

## 花粉症の症状発現病理機構解明に基づいた新規治療薬開発

- 1)徳島大学大学院医歯薬学研究部 生命薬理学分野、2)大阪大谷大学薬学部 薬理学講座  
3)徳島大学大学院医歯薬学研究部 耳鼻咽喉科学分野、4)徳島大学 名誉教授  
湧川朝治<sup>1)</sup>、水口博之<sup>2)</sup>、武田憲昭<sup>3)</sup>、福井裕行<sup>4)</sup>

### 1.緒言

花粉症は、国民の30%が罹患する難治性疾患である。社会的活動の高い年齢層の有病率が高いこと、および、年間の医療費が3,000億円であることによる経済的損失は重大な問題である。花粉症の主要治療薬は抗ヒスタミン薬であるが、この治療薬の単独投与による効果は不十分である。そこで、花粉症症状に関与する病理機構として、抗ヒスタミン薬感受性機構、および、非感受性機構が存在することを証明し、それぞれの機構を標的とする治療薬の併用による花粉症の高度改善治療法の確立を研究目的とした。

### 2.方法

まず、抗ヒスタミン薬感受性病理機構の解明を行った。その結果、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体 (histamine H1 receptor : H1R) 刺激により、蛋白キナーゼ C- $\delta$  (PKC $\delta$ ) の活性化を介して、H1R 遺伝子発現を亢進させることが、くしゃみや鼻汁の症状悪化に関与することを明らかにした。そして、抗ヒスタミン薬は H1R のレベルでこの病理機構を遮断することが考えられた。次いで、アレルギー性鼻炎モデルラットを用いる研究により、抗ヒスタミン薬非感受性機構の存在が明らかとなった。すなわち、抗ヒスタミン薬の単独投与では症状の60%しか改善できないことを見だし、改善できない症状がレンコンエキスにより改善できることを明らかにした。さらに、レンコンエキスと抗ヒスタミン薬の併用投与により、症状を90%改善できることを証明した。

抗ヒスタミン薬非感受性機構は、Nuclear factor of activated T-cell (NFAT) シグナルの亢進が関与し、IL-9 遺伝子が感受性遺伝子であることが示唆された。レンコンエキスに含まれる IL-9 遺伝子発現抑制薬として、エピガロカテキンポリマーの同定に成功した(図1)。

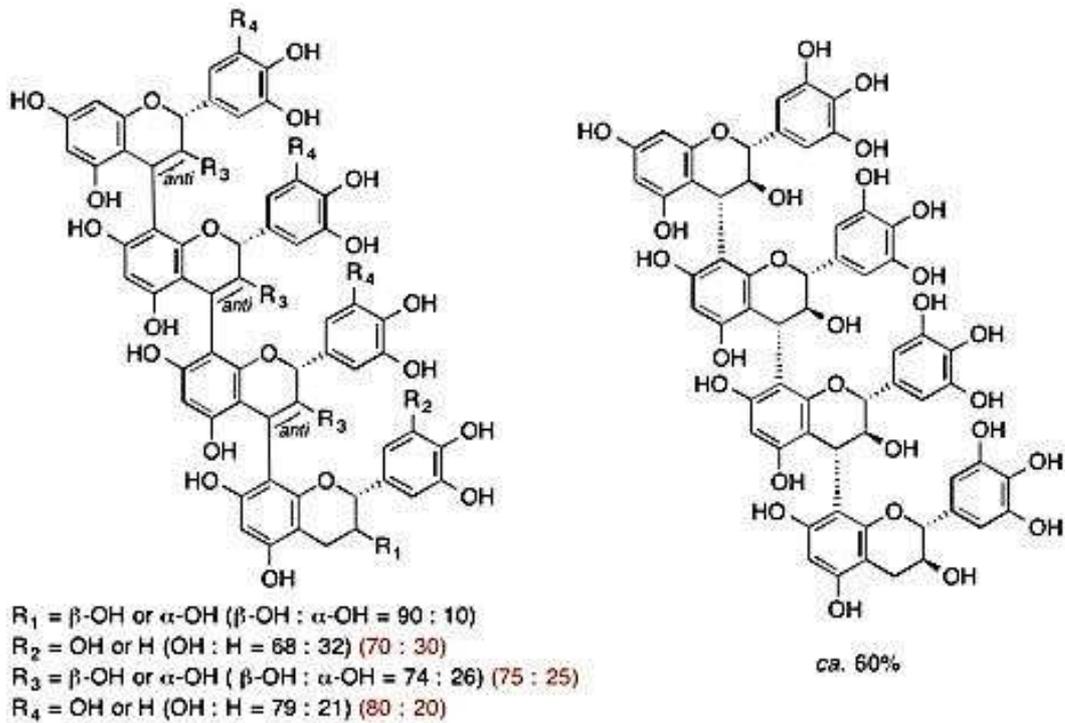


図 1. レンコンエキス由来 IL-9 遺伝子発現抑制化合物、エピガロカテキンポリマーの化学構造。Sephadex LH-20 カラムより 80%エタノールで溶出された分画には 4 量体が多く含まれた。

トルエンジイソシアネートで感作したアレルギー性鼻炎モデルラット (TDI ラット) に抗ヒスタミン薬のエピナスチンと 80%エタノールで溶出された 4 量体エピガロカテキンポリマーを多く含む分画 (レンコン精製品、LR14) の併用投与により、高度な症状改善が見いだされた (図 2)。

