

アレルギーの発症・悪化を防ぐヘルスケア技術開発 ～汗と食物によるアトピー克服戦略～

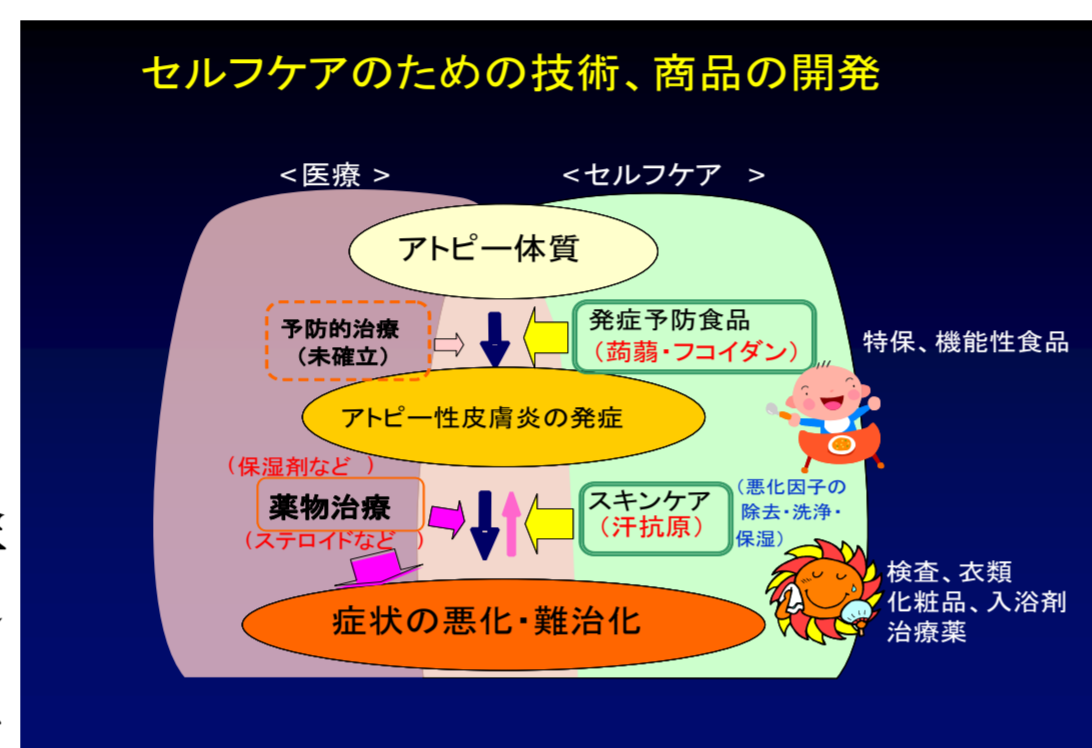
研究代表者名(所属名): 秀 道広 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授)

研究者名(所属名): 亀好良一 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)、田中稔彦、平郡隆明 (広島大学医学部附属病院皮膚科) 三原祥嗣 (広島大学自然科学研究支援開発センター)、竹野幸夫 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科顎口腔頸部医科学)、上野義隆 (広島大学病院光学医療診療部)、松尾裕彰 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科薬物病態治療学)、東城博雅 (大阪大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学)、大水総一、柳瀬雄輝 (財)ひろしま産業振興機構)、鈴木秀規 (湧永製薬(株))
参加機関名: 広島大学、湧永製薬(株)、西川ゴム工業(株)、清水化学(株)、タングルウッド(株)、トーヨーエイテック(株)、(株)アンデルセン、パン生活文化研究所、(株)モリテックス その他 4社

研究概要:アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー疾患の発症および悪化を防ぐヘルスケア技術として、汗に含まれる自己抗原を精製し、その性質を明らかにすることにより汗アレルギーの診断方法、減感作療法、および汗抗原を効率よく捕捉、失活するためのスキンケア技術を開発し、一部の商品では臨床試験でその有用性を証明した。汗アレルギーの検査法としては、従来法に加えて表面プラズモン共鳴 (SPR)による方法を開発し、さらに光ファイバーの先端で細胞応答を検出することに成功した。さらに、外来抗原の存在下でもアレルギー疾患そのものを発症させないために食物多糖類の免疫系に及ぼす作用を研究し、もずく成分であるフコイダン、および小分子化したこんにやくグルコマンナンにアレルギーの発症を抑制する作用を見いだした。これらは直接またはT細胞を介して他の免疫系を抑制することなくB細胞のクラススイッチを作用し、アトピー性疾患にみられるIgE産生を選択的に抑制した。そのため既に疾患を発症した個体には効果が効果なく、個体が抗原に暴露される前に投与することで効果を発揮することを明らかにした。これらの成果を踏まえ、抗アレルギー機能性食品の開発を目指し、イヌおよびヒトを対象とした臨床試験を実施した。

