



大阪大学中之島センター
2012.7.6

第 13 回 徳島大学研究者との集い

徳島大学発医食同源イノベーション
～ 健康保持増進を目指した研究者達の素顔 ～

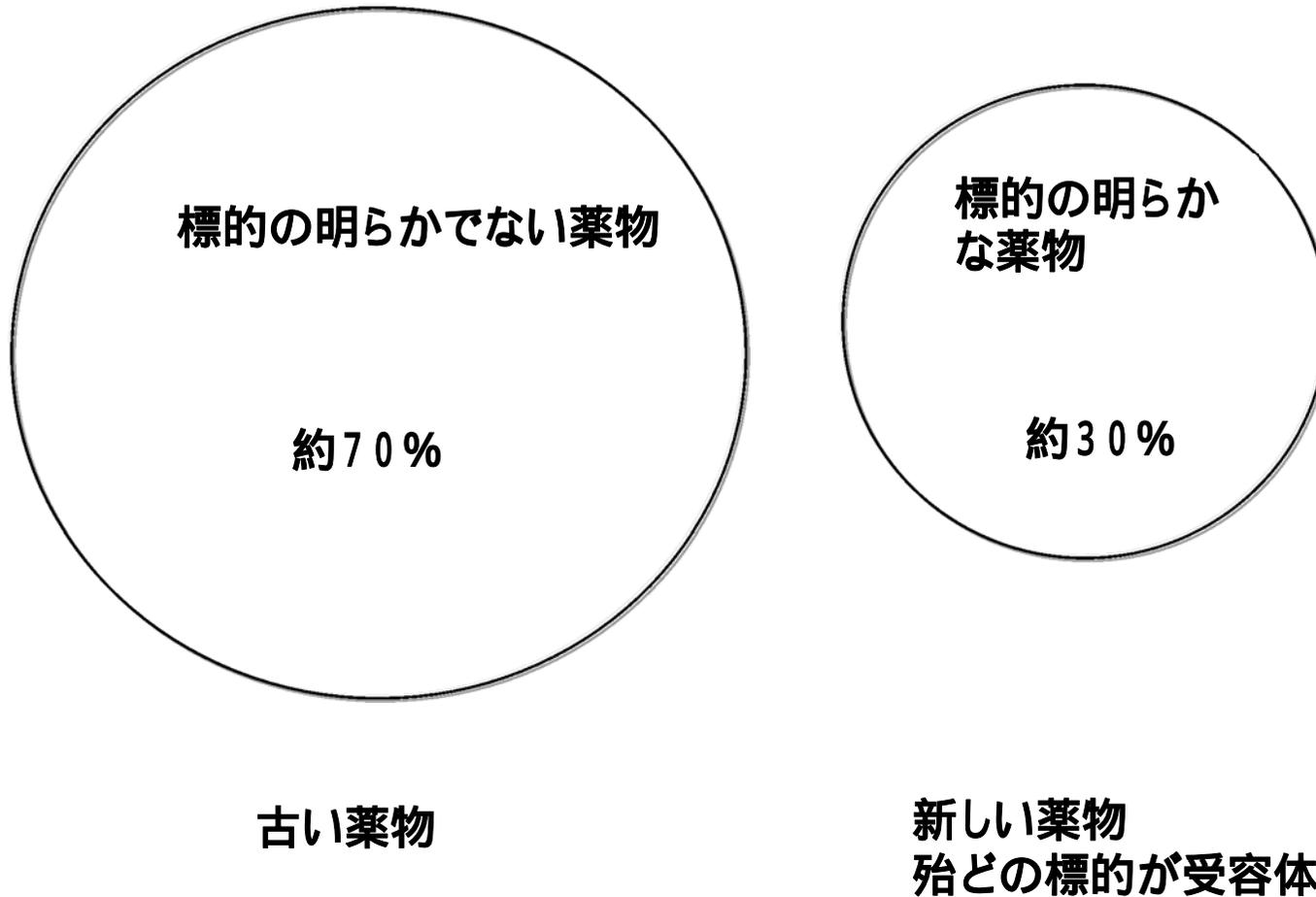
『アレルギー疾患治療戦略の新しい取り組み』

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理学分野

福井裕行



薬物の標的分子



受容体の存在の予言



βブロッカー、H₂ ブロッカー開発(ノーベル賞受賞)



受容体のクローニングによる実体の解明
(1980 ~)

