

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of antihistamine on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis induced by controlled cedar pollen challenge in an environmental exposure unit

(花粉曝露室のスギ花粉曝露によりスギ花粉症患者に誘発された鼻粘膜ヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現亢進に対する抗ヒスタミン薬の影響)

著者 Yoshiaki Kitamura*, Hideyuki Nakagawa*, Tatsuya Fujii, Takema Sakoda, Tadao Enomoto, Hiroyuki Mizuguchi, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda

*の著者は equal contribution

平成 27 年 10 月 30 日発行 Journal of Pharmacological Sciences
第 129 巻第 3 号 183 ページから 187 ページに発表済

内容要旨

スギ花粉症は I 型アレルギー疾患であり、ヒスタミンが主要なケミカルメディエーターである。くしゃみ・鼻漏などの鼻症状はヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) を介して引き起こされる。治療は H₁R の拮抗薬である抗ヒスタミン薬が第一選択である。スギ花粉が飛散を開始して花粉症が発症してから抗ヒスタミン薬を服用する導入療法が行われることが一般的である。これに対して、スギ花粉の飛散開始前より抗ヒスタミン薬を服用する予防的な初期療法が、導入療法と比較して効果が高いことが報告されているが、その機序には不明な点が多い。本研究では、スギ花粉症患者に花粉曝露室でスギ花粉の曝露を行い、誘発される鼻症状および H₁R 遺伝子発現の亢進が、抗ヒスタミン薬の予防的投与によって抑制されるかについて検討した。

スギ花粉症患者 20 名を対象に、花粉非飛散期に花粉曝露室を用いて花粉曝露試験を行った。1 回目は無投薬でスギ花粉 8000 個/m³ を 3 時間曝露した。1

回目のスギ花粉曝露により、鼻粘膜の *H1RmRNA* は 14 人で増加したが 6 人で増加しなかった。そこで 14 人を responder とし、抗ヒスタミン薬である ebastine を 3 日間、予防的に経口投与した後、2 回目のスギ花粉曝露を行った。自覚症状は、くしゃみと鼻をかんだ回数をスコアとして評価を行った。曝露前後に鼻粘膜を擦過採取し、*H1RmRNA* を real time PCR で測定した。本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を受け、研究開始前に被験者に文書でインフォームドコンセントを得てから行った。

スギ花粉暴露により鼻粘膜の *H1RmRNA* が増加した 14 人 responder のくしゃみ・鼻漏スコアは、スギ花粉暴露 30, 120, 150, 180 分後に有意に上昇したが、6 人の non-responder では上昇しなかった。3 か月後に responder に ebastine を 1 日 10 mg で 3 日間服用させ、2 回目のスギ花粉曝露を行った。暴露によるくしゃみ・鼻漏スコアは有意に抑制され、鼻粘膜の *H1RmRNA* は増加しなかった。さらに、ebastine を 3 日間服用した 2 回目の曝露前の鼻粘膜の *H1RmRNA* は、1 回目の曝露前と比較して有意に減少していた。

本研究で、スギ花粉暴露はスギ花粉症患者のうち 14 人の responder に鼻症状と鼻粘膜の *H1RmRNA* の up-regulation を誘発した。我々のこれまでの研究でヒスタミン刺激により *H1RmRNA* が up-regulation することを明らかにしており、花粉暴露により鼻粘膜の肥満細胞から遊離されたヒスタミンが H1R に結合し、鼻症状と鼻粘膜の *H1RmRNA* の up-regulation を誘発したと考えられた。また、花粉暴露前の抗ヒスタミン薬の投与は、花粉暴露による鼻症状と鼻粘膜の *H1RmRNA* の up-regulation も抑制した。このことから、抗ヒスタミン薬の予防的投与は H1R をブロックして花粉暴露により遊離したヒスタミンによる鼻症状を抑制するだけでなく、ヒスタミンにより誘発される H1R 遺伝子の転写活性化も抑制したと考えられた。さらに抗ヒスタミン薬の予防的投与は、花粉暴露前の鼻粘膜の *H1RmRNA* を減少させた。このことから、抗ヒスタミン薬はヒスタミン非存在下でも H1R 遺伝子の基本転写を抑制すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1286号	氏名	中川 英幸
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 久保 宜明 副査 松本 満		

題目 Effects of antihistamine on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis induced by controlled cedar pollen challenge in an environmental exposure unit

(花粉曝露室のスギ花粉曝露によりスギ花粉症患者に誘発された鼻粘膜ヒスタミン H₁ 受容体 mRNA 発現亢進に対する抗ヒスタミン薬の影響)

著者 Yoshiaki Kitamura*, Hideyuki Nakagawa*, Tatsuya Fujii, Takema Sakoda, Tadao Enomoto, Hiroyuki Mizuguchi, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda

(*の著者は equal contribution)

平成 27 年 10 月 30 日発行 Journal of Pharmacological Sciences
第 129 巻第 3 号 183 ページから 187 ページに発表済

(主任教授 武田憲昭)

要旨 スギ花粉症の治療には抗ヒスタミン薬が第一選択である。スギ花粉の飛散開始前より抗ヒスタミン薬を服用する予防的な初期療法が、花粉症が発症してから服用する導入療法と比較して効果が高く推奨されているが、その機序には不明な点が多い。本研究では、スギ花粉症患者に花粉曝露室でスギ花粉の曝露を行い、誘発される鼻症状および鼻粘膜ヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) 遺伝子発現の亢進が、抗ヒスタミン薬の予防的投与によって抑制される

かについて検討した。

スギ花粉症患者 20 名を対象に、花粉非飛散期に花粉曝露室を用いて花粉曝露を行った。1 回目は無投薬でスギ花粉 8000 個/m³を 3 時間曝露した。1 回目のスギ花粉曝露により鼻粘膜の H1R mRNA は 14 人で増加したが 6 人で増加しなかった。そこで 14 人を responder とし、抗ヒスタミン薬である ebastine を 3 日間、予防的に経口投与した後、2 回目のスギ花粉曝露を行った。鼻症状はくしゃみ・鼻漏スコアで評価した。曝露前後に鼻粘膜を擦過採取し、H1R mRNA を real time PCR で測定した。

スギ花粉曝露により responder のくしゃみ・鼻漏スコアは上昇したが、non-responder では上昇しなかった。Responder に対する ebastine の予防的投与により、2 回目のスギ花粉曝露によるくしゃみ・鼻漏スコアは有意に抑制され、鼻粘膜の H1R mRNA の増加は完全に抑制された。さらに、ebastine の予防的投与により 2 回目の曝露前の鼻粘膜 H1R mRNA は、1 回目の曝露前と比較して有意に減少していた。

以上の結果から、responder では花粉曝露により鼻粘膜の肥満細胞から遊離されたヒスタミンが H1R に結合し、鼻症状と鼻粘膜の H1R mRNA の up-regulation を誘発したと考えられた。抗ヒスタミン薬の予防的投与は、H1R をブロックしてヒスタミンによる鼻症状を抑制するだけでなく、ヒスタミンにより誘発される H1R 遺伝子の転写活性化を抑制し、さらにヒスタミン非存在下でも H1R 遺伝子の基本転写を抑制することにより鼻症状を抑制したと考えられた。

本研究は花粉症に対する抗ヒスタミン薬による初期療法の機序を明らかにしたものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。