背景と目的:

国民病としてのアトピー性疾患:アトピー疾患は、今や国民の3割が何らかのアトピーを持つと言われ、特にアトピー性皮膚炎およびスギ花粉症は個々の患者の生活の質のみならず、国家経済の視点からも重要な課題である。しかしながら、現在、アレルギー疾患に



対しては原因となるアレルゲン(抗原)を同定して接触を回避すること、起きてしまったアレルギー性炎症をステロイドなどの特異性の低い炎症抑制的治療薬で制御するしか方法がない。

アトピー性皮膚炎における汗アレルギー:加えてアトピー性皮膚炎では、鶏卵を初めとする食物、ダニに代表される様々な環境抗原が悪化因子として知られているものの、未だ決定的な因子は同定されていない。そこで本プロジェクトは、アトピー性皮膚炎がしばしば汗により悪化することに着目し、汗に含まれる皮膚炎の悪化因子を精製、同定して汗アレルギーを診断し、その対策としてのスキンケアを支援するための技術、商品を開発することを目指した。

アレルギーの発症そのものを防ぐ食物多糖類:また、アトピー性疾患の特徴である、環境中にある様々なアレルゲンに対する過敏性に対応するため、アレルゲンがあっても病気そのものを発症することを防ぐ自己対策のための予防的治療法を研究、開発した。

研究目標:

1) 汗に含まれる自己抗原の同定と医療応用

- ・汗抗原の精製と抗汗モノクローナル抗体の作製
- ・汗アレルギー検査薬及び検査装置の開発 (ヒスタミン遊離試験(HRT)キット、抗原・抗体診断薬、光ファイバー型SPRセンサー装置)
- ・抗汗アレルギー効果を持つ素材の探索及び製品化 (化粧品、医薬部外品 (入浴剤等))
- ・汗アレルギーのメカニズム解析 (特異的な免疫寛容の誘導方法の開発)