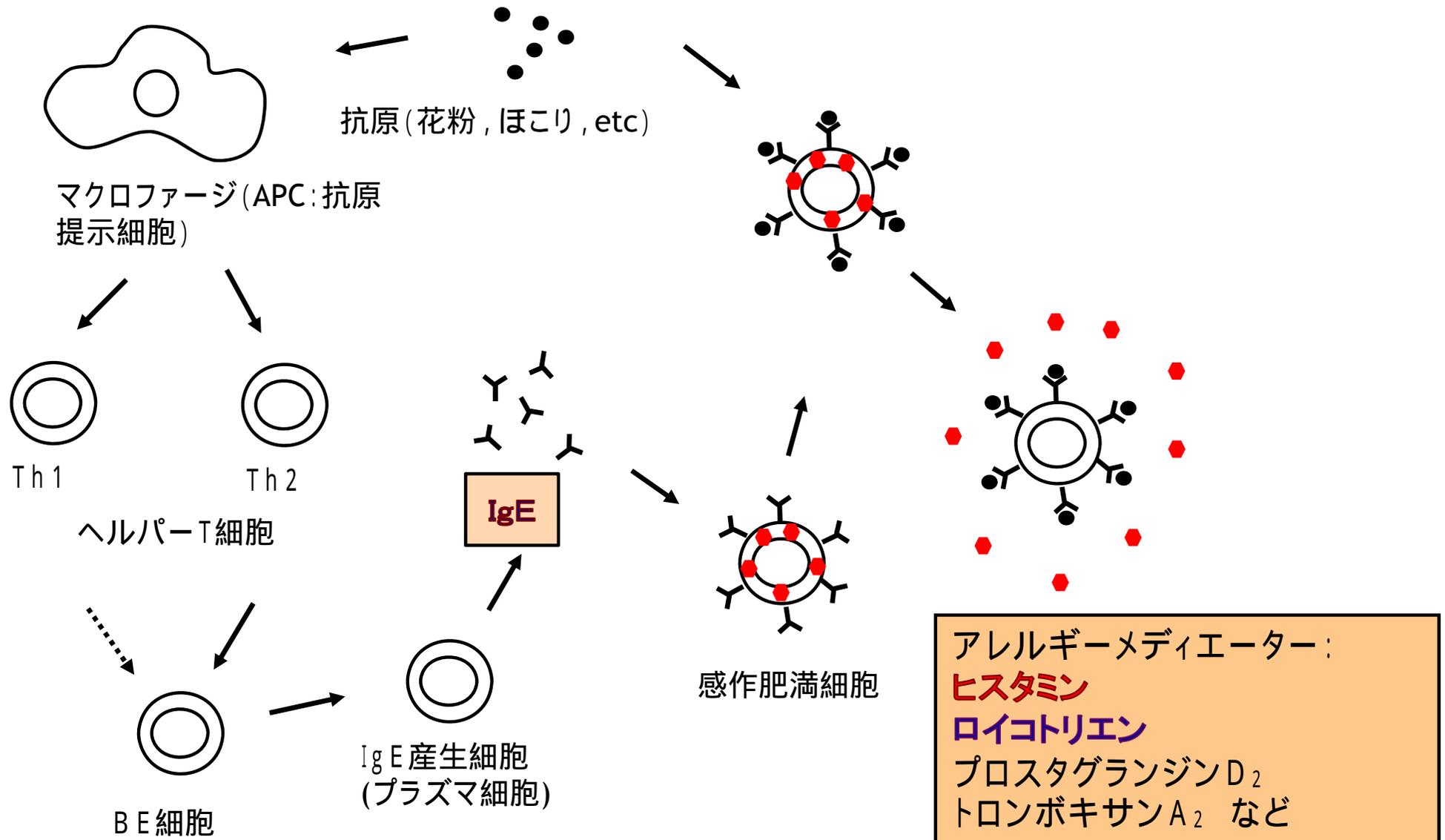


受容体拮抗薬、作動薬がくすりの3分の1を占める。

抗ヒスタミン薬 (ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬) は受容体拮抗薬の概念が成立する以前に開発された。



即時型アレルギー(I 型アレルギー)





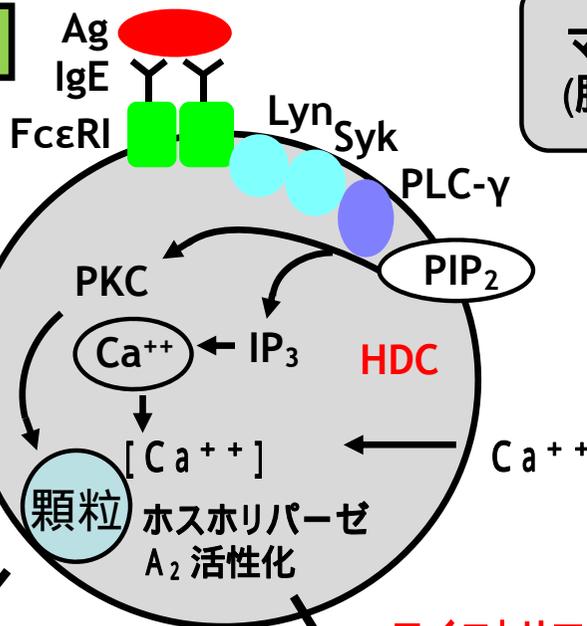
マスト細胞の IgE 受容体刺激によるヒスタミン遊離とヒスタミン H₁ 受容体刺激

ステロイド

抗体医薬: 抗 IgE 抗体

マスト細胞
(肥満細胞)

