchi S, Matsuoka Y, Okamoto Y, Sakurai D, Kobayashi K, Chazono H, Hanazawa T, Tanaka Y. Migration of tumor antigen-pulsed dendritic cells after mucosal administration in the human upper respiratory tract. *Journal Clinical Immunology* 27 : 598-604,2007.
- Uchida T, Horiguchi S, Tanaka Y, Yamamoto H, Kunii N, Motohashi S, Taniguchi M, Nakayama T, Okamoto Y. Phase I study of α -galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells administration to the nasal submucosa in unresectable or recurrent head and neck cancer. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 57 :

337-345,2008.

- 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

- 吉江うらら, 米倉修二, 久光美奈子, 櫻井大樹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝. アレルギー性鼻閉患者におけるアロマセラピー効果の検討, ミニシンポジウム第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008 年 6 月, 東京.
- 岡本美孝. アレルギー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.

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

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 耳鼻咽喉科・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まず、*in vitro* でヒト末梢血より誘導した未熟樹状細胞 (DC) の分化に及ぼす影響を検討したところ、乳酸菌の株により分化 DC のサイトカイン産生に大きな違いがみられた。マウス骨髄由来樹状細胞を用いた *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による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。乳酸菌株による樹状細胞の成熟化の違い、口内への投与により直接口腔粘膜の樹状細胞を介した取り組みと樹状細胞のケモカイン、副刺激分子の発現、動物モデルにおいて舌下粘膜への抗原と乳酸菌刺激樹状細胞投与の影響、さらに乳酸菌の花粉症患者への口内投与による影響を明らかにする。

B.研究方法

(1) スギ花粉症患者末梢血より negative selection により分離した CD14 陽性細胞から誘導した未熟樹状細胞に対して、スギ花粉抗原 Cryj1 刺激による成熟樹状細胞への分化に乳酸菌がどのような影響を及ぼすかについて検討した。

(2) 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。

(3) 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した。

(4) 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した。さらにスギ花粉エキス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った。

(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) 未熟樹状細胞の分化に及ぼす影響は乳酸菌の株により大きな違いがみられ、IL-12(p70)の産生が著しいもの、TGF β ・IL-10産生の著しいもの、IL-6以外にはこれらのサイトカイン産生誘導がほとんどみられないものが確認された。

(2) 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。

(3) 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た。抗PD-L2抗体の処理によりこれらの抗アレルギー作用は抑制された。

(4) 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に 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認められた。

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。特に抗原と同時に樹上細胞に取り込まれると強い抗アレルギー作用を示すことから、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法へのアジュバントとしての有効性が注目される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Horiguchi S, Tanaka Y, Uchida T, Chazono H, Okawa T, Okamoto Y. Seasonal changes in antigen-specific Th clone sizes in patients with Japanese cedar pollinosis: A 2-year study. *Clinical and Experimental Allergy* 38: 408-412, 2008.
- 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

- 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回日本アレルギー学会秋季学術大会, ミニシンポジウム, 2008年11月, 東京.
- 稲嶺絢子、堀口茂俊、岡本美孝. 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トとしての効果検討. 第27回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 指定口演, 2009年2月, 千葉.
- 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

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

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

研究要旨

開業小児科、市中病院小児科、アレルギー専門外来を有する病院小児科を受診した小児、アレルギー患者会に属する食物アレルギー患者、および一般小児集団の保護者に対して、代替医療の経験の有無とその内容等についてアンケートによる調査を行なった。