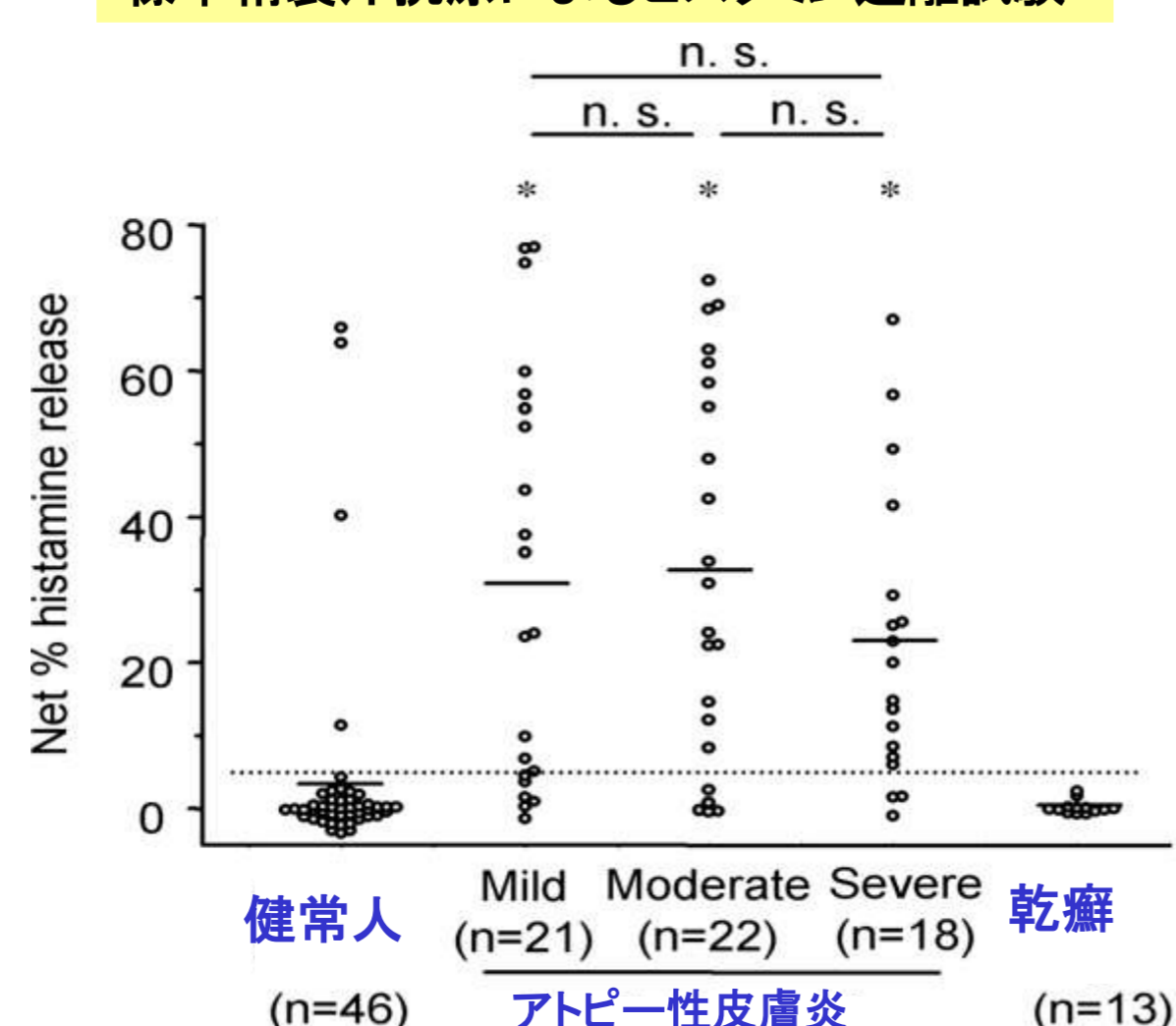
2) 食物多糖類によるアトピー発症予防法の開発

- ・多糖類の抗アレルギー作用機序の解明: 動物モデル、*in vivo*、*in vitro*の研究 (作用点、標的細胞、標的分子の同定、生化学的性質の把握)
- ・臨床的有効性発揮のための使用方法の確立: 効果的な投与方法 (投与量、投与タイミングおよび期間等)
- ・臨床治験の実施 (安全性の確認試験、各種アレルギー疾患での効果確認)
- ・抗アレルギー効果をもつ機能性食品の開発 (加工法、食品形態、利用方法)

研究成果:

①汗抗原解析: ヒトの汗から汗アレルギーの原因抗原を精製し、その性質を調べた。同時に、これを用いて、抗原活性を中和するモノクローナル抗体を樹立・調製した。これを用いて汗抗原を回収精製すると共に、汗抗原の検査薬の開発を行った。