アレルギーサイトカイン
IL-4, IL-5, IL-9, IL-13



知覚神経
平滑筋
毛細血管
血管内皮細胞
副腎髄質
Th1 ヘルパー-T細胞
樹状細胞

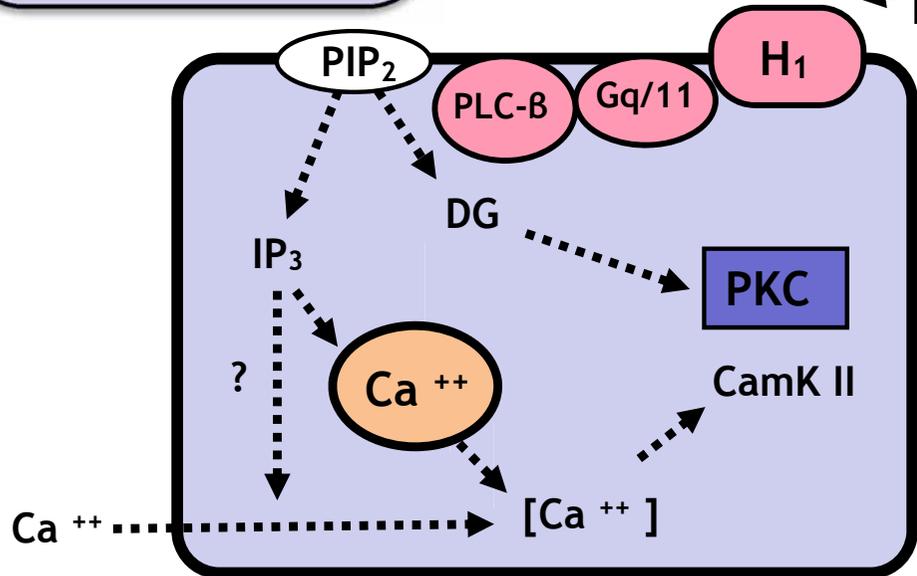
抗ヒスタミン薬

ヒスタミン
トリプターゼ
ヘパリン

ロイコトリエン
プロスタグランジン
トロンボキサン
PAF

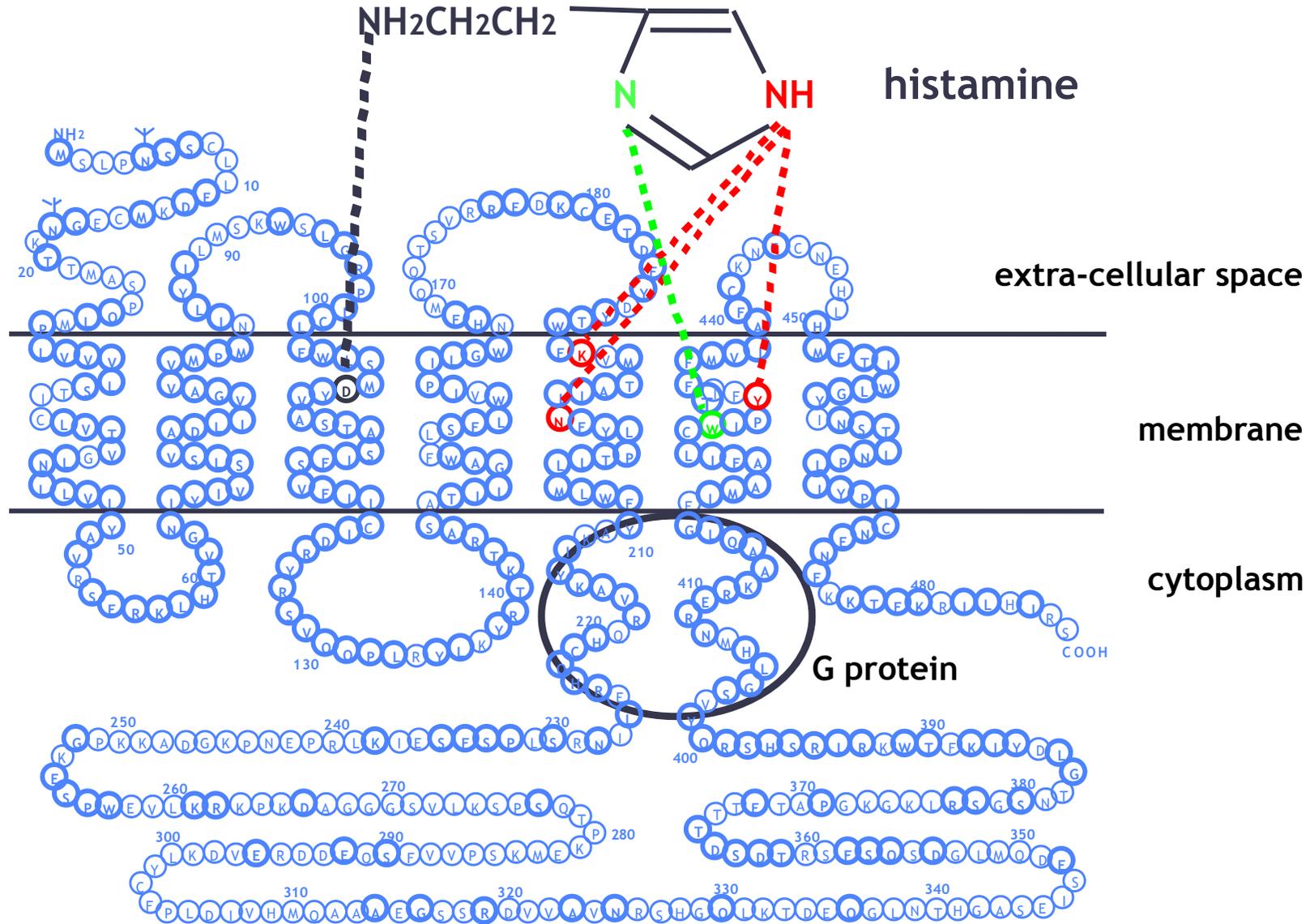
ロイコトリエン受容体拮抗薬

