

食物アレルギーの根本的治療法の確立を目指した葛根湯を併用した経口免疫療法の検討

富山大学
和漢医薬学総合研究所
消化管生理学分野
助教 山本 武

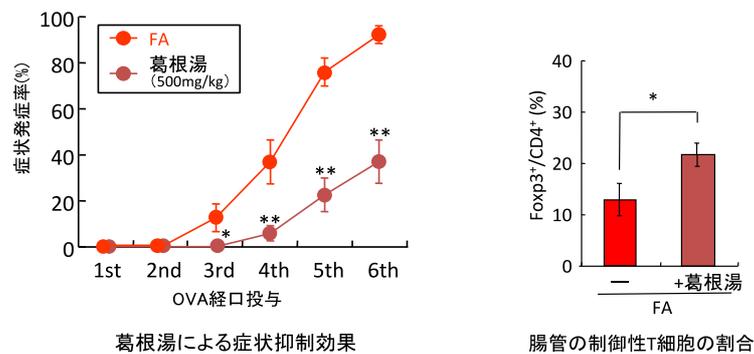
漢方薬は古くから種々の疾患に使用され、多くの症例報告により有効性が示されている。従って、漢方薬は有用な創薬ソースであると考えられ、複数の構成生薬から抽出された多くの成分に創薬シードとなる物質が存在する可能性がある。また、漢方薬の構成成分のみならず多成分で複数の治療標的を制御することによって治療することが可能な特性をもつ漢方方剤も、未だ治療薬が無く複数の要因が発症に関与すると考えられている疾患に対して漢方薬のドラッグリポジショニングとして創薬シードとなる可能性がある。従って、創薬の観点から漢方薬の構成成分やドラッグリポジショニングについて検討することは重要であると考えられる。

今回は、アレルギー疾患の中でも、未だ治療法・治療薬の無い疾患である食物アレルギーに対して、病態モデルを作製し漢方薬のドラッグリポジショニングとして葛根湯を応用した治療について検討した成果を紹介する。

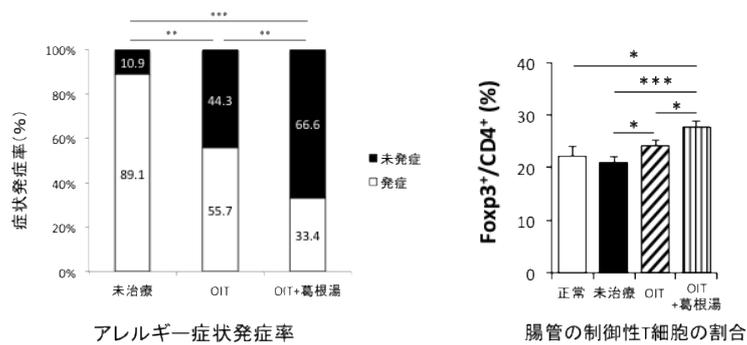
食物アレルギーは、食物の摂取により免疫学的な応答を介して様々な症状を発症する疾患である。近年、食物アレルギーの患者数は急増していると報告されているが、未だ発症機序や病態形成機序には不明な点が多く、根本的治癒に至る治療法も確立していない。現在、食物アレルギーの治療は原因抗原を除去する除去食療法が行われている。しかし、不慮の原因食物（原因抗原）摂取により重篤な症状が発症した事故報告もあり、根本的治癒に至る治療法や治療薬の開発が強く望まれている。

近年、アレルギー患者に対して原因抗原（アレルゲン）をごく微量から増量しつつ投与し続ける免疫療法の有用性が明らかになり、スギ花粉症やダニアレルギー性鼻炎に対しては免疫療法薬が認可され、アレルギー疾患を根本的に治癒し得る可能性が示唆されている。しかし、これらの免疫療法は原因抗原の投与により行なわれるため、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現する場合があることや必ずしも耐性獲得が誘導できるわけではないこと、耐性の誘導に数年に渡る長期間の投与が必要であることなど患者への負担が多いため、スギ花粉症やダニアレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患に対しては一定の成果が報告されているものの、未だ研究段階の治療法とされ一般診療には推奨されていない。また、これら免疫療法の治療機序には、抗原特異的 IgE の抗体価の減少や抗原特異的 IgG4 の抗体価の増加、免疫抑制性の制御性 T 細胞の増加の関与が示唆されているが、詳細は十分には明らかになっていない。