- 1) 千葉県内での代替医療の受療率は、3歳一般集団で1.4%、一般小学生で8.6%、一般中学生で10.9%であった。病院通院中の患者では、小児科クリニックで1~5.2%、市中病院小児科受診者で8.1%、専門のアレルギー外来を設けている基幹病院では、14~20.6%であった。
- 2) 食物アレルギー患者を対象を絞った検討では、全国のアレルギー患者会では49.1%、全国の小児アレルギー基幹病院14施設で18.3%が代替医療を行っていた。
- 3) 代替医療の種類は疾患により異なるが、ヨーグルト・乳酸菌製剤の摂取は大部分のアレルギー疾患で高頻度に行なわれていた。アトピー性皮膚炎では、特に温泉療法が多いのが特徴である。
- 4) 代替医療の効果は鼻炎を除いて3/4で明らかではなかったが、中には著効を示す例があり、漢方薬、乳酸菌等複数の有効例があった。
- 5) 代替医療の選択理由としては副作用が少ないことが半数を占めていた。実際に代替医療の副作用は多くはなかったが、アトピー性皮膚炎で頻度が高かった。
- 6) 半数の患者は医師に代替医療について話していないが、医師に話をした場合は、医師の大部分は代替医療を否定していなかった。
- 7) 代替医療にかかる費用も10万円以上と高額の場合もあり、アレルギー疾患の中でも特に食物アレルギーで高額であった。
- 8) 標準的な治療法の普及により不適切な代替医療の予防が必要である。またいくつかの代替医療について今後は小児でも客観的な試験による評価が必要と考えられる。

A. 研究目的

慢性疾患であるアレルギー疾患においては世界的に代替医療の受療率が上昇していることが報告されている。しかしながら多くの代替医療は必ずしも安全ではなく、その効果が科学的に証明されたものも少ない。代替医療は国や地域により異なると考えられることから、我が国での調査が必要である。特に小児における代替医療の調査は国内外を通じて少ない。本研究では小児のアレルギー疾患における代替医療の現状を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1) 平成19年度は、千葉大学大学院医学研究院小児病態学関連の一般小児科、市中病院小児科、アレルギーを専門とする小児医療機関を平成19年9月に受診した小児を対象に代替

医療に関するアンケートを施行した。

- 2) 平成20年度は、千葉市保健センターでの3歳児乳幼児健康診査を受診する児、千葉市教育委員会の協力を得て千葉市内の2小学校、2中学校の生徒の保護者にアンケートを行ない、一般小児における代替医療の頻度を調査した。また、全国のアレルギーの会に所属しているアレルギー児の保護者を対象に食物アレルギーにおける代替医療の受療率を調査した。
- 3) 平成21年度は、アレルギー疾患を専門に診療している全国の基幹病院に通院している食物アレルギー患児を対象に、代替医療に関するアンケート調査を実施した。
- 4) 代替医療のアンケート内容は代替医療の経験の有無、代替医療の内容、効果、副作用、医師への申告の有無、医師の反応、費用につ

いての質問である。

(倫理面への配慮)

匿名のアンケート調査であり個人情報保護の点においても問題ないと思われる。

C. 研究結果

- 1) 千葉県内での代替医療経験者は、小児科クリニックの1カ所で1%、もう1カ所で5.2%であった。市中病院小児科受診者では8.1%、アレルギー専門病院では14.2~20%であった(図1)。千葉市内一般集団における代替医療経験者は3歳児健診で1.4%、小学生で8.6%、中学生で10.9%、食物アレルギー小中学生で29.9%、全国のアレルギー患者会で49.1%であった。アレルギー疾患を専門に診療している全国の基幹病院における代替医療経験者は18.3%だった(図3)。食物アレルギーにおける代替医療の受療率は年齢が高いほどあがっており、小学校入学以後はどの年齢層も変わらない傾向にあった。小学生以上では約3割程度であった(図4)。
- 2) 3年間のどの対象においてもアレルギー疾患に対する代替医療の内容に差はあまりなかった。千葉県での病院調査においては疾患別に、気管支喘息、花粉症、通年性鼻炎ではヨーグルト、甜茶、鼻スチームが多かった。アトピー性皮膚炎では温泉療法が多かった。食物アレルギーでは、医師の指示以外による漢方薬、乳酸菌が多かった(図5、6、7、8)。以上からアトピー性皮膚炎、気道アレルギー、食物アレルギーでは代替医療の内容が異なると考えられた。
- 3) 代替医療の効果についてはアレルギー性鼻炎ではやや高かったものの全体的に「効果不明あるいは効果なし」が3/4を占めていた。食物アレルギーでの結果を図9に示した。効果があるとの回答では、乳酸菌、医師以外の処方による漢方薬など一部の代替医療において非常に効果が報告された。副作用はあまり認められなかったが、数%の患者でアレルギー症状の悪化といった副作用を認めるものもいた。
- 4) 代替医療を行った理由は副作用がなく治療が出来ると考えたためとの回答がどの対象においてももっとも多かった。食物アレルギー患者でのアンケートでは、アレルギー疾患を専門に診療している全国の基幹病院に通院している患者の方が全国アレルギー患者会所属患者よりも、医師による治療の副作用