細胞間シグナルの遮断



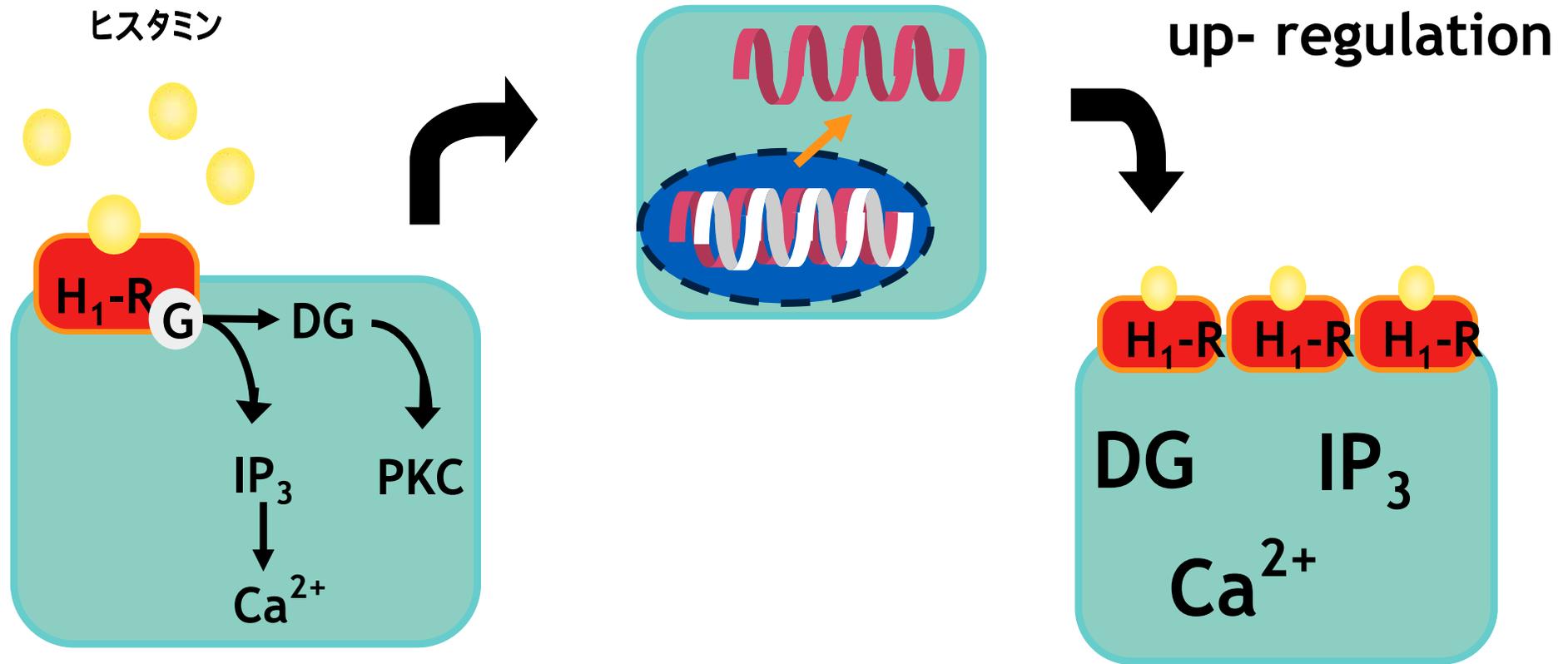


ヒスタミン H₁ 受容体の分子構造



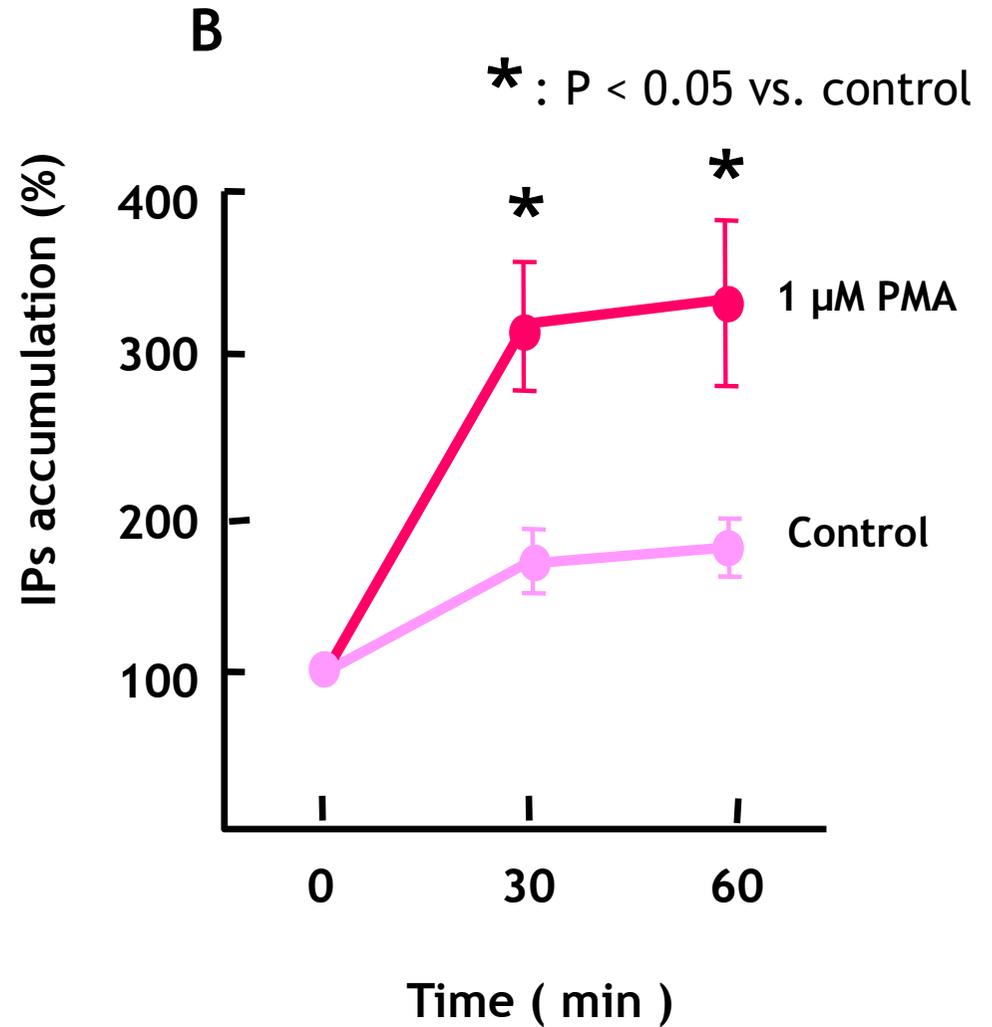
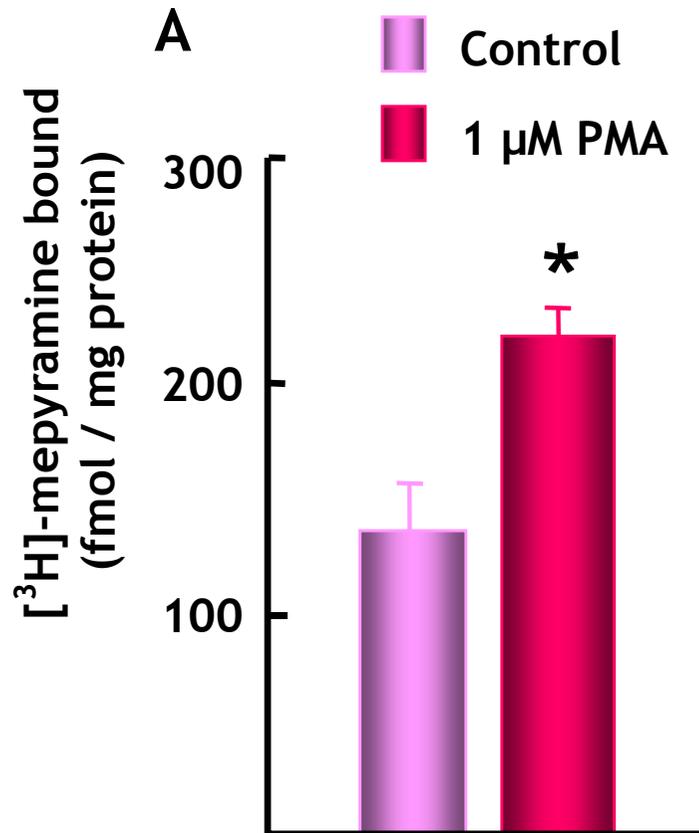


遺伝子発現亢進によるヒスタミン H₁ 受容体 up-regulation





ヒスタミン H₁ 受容体の増加によるシグナルの増加 (HeLa cells)





ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進の病理的意義

ヒスタミン H₁ 受容体は受容体**刺激**により H₁ 受容体
遺伝子発現が**亢進**し、受容体量が**増加**する。



ヒスタミン H₁ 受容体シグナルが**増加**する。



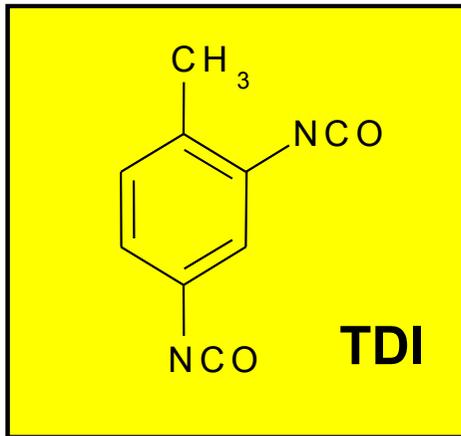
アレルギー疾患症状**悪化**の可能性？



ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子は**アレルギー疾患感受性遺伝子**？



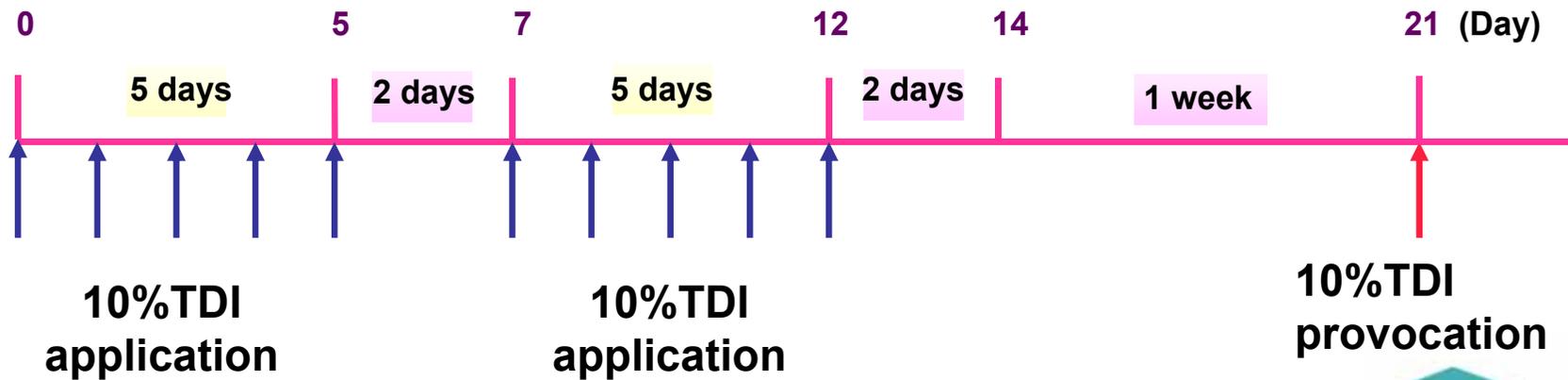
Toluene 2,4-diisocyanate (TDI)-感作鼻過敏症モデルラット



control

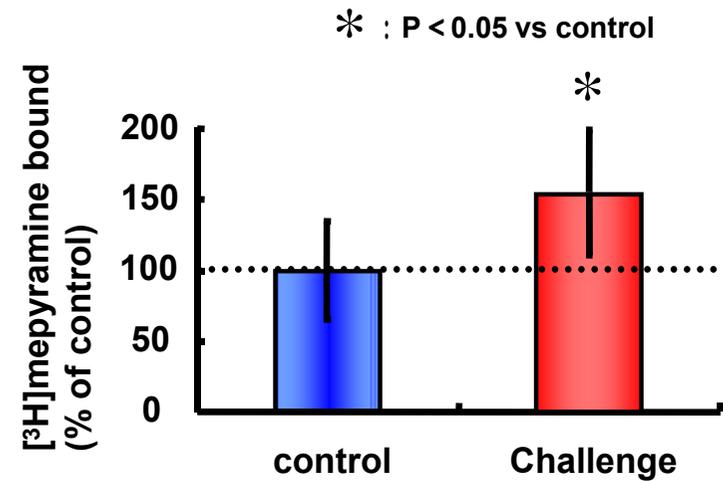
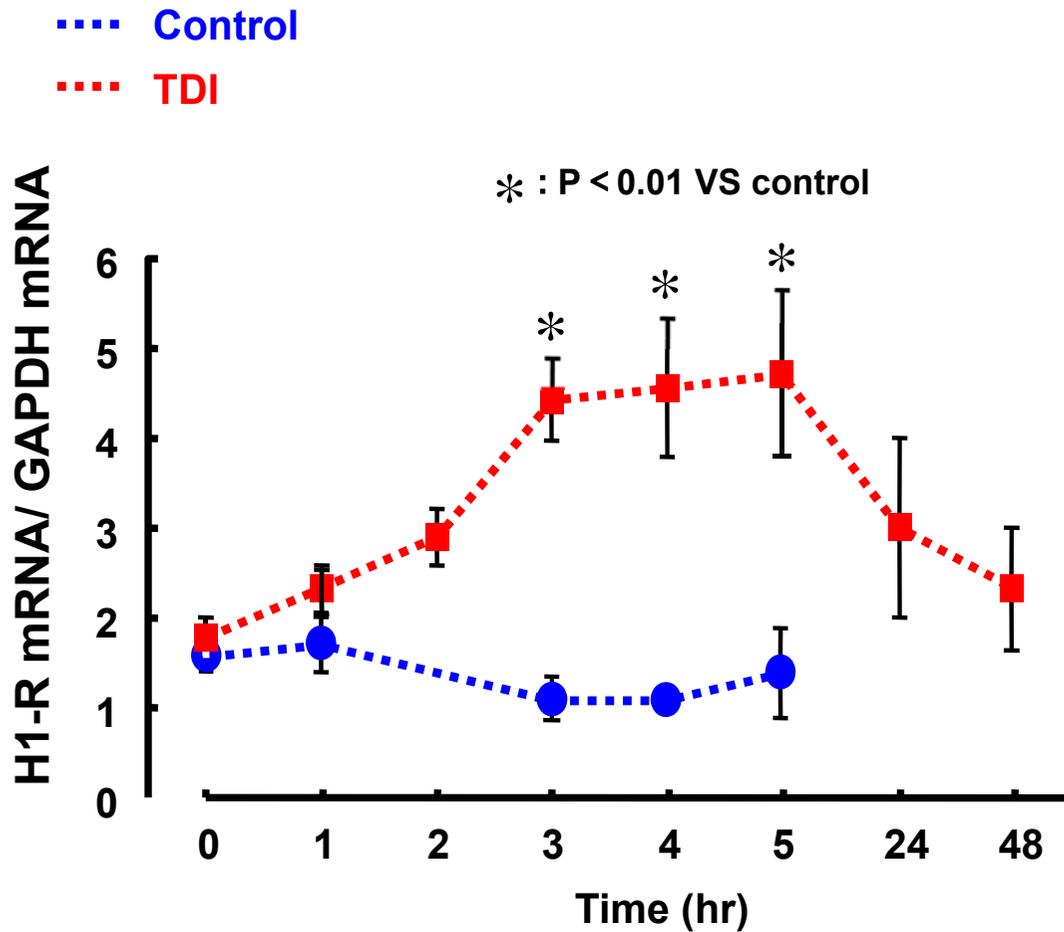