複数の生薬により構成される漢方薬は多成分系の複合薬物であり、複数の治療標的に作用することにより生体の調節機構（神経系、免疫系、内分泌系等）の病的なバランスの偏りを改善することを目的とした方剤が多い。従って、漢方薬は免疫系のバランスの破綻が発症に關与するアレルギー疾患の治療に対しても使用されており、アトピー性皮膚炎に対しては十味敗毒湯、消風散、柴胡清肝湯、補中益気湯など、アレルギー性鼻炎に対しては小青竜湯、葛根湯、苓甘姜味辛夏仁湯など、漢方薬による有効な症例が報告されている。そこで、アレルギー疾患のひとつである食物アレルギーに対しても漢方薬が有効であると考え、ヒトと同様に食物抗原摂取により症状を発症する食物アレルギー病態モデルを確立し漢方薬の効果の検討を行った。その結果、葛根湯が腸管粘膜免疫系の過剰亢進を抑制することにより、食物アレルギーの症状の発症を抑制することを明らかにした。また、葛根湯による腸管粘膜免疫系の抑制効果は、腸管粘膜に増加した制御性 T 細胞（CD4⁺Foxp3⁺ T 細胞）の作用によることを明らかにした。



さらに我々は、食物アレルギーの治療に葛根湯を応用する方法として、根本的治癒に至る可能性があるが未だ副作用の発症や十分には高くない治療効率などの問題のために一般診療には推奨されていない経口免疫療法と葛根湯を併用することにより、食物アレルギー疾患の治療を安全にかつ効率的に行う新たな治療法（葛根湯と経口免疫療法の併用療法）を考案した。この併用療法の検討のためにアレルギー症状を発症した食物アレルギー病態モデルマウスに対して臨床研究と同様に経口免疫療法を行う経口免疫療法モデルを新たに確立し、葛根湯の併用による効果とその機序の検討を行った。経口免疫療法と葛根湯の併用療法（OIT+葛根湯）は、経口免疫療法（OIT）による単独の治療よりも治療効率が高いことを明らかにした。さらに、併用療法により腸管の制御性 T 細胞（CD4⁺Foxp3⁺ T 細胞）が増加し、腸管粘膜免疫系の過剰な亢進が改善されることを明らかにした。従って、制御性 T 細胞の誘導が葛根湯と経口免疫療法の併用療法の治療機序のひとつであり、この免疫抑制作用により治療効率が上がることを明らかにした。



本研究では、食物アレルギーの治療に漢方薬のドラッグリポジショニングとして葛根湯を応用するために、経口免疫療法モデルを新たに確立し、葛根湯と経口免疫療法の併用療法が食物アレルギーの治療に対し有効であることを明らかにした。現在、さらに詳細な治療機序の検討や治療効率の増加を目指した検討を行うとともに、これらの基礎研究を基に富山大学附属病院小児科と臨床共同研究として富山大学倫理委員会から倫理承認を受け、葛根湯を併用した経口免疫療法による食物アレルギー治療のランダム化比較試験を進行している。

これらの研究成果は、漢方薬の基礎研究が食物アレルギーの治療に繋がる可能性を示すものであり、食物アレルギーの治療法や治療薬の創出への展開が期待される。

略歴

学歴

- 1995年3月 静岡県立大学 薬学部 卒業
- 1999年3月 静岡県立大学大学院 生活健康科学研究科 食品栄養科学専攻 中退
- 2002年9月 静岡県立大学大学院 生活健康科学研究科 博士（食品栄養科学）

職歴

- 1999年4月 県立長崎シーボルト大学 看護栄養学科 助手
- 2004年9月 富山医科薬科大学 和漢薬研究所 消化管生理学分野 助手
- 2007年4月-現在 富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野 助教