に対する心配や医師による治療の説明が少なく不安なためという理由が少なかった(図10)。

- 5) 代替医療についてかかりつけの医師に伝えている患者はアレルギー疾患全体および食物アレルギーについてもおよそ半数であった(図11)。医師に伝えた場合であっても大部分の医師は代替医療を中止するように指示していなかった。
- 6) 代替医療の費用は1万円~10万円がもっとも多かったが、10万円以上の高額な費用をかけている患者もいた(図12)。全国の基幹病院に通院している患者の方が一般小児やアレルギー親の会に所属している患者よりも代替医療の費用は少ない傾向にあった。

D. 考察

小児におけるアレルギー疾患に対する代替医療の受療率は対象により異なるが、欧米の報告よりは低い傾向にあった。しかしながら我が国も小児アレルギー疾患での代替医療の受領頻度が高く、また今後増加する可能性にちゅういが必要である。

代替医療の内容はホメオパシーやハーブが多い欧米と異なり、本邦では医師以外の処方による漢方薬やヨーグルト、乳酸菌が多い。さらに代替医療の中には非常に効果があったと患者が実感しているものもありこれらの代替医療に関しては今後科学的検証が必要と考えられる。

しかし、代替医療の中には効果ははっきりしないにも関わらず長期間代替医療を使用している患者もおり、これらの代替医療の中には高額なものも含まれ、実際10万以上の高額な費用を費やしている患者も存在する。アレルギー疾患を専門に診療している基幹病院に通院している食物アレルギー患者の方が小中学校の食物アレルギー児、アレルギー親の会に属している食物アレルギー児と比較して少ない傾向にあった。すなわち、標準的な治療の説明・普及および啓蒙の重要性が示された。

E. 結論

我が国の小児アレルギー疾患に対する代替医療現状を調査した。アレルギー疾患は増加しており、代替医療も今後増加する可能性があるため、今後標準的な治療法の普及により不適切な代替医療の予防が必要である。またいくつかの代替医療について今後は小児でも客観的な試験に基づく評価が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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回食物アレルギー研究会 平成21年2月14日 東京
- 2) 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 平成21年6月4-6日 岐阜
- 3) 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(土) 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

- 下条直樹、中野泰至、井上祐三朗(千葉大学大学院医学研究院小児病態学)
 斎藤公幸(サンライズこどもクリニック)
 小島博之(東小岩わんぱくクリニック)
 佐藤一樹、鈴木修一(国立病院機構下志津病院)
 星岡明、山出晶子(千葉県こども病院アレルギー科)
 高橋豊(KKR札幌医療センター)
 海老澤元宏(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)
 栗原和幸(神奈川県立こども医療センター)、
 山口公一(同愛記念病院)
 伊藤浩明(あいち小児保健医療総合センター)
 藤澤隆夫(国立病院機構三重病院臨床研究部)
 亀田誠(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)、
 末廣豊(大阪府済生会中津病院免疫アレルギーセンター)