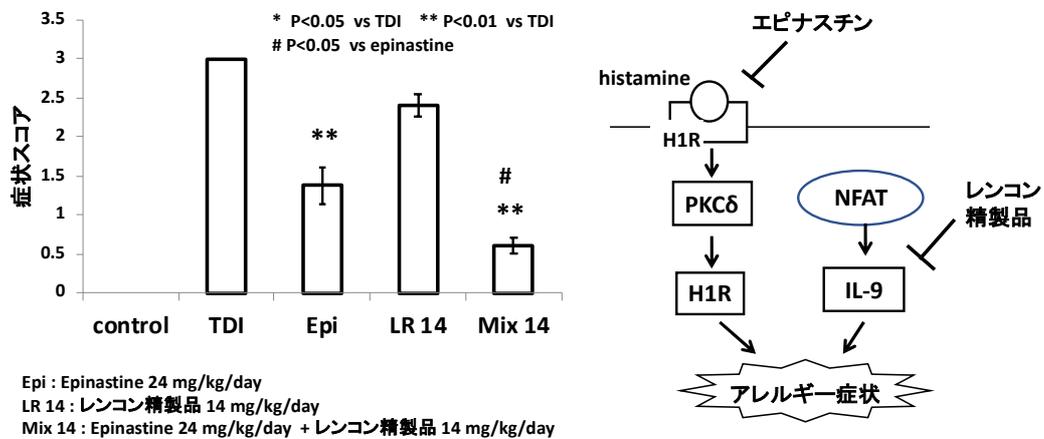


図 2. 左図；TDI ラットに対するエピナスチンとレンコン精製品の併用投与による鼻過敏症症状の高度改善. 右図；鼻過敏症症状改善の分子機構説明図.

### 3.結果

レンコンエキスパウダーのヒトアレルギー性鼻炎患者の鼻と眼のアレルギー症状に対する改善作用をプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験により行った。試験標品として、徳島大学と株式会社ニチレイバイオサイエンスが共同開発したレンコンエキスパウダーを含む顆粒粉末（3.0 g/包）を用いた。被験者には1日のレンコンエキスパウダー摂取量が3.4 gとなるように粉末顆粒を毎日摂取した。評価項目として、日本アレルギー性鼻炎標準 QOL スコア（Japanese rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire：JRQLQ スコア）、アレルギー重症度分類鼻および眼症状スコア、および、下鼻甲介粘膜の色調スコアを測定し、有効性解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）を解析した。倫理的試験実施体制を「ヘルシンキ宣言」の趣旨に基づく倫理的原則を遵守し、チヨダパラメディカルケアクリニック倫理審査委員会の承認を得て、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）の臨床試験登録システムに登録した。

試験標品摂取2、4週間後のJRQLQ眼スコア（図3）、および、8週間後のアレルギー重症度分類眼症状スコア、下鼻甲介粘膜の色調スコアにおいて有意な改善が認められた。一方、JRQLQ鼻スコア、および、アレルギー重症度分類鼻症状スコアには有意差を示さなかった。

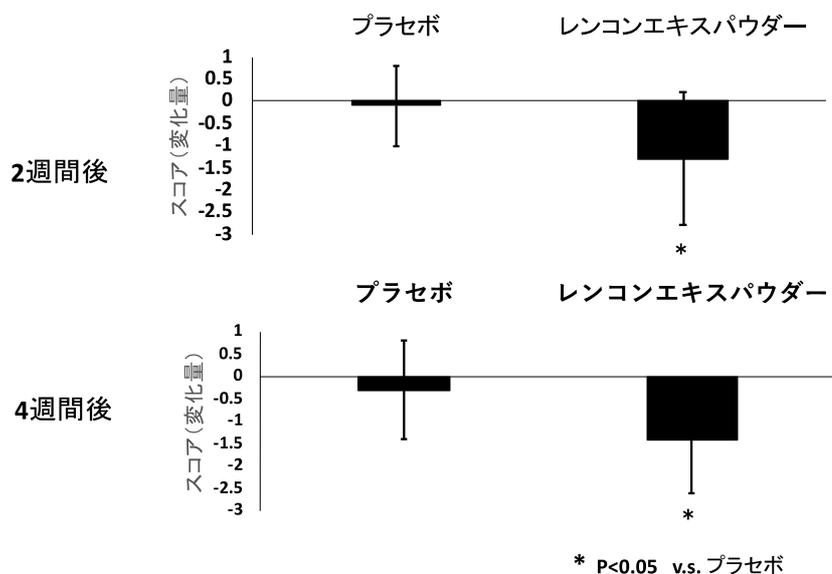


図 3. 試験標品摂取2週間後、および、4週間後のJRQLQ眼スコア.

### 4.考察

本試験により、ヒトのアレルギー疾患の症状に対して、レンコンエキスパウダーの改善作用が証明された。JRQLQ 眼スコア (図 3)、アレルギー重症度分類眼症状スコア、および、下鼻甲介粘膜の色調スコアに対して、レンコンエキスパウダー単独投与で有意な改善作用を示したことは、これらの症状発現に関与する病理機構が NFAT シグナル亢進、IL-9 遺伝子発現亢進の関与が大きいと考えられる。一方、鼻症状に対して有意な作用が見いだせなかった。その理由として、鼻症状は複合的な病理機構により発現していることが考えられた。抗ヒスタミン薬とレンコンエキスパウダーの併用投与による改善作用発現に興味を持たれる。

## 5.成果発表

### 雑誌論文

- 永峰賢一, 竹内心, 中川秀紀, 海老原淑子, 湧川朝治, 北村嘉章 他. レンコンエキスパウダー摂取による鼻と眼のアレルギー症状軽減の検証. *Jpn Pharmacol Ther* 48(9):1559-1569, 2020