provocated





鼻過敏症発作誘発によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進



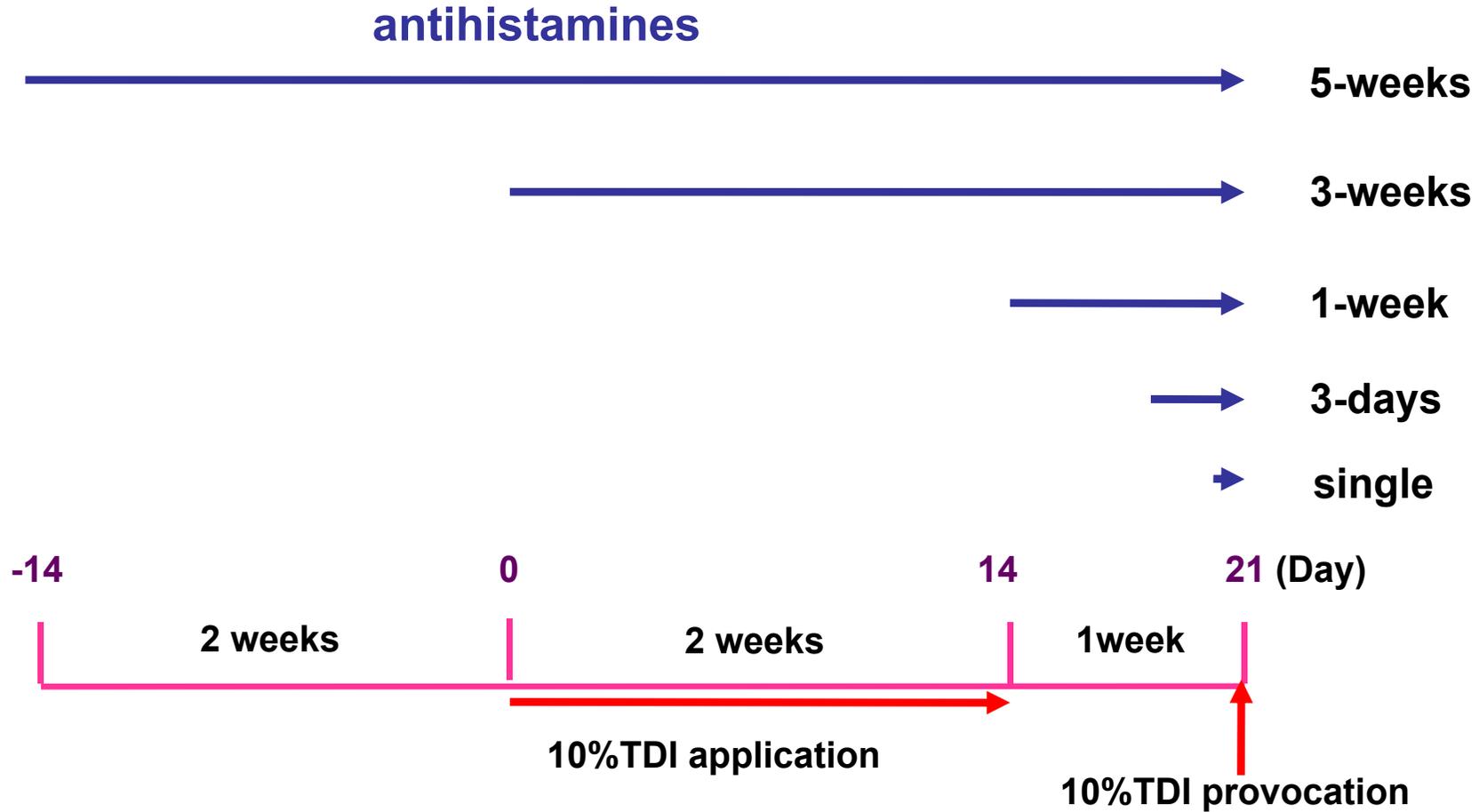


花粉症治療のガイドライン

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	(1)遊離抑制薬 (2)第2世代抗ヒスタミン薬 (3)抗LTs薬	(1)第2世代抗ヒスタミン薬 (2)鼻噴霧用ステロイド薬	第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬
	(1), (2), (3)のいずれか一つ	(1)と点眼薬で治療を開始し, 必要に応じて(2)を追加				
		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			点眼用抗ヒスタミン薬, 遊離抑制薬またはステロイド薬	
			鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術			
	特異的免疫療法					
	抗原除去・回避					



