

Title	Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis : a randomized double-blind placebo-controlled trial
Author(s)	河合, 麻理
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49986">https://hdl.handle.net/11094/49986</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かわい まり 河合 麻理
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 22754 号
学位授与年月日	平成21年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis : a randomized double-blind placebo-controlled trial (フラボノイド(酵素処理イソケルシトリン)のスギ花粉症に対する有効性)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎 (副査) 教授 片山 一郎 教授 田野 保雄

### 論文内容の要旨

#### 〔 目 的 〕

アレルギーの有病率増加の一環境要因として、食生活の変化が注目されている。特に、野菜類の摂取量の低下がアレルギー発症の原因の一端と言われている。これまで、我々は野菜や果物に豊富に含まれるフラボノイドについて以下のことを明らかにしてきた。フラボノイドはポリフェノール類に属し、植物で合成される化学構造により8種類以上に分類されている。抗アレルギー作用としては、好塩基球や肥満細胞におけるTh2 サイトカイン (IL-4/IL-13) やヒスタミン産生およびCD40リガンドの発現を抑制すること、作用機序として転写因子のAP-1とNFATの活性化を抑制すること、フラボノイドのサイトカイン産生抑制活性にはヒユラルキーが存在すること、また、アトピー性皮膚炎モデルマウスでの発症予防、症状軽減効果などを示してきた。疫学研究では、フラボノイド高摂取群での喘息発症が低いとの報告があり、以上の結果より適切なフラボノイドの摂取がアレルギー疾患に対する食事療法や予防法となる可能性を提言してきた。そこで、今回我々は、フラボノイド(酵素処理イソケルシトリン (EMIQ))の摂取がスギ花粉症の症状軽減に有効なのか検証した。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

プラセボ対照二重盲検群間比較試験により、フラボノイド(酵素処理イソケルシトリン)のスギ花粉症状に対する有効性を検討した。使用するフラボノイドは、酵素処理イソケルシトリン (EMIQ)であり、食品衛生法で認可されている食品添加物である。ヒトでのacceptable daily intakeは4.8mg/kg/dayである。イソケルシトリンはケルセチンの配糖体であり、C環の3の位置に糖鎖を付加したもので消化管からの吸収が上昇することが確認されている。

平成19年度の花粉尘散後(飛散日2月7日)に試験を開始(治療試験)し、期間は8週間とした。試験方法としては、2007年のスギ花粉飛散後(3月4日)より8週間、EMIQを100mg/dayもしくはプラセボを1日2回内服した。主要評価項目としては、症状：鼻炎症状、結膜炎症状のスコア、薬物使用

スコア、QOLスコア、日常生活の支障度、副次評価項目としては、総IgE、スギ特異的IgE、ヒノキ特異的IgE、血清中サイトカイン、酸化化活性 (FRAP : Ferric reducing antioxidant power)、酸化物質 (Hexanoyl-Lysine, oxidized LDL)を測定した。

結果は、総症状+薬物使用スコア、総症状スコアにおいてはプラセボ群では花粉の飛散数が最も増加した時期(4~5週)にスコアが上昇した。全期間を通したスコアでは有意差はなかったが、この期間においては、有意にEMIQ群でスコアは低下した。鼻炎症状スコアでは鼻症状+薬物スコア、鼻症状スコア単独、くしゃみ、鼻水、鼻閉スコアともに両群間に大きな差は見られなかった。一方、結膜炎症状スコアでは、全期間を通して眼症状スコア+薬物スコア、眼症状スコアがEMIQ群で有意に低下し、目のかゆみのスコア、涙スコア、結膜充血スコアもプラセボ群に比べて5-6週においてEMIQ内服群ではスコアが低下した。QOL、薬物使用スコアにおいては両群に差を認めなかったが、日常生活支障度は一定の期間(4-7週)でEMIQ群で低下した。また、血清IgEやサイトカイン(IL-4, IL-13)に変動はなく、酸化物質 (hexanoyl-lysineやoxidized LDL)はフラボノイド群で低下傾向を示した。

#### 〔 総 括 〕

本試験において、総症状スコアはフラボノイド摂取群で抑制される傾向にあり、結膜炎症状は統計学的に有意にフラボノイド摂取群で抑制されていたことより花粉症の結膜炎症状の軽減に有効であることが明らかとなった。なお、2008年に施行した予防試験においても同じ結果が得られている。なぜ鼻炎に有効でなく結膜炎に効果があるのか、その機序に関して今後の解析が必要であるが、適切なフラボノイドの摂取がアレルギー疾患に対する補完代替療法や予防法となる可能性を示唆する。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、プラセボ対象二重盲検比較試験においてフラボノイドそのもののスギ花粉症の結膜炎に対する有効性を初めて明らかにしたものである。

今回のフラボノイド内服試験はvitroの実験でのフラボノイドのサイトカイン産生抑制作用などの抗アレルギー作用の結果を踏まえ、その花粉症に対する有効性を評価したものである。フラボノイド(酵素処理イソケルシトリン)100mg/日を8週間内服することで、スギ花粉症の結膜炎に対する症状の予防及び症状軽減効果を認めた。今回使用した酵素処理イソケルシトリンはケルセチンの配糖体である。ケルセチンは野菜や果物に多く含まれるフラボノイドであり、今回の試験結果は、これらの食物を適切に摂取することがスギ花粉症に有効であることを示し今後のアレルギー疾患発症の一つの予防法となり得る可能性があり、学位に値すると考える。