- 池田政憲(国立病院機構福山医療センター)
 小倉英郎(国立病院機構高知病院)
 柴田瑠美子(国立病院機構福岡病院)
 千葉市教育委員会
 千葉市保健所
 アレルギーの会全国連絡会

図表

図1 千葉県内医療機関別の小児アレルギー疾患における代替医療受療率

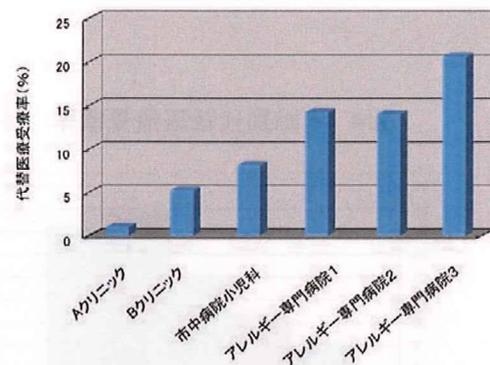


図2 一般集団における代替医療受療率

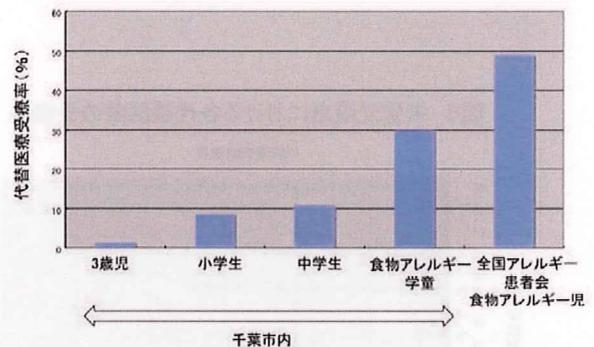


図3 全国専門病院受診食物アレルギー患者における代替医療受療率

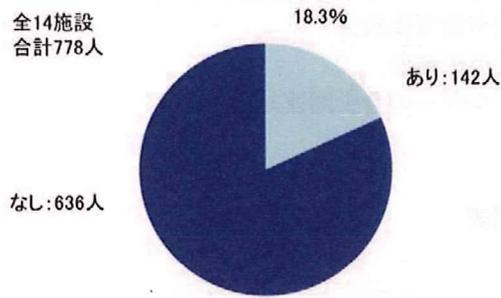


図4 年齢別代替医療受療率

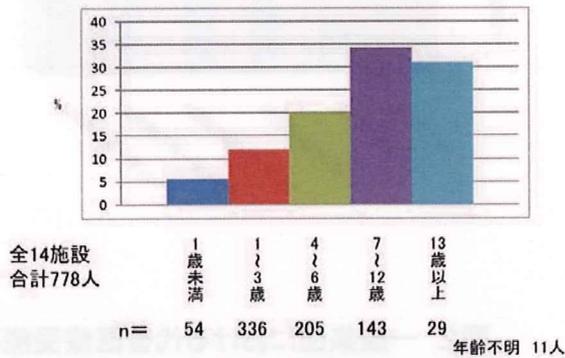


図5 気管支喘息における各代替医療の受療率