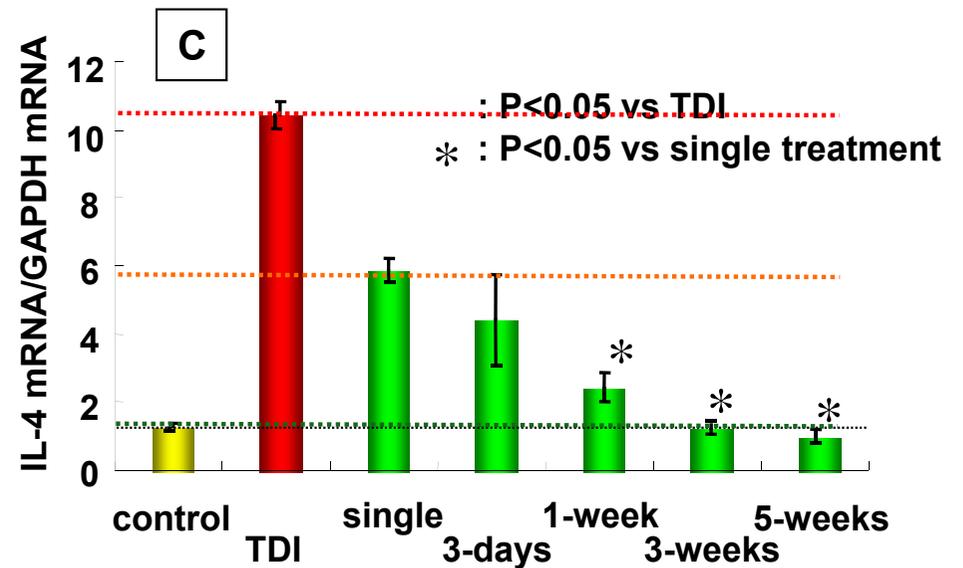
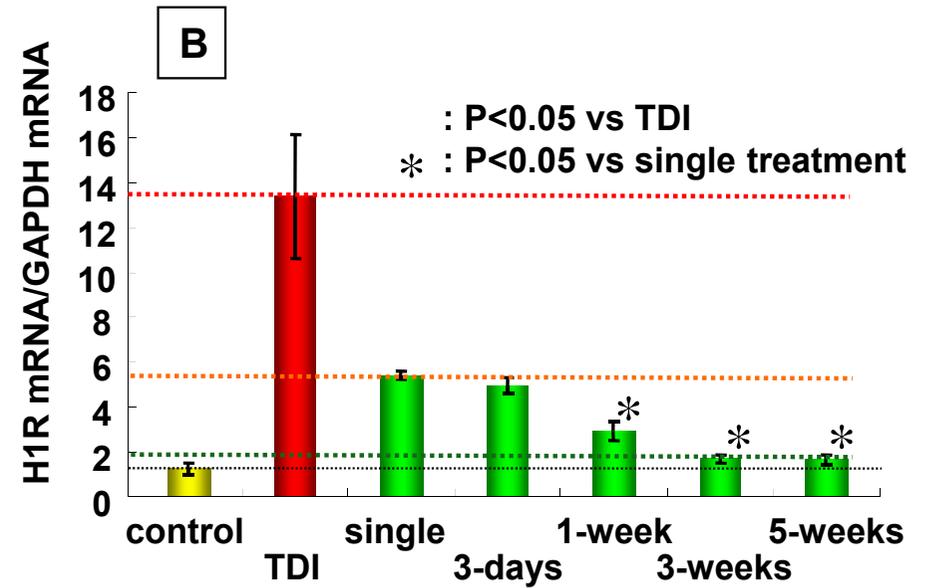
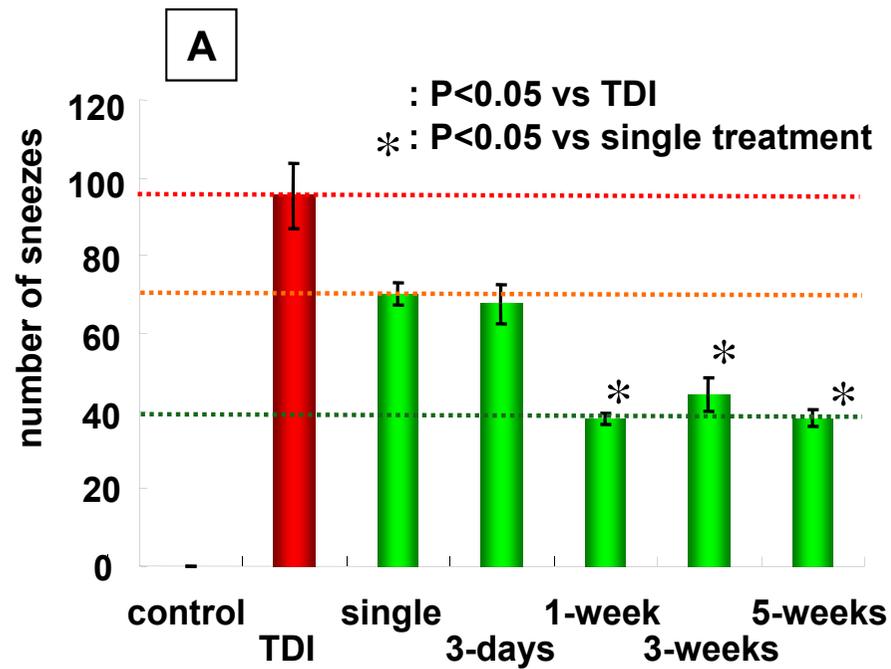
抗ヒスタミン薬の投与スケジュール



epinastine	30mg/kg p.o.
d-chlorpheniramine	30mg/kg p.o.
olopatadine	10mg/kg p.o.