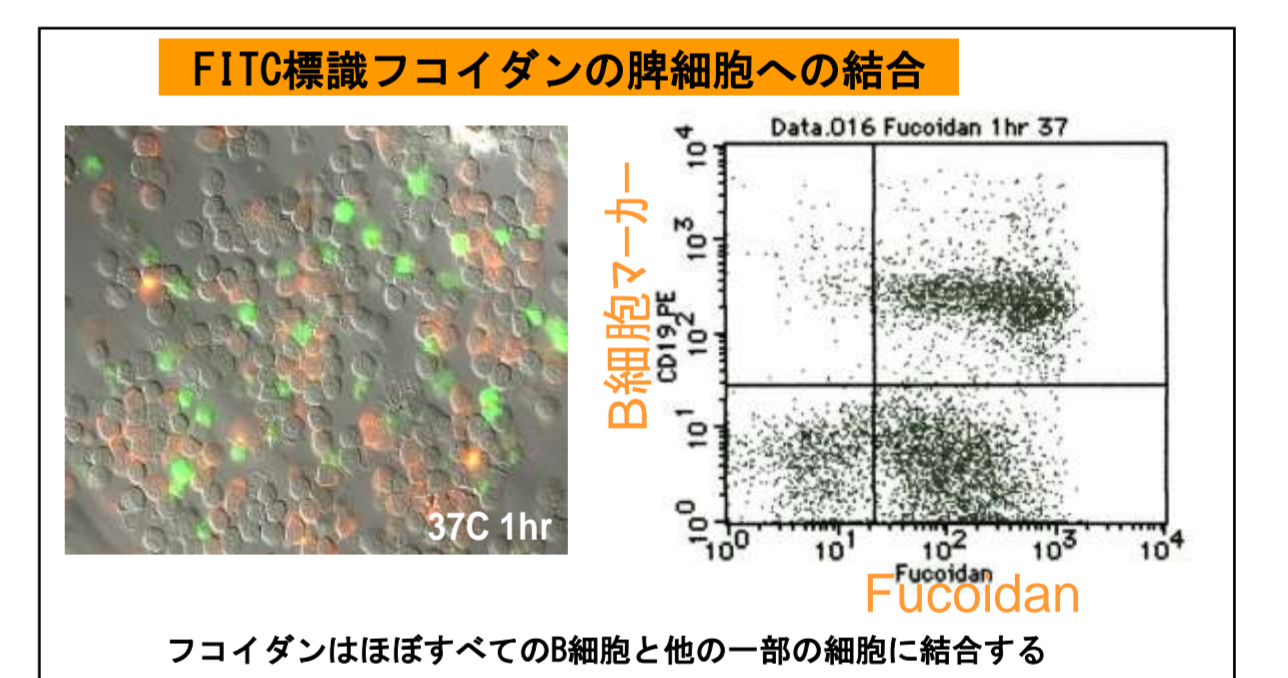
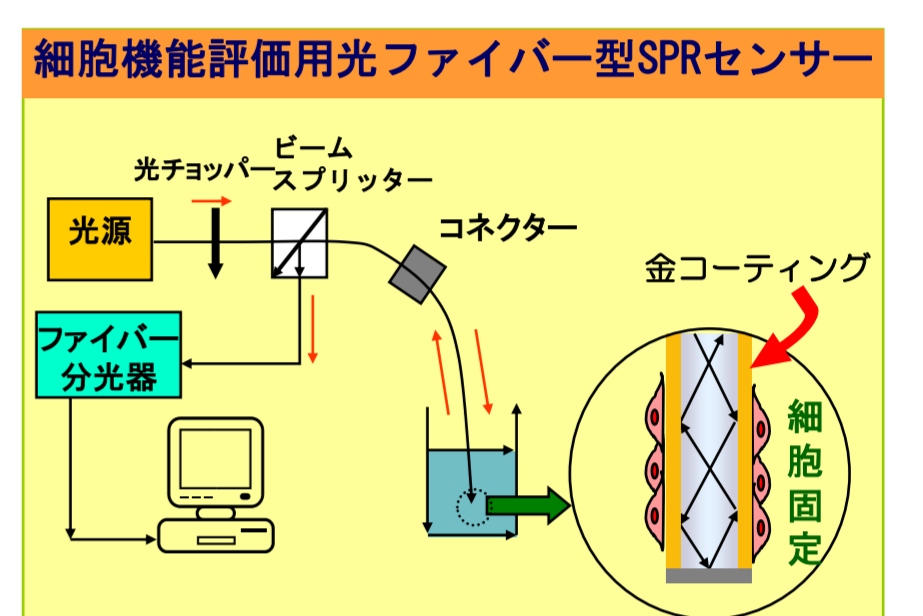
標準精製汗抗原によるヒスタミン遊離試験



②臨床・産業応用: 汗アレルギー診断薬として、ヒスタミン遊離試験キット(試作品)を開発した。また、光ファイバーの先端で細胞の反応を検出する光ファイバー型SPR装置のプロトタイプを作製した。汗抗原対策用商品開発のための素材を探索し、有望なものについては、化粧品、入浴剤他の医薬部外品での製品化検討も行った。

③小分子化蒟蒻ならびにフコイダンに、I型アレルギーの発症を抑制する効果があることを発見した。また、その作用点はB細胞のIgEクラススイッチにあること、効果を発揮するために適切な投与量、投与タイミングおよび期間などの使用方法を検討し、抗原に対する過敏性獲得の前の投与が有効であることを明らかにした。

④臨床・産業応用: 動物試験を経て、その安全性・有効性の評価を行い、アレルギー性鼻炎などではヒトでの臨床試験も実施した。ペット用フコイダン製剤の開発を行い、臨床試験を実施した。



事業化・波及効果及び国際性・広域性:

各参加企業と共同で、汗アレルギー対策のための予防用品の開発を行ない、それぞれ臨床試験を実施した。特に汗アレルギー診断用ヒスタミン遊離試験の開発過程では、主要アレルゲンとして広く認識されるようになり、国内外を問わず関連の研究や商品開発への道を開くことになった。また、汗アレルギー検査装置として光ファイバー型SPR装置システムを開発できたことにより、他の疾患の検査装置及び各種のバイオ研究支援用センサーとしての可能性も考えられる。一方、アレルギーを予防する機能を持つ食品はまだ開発・上市されておらず、本研究による食物多糖類は、抗アレルギー食品として有望であると期待される。また、得られた知見は、IgE産生調節機構、アトピー性皮膚炎発症機序の解明にもつながるものであり、医薬品やそのリード化合物の開発にも発展するものと考えられ、日本国内・海外における機能性食品・抗アレルギー薬市場への発展期待できる。

今後の展開:本研究では、アレルギーの発症メカニズム解明とその対策、また、予防手段としての食物多糖類の機能解明とその食品への応用を目指して総合的に研究・開発を進めてきた。今後、さらに研究を継続すると共に、その成果を基にしたアレルギー対策用品の開発も継続してゆきたい。