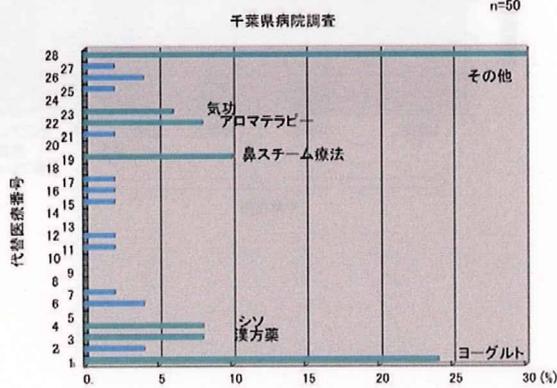


図6 花粉症における各代替医療の受療率

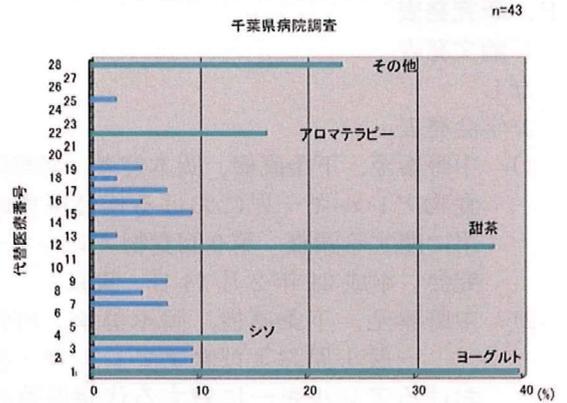


図7 アトピー性皮膚炎における各代替医療の受療率

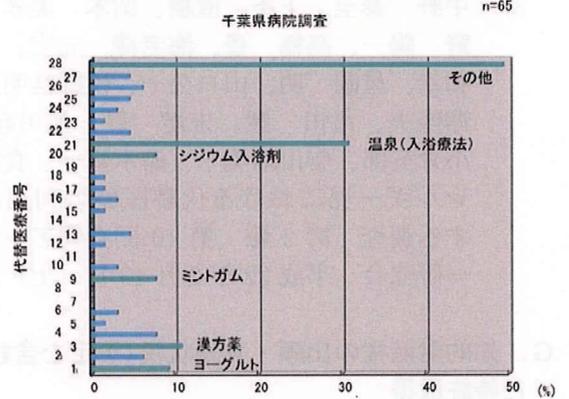


図8 食物アレルギーにおける各代替医療の受療率

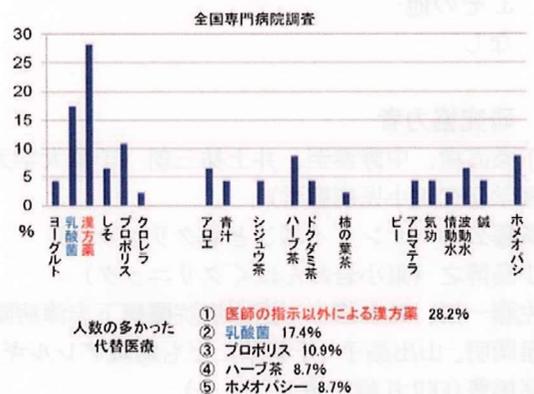
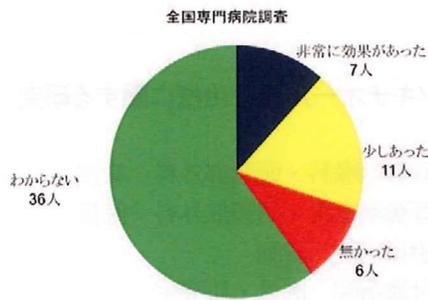


図9 食物アレルギーに対する代替医療の効果



効果が非常にあった代替医療: 乳酸菌2人、漢方薬、温泉、アロマセラピー、氣功1人
 効果が少しあった代替医療: 漢方薬、温泉4人、プロポリス2人
 しそ、ドクダミ茶、アロマセラピー、鍼、灸1人

図12 食物アレルギーにおける代替医療の費用

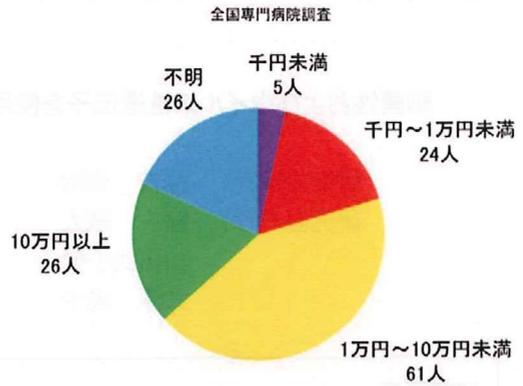


図10 食物アレルギーでの代替医療使用理由

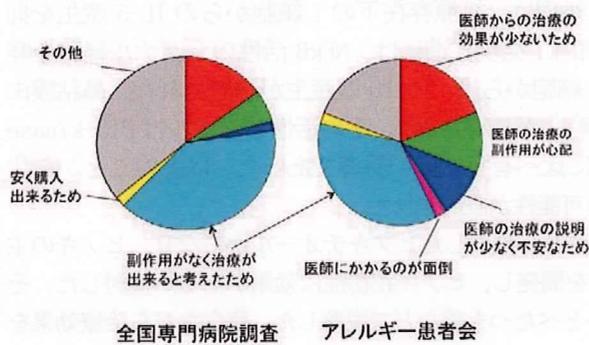
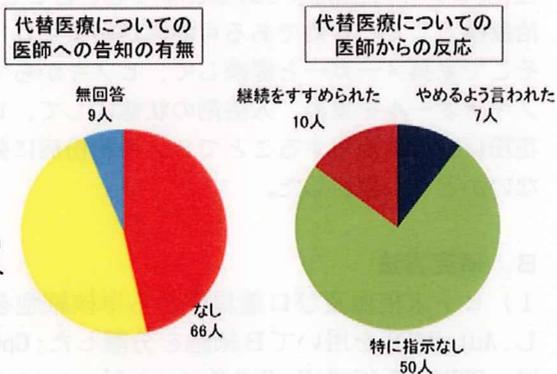


図11 医師への告知と医師側の反応

全国専門病院食物アレルギー患者での調査



細菌性およびウイルス性遺伝子を使用した代替治療とヒノキオール代替治療に関する研究

研究分担者	藤枝 重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者	窪 誠太	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
	山田武千代	福井大学医学部附属病院 講師
	大澤 陽子	福井大学医学部附属病院 医員・研究生

研究要旨

代替治療の候補としてヨーグルト、乳酸菌飲料などの安全な細菌製剤が含まれたものやウイルスワクチンがあげられる。それらの治療効果を検討するために、細菌特異的配列からなる CpG-DNA を用いて、B 細胞上の PD-L1 を中心とした共刺激分子発現への影響を調べた。またウイルスを模倣した Poly-IC における鼻由来線維芽細胞の B lymphocyte stimulator (BLYS) 誘導を調べた。その結果、CpG-DNA は B 細胞の PD-L1 発現亢進を誘導した。B 細胞の CpG-DNA 処理は、抗原存在下の T 細胞からの IL-5 産生を抑制した。この抑制は可溶性 PD-1 にて解除された。PD-L1 発現亢進には、NF κ B 活性のシグナル経路を経ていることが判明した。さらに CpG-DNA 処理にて B 細胞からは、IL-10 の産生が誘導された。鼻粘膜由来線維芽細胞においては、Poly-IC 処理にて BLYS の産生が誘導された。その活性シグナルは PI3-kinase であり、皮膚由来線維芽細胞、扁桃由来線維芽細胞に比べ有意に高い誘導であった。以上のことから代替治療による共刺激分子発現の制御と Th1 シフトへの可能性が証明された。

また実地臨床に関連するプロジェクトとしてヒノキから抽出したヒノキオールからなり、ヒノキの主抗原 Chao1 を大量に含んでいるエキスをを用いた入浴剤を開発し、ヒノキ花粉症に効果があるか検討した。その結果、30%に皮膚搔痒感が出現し、50%が強いにおいとべたつき感などで脱落した。残念ながら治療効果を認めなかった。

A. 研究目的

- 1) CpG-DNA (CpG, CpG motif) は、細菌に含まれる非メチル化 DNA であり、強力な抗アレルギー作用がある。ヒトでは形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendrite cell: pDC) と B 細胞に CpG を認識する Toll-like receptor 9 が存在する。pDC は CpG を認識し、IFN γ 、IFN α 、IL-12 を産生し、T 細胞の Th1, Th2 バランスを Th1 に傾け、アレルギー病態を改善する。CpG-DNA によるヒト IgE 産生の抑制は、B タイプ CpG-DNA (TCG 配列を S 化していることが特徴) による。この B タイプ DNA を B 細胞に直接作用させると、B 細胞上に発現している共刺激分子の発現を変化させる可能性を見出した。そこでその変化がどのような機能に影響を及ぼすのか検討した。
- 2) 一方、ウイルス由来 RNA を模倣した poly-IC も鼻粘膜構成細胞に働きかけ、いろいろな作用を及ぼす。とりわけ IFN γ や IFN α を産生して感染防御から Th1 優位にシフトさせる。そこでこの物質を使用して、鼻粘膜由来線維芽細胞においてどのような変化が起こるのか検討した。
- 3) 代替治療の候補として多くの抗原を含む入浴

剤開発は、経皮的免疫療法の候補である。ヒノキオールは以前からヒノキの特有のにおいや細胞の活性化、ヒノキの主抗原である Chao 1 を含むことから、治療薬としての有効である可能性が示唆されてきた。そこで家具メーカーと提携して、ヒノキから得るヒノキオールを集め、入浴剤の状態にして、ヒノキ花粉症患者に使用することでヒノキ花粉症に効果がないかどうか検討した。

B. 研究方法

- 1) ヒト末梢血及び口蓋扁桃から単核細胞を回収し、AutoMACS を用いて B 細胞を分離した。CpG-DNA は、ODN2006 (CpG-B, CpG B type) 5' -tcgtcgttttgtcgttttgtcgtt- 3' (小文字はチオール化部位) を添加して培養した。培養前後で RNA を抽出、real time PCR にて PD-L1、PD-L2、ICOS-L の発現量を観察した。CpG-DNA 刺激後シグナル阻害薬の添加によってどのようなシグナルで共刺激分子の発現がおこるのか同定した。さらに Cryj1 抗原刺激下における T 細胞からの IL-5 産生を機能解析の系として使用した。
- 2) 鼻由来線維芽細胞に対し poly-IC で刺激をし、

免疫グロブリン産生 B 細胞の増殖、クラススイッチに関連している B lymphocyte stimulator (BLyS) の誘導を mRNA および蛋白レベルで検討した。またその際誘導される細胞内シグナルを 1) と同じ方法で同定した。

3) 家具メーカーが作成したヒノキから抽出したエキスをういた入浴剤は、11 月から入浴の度に使用してもらうこととした。試験はオープン試験とし、対象者はスギ舌下免疫療法施行患者でヒノキ花粉症を有するもの 10 名とした。コントロールも同じくスギ舌下免疫療法施行患者でヒノキ花粉症を有するもの 10 名とした。コントロールとして市販の入浴剤を使用してもらった。しかし特別入浴剤の指定はしなかった。この 20 名はスギ舌下免疫療法がスギに対して効果を認めているが、ヒノキには前年効果がなかったものを選んだ。

(倫理面への配慮)

ヒト末梢血及び口蓋扁桃での *in vitro* 研究は、福井大学規程に則り、患者もしくはボランティアから文書での研究材料使用承諾書を取り行った

ヒノキ花粉症患者におけるヒノキから抽出したエキスをういた入浴剤による治療は、福井大学倫理委員会に申請し、承認された。

C. 研究結果

1) ヒト末梢及び口蓋扁桃 B 細胞における B タイプ CpG-DNA 処理によって、real time PCR による PD-L1 の発現が増強された。B タイプ CpG-DNA による B 細胞の PD-L1 発現増強は濃度依存性であり、100nM から有意に発現が増強し、蛋白レベルにおいても発現が亢進していることが確認された。PD-L1 発現は NF κ B の阻害薬である BAY11-7082 にて mRNA の発現が減少した。しかし p38MAPK、JNK、ERK の阻害薬では PD-L1 発現は低下しなかった。また PD-L2 発現も CpG-DNA 処理によって増強したが、PD-L1 よりも軽度の増強であった。一方、ICOS-L 発現は 6 時間の CpG-DNA 処理によって有意に減少した。

スギ花粉症患者からの B 細胞と自己 T 細胞を混合培養し Cryj-1 を添加して 24 時間培養すると T 細胞から IL-5 が産生放出される。そこで B 細胞を CpG-DNA にて 12 時間処理後同様の培養を行うと培養上清中の IL-5 濃度が有意に低下した。そこに可溶性 PD-1 (T 細胞側の PD-L1 リガンド) を添加すると T 細胞の PD-1 の decoy となって CpG-DNA 処理にて発現が増強した B 細胞の PD-L1 に結合し、Cryj-1 添加による IL-5 産生抑制を解除した。さらにスギ花粉症患者からの B 細胞に

CpG-DNA 処理を行うと IL-10 産生が誘導された。

2) 鼻粘膜由来線維芽細胞には TLR1-6、9 が発現していた。この線維芽細胞を Poly-IC で処理すると大量の BLyS の mRNA の誘導と蛋白産生を認めた。BLySmRNA の誘導は 6 時間の処理が最大であった。一方、PGN、LPS、CpG では BLyS の mRNA 誘導は認めなかった。

各種のシグナル阻害薬で処理し BLyS の mRNA 誘導を調べると PI3-kinase 阻害薬にて有意に誘導が低下した。しかし Syk、p38MAPK、JNK、ERK 阻害薬では低下を認めなかった。さらにこの BLyS 誘導は鼻粘膜由来線維芽細胞において口蓋扁桃由来線維芽細胞、皮膚由来線維芽細胞よりも有意に高い誘導を認めた。

3) ヒノキ抽出入浴剤は、使用した 10 名中 3 名が皮膚の掻痒感で脱落し、さらに 2 名がかなりのヒノキのにおいとべたつき感で脱落し、計 5 名が脱落した (50%)。脱落しなかった 5 名のヒノキ花粉ピーク時の症状スコアは 34.7 \pm 5.3 であり 10 名のコントロール患者の症状スコア : 28.1 \pm 2.7 と有意差がなかった。この 15 名はいずれもヒノキ花粉飛散時期に症状を認めていた。途中脱落した患者もすべてヒノキ花粉飛散時期に症状を認めた。以上から今回のヒノキ抽出入浴剤は、効果がなかった。

D. 考察

抗原特異的免疫反応は主に T 細胞と B 細胞が担っている。自然免疫反応と受動免疫反応はお互いに働きあいながら機能を果たしており、自然免疫反応にも B 細胞は関わっている。ヒト B 細胞に B タイプ CpG-DNA を作用させると PD-L1 発現が増強し、CD4 陽性細胞からの Cry j 誘導 IL-5 産生の抑制が確認され、PD-L1 の TCR シグナルに対する抑制作用が示唆された。可溶性 PD-1 が CpG-DNA 処理での B 細胞機能を部分的に解除したことは、PD-L1 と PD-1 の結合を示唆している。この結合により、T 細胞の SHP-2 (src homology region phosphatase) を介してリン酸化されたものを外し (脱リン酸化を起こし)、シグナルを減弱させる。B 細胞の免疫寛容システムは同時に T 細胞の末梢性免疫寛容に関与しており、お互いに影響を及ぼしあいながら機能を果たしている。また実際のスギ花粉症患者においてもその発症機序、制御機構に PD-L1 が関与していることを見出し、これまでとは異なった新規治療ターゲットが増えた。一方、B 細胞から T 細胞機能に促進的に働く共刺激分子 ICOS-L は産生が低下した。

経皮的免疫療法は、魅力的な治療法であるが、ヒノキチオールを用いたものは、粘調度と強いに