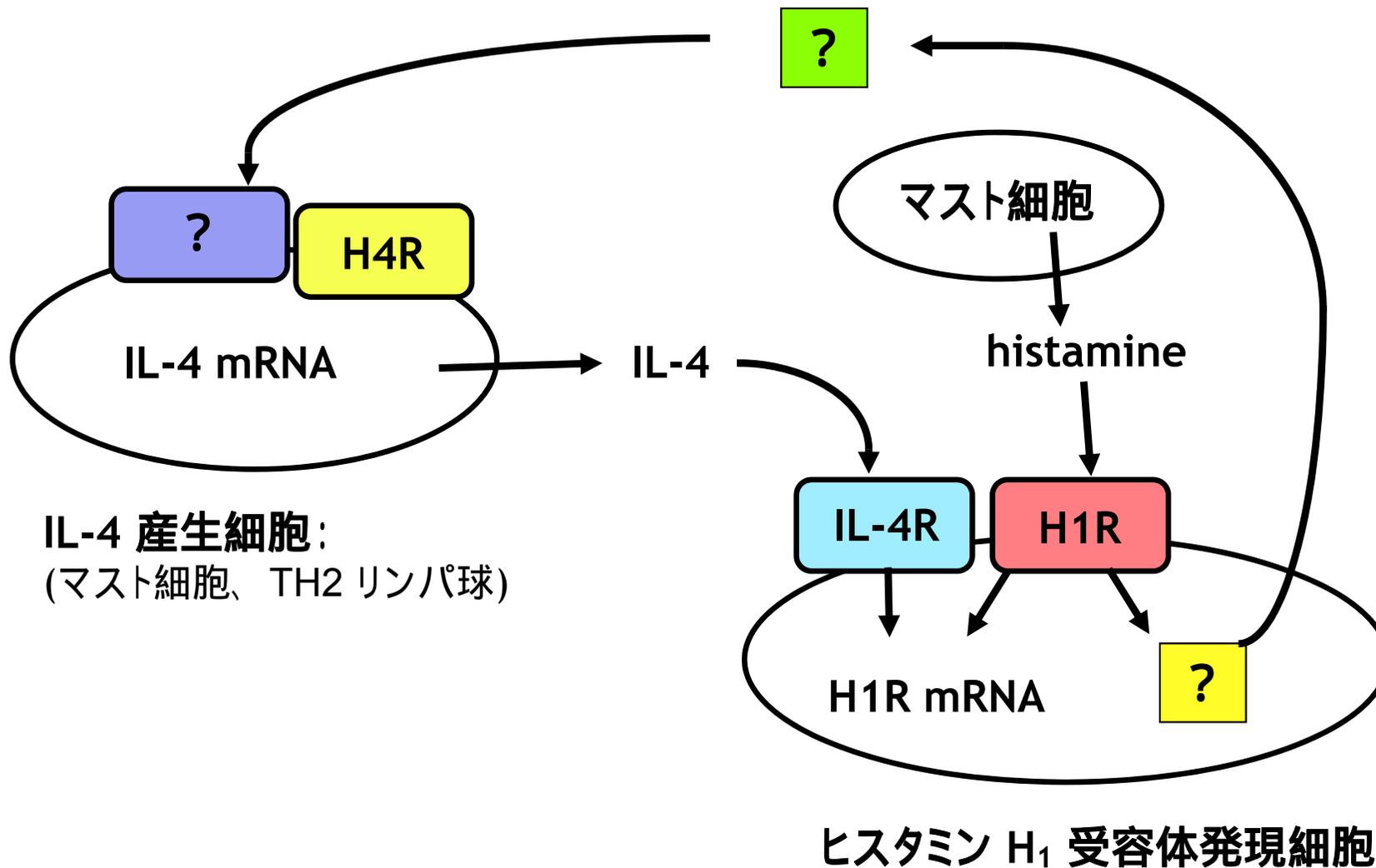


エピナスチンによる鼻過敏症モデルラットの症状と遺伝子発現亢進の抑制





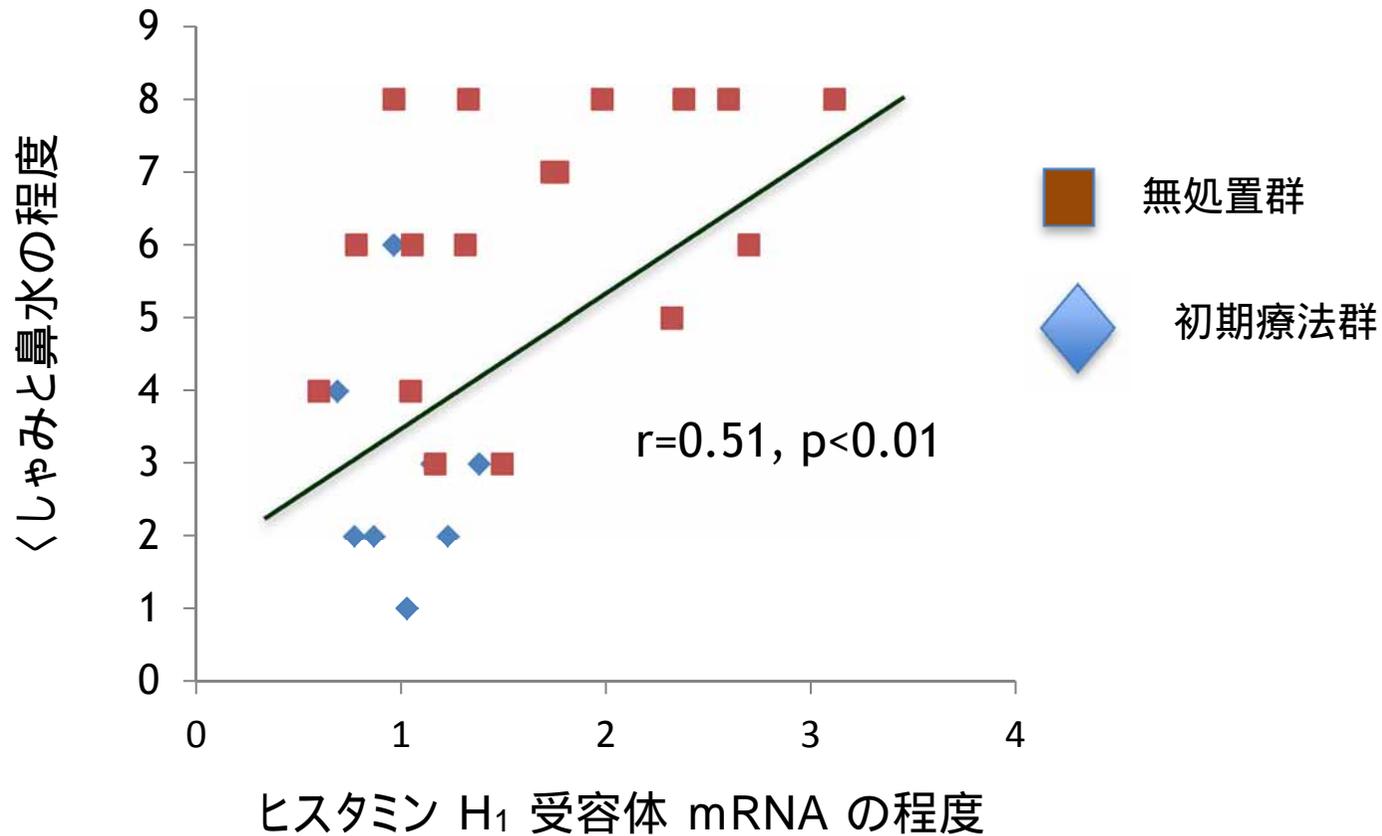
ヒスタミンと IL-4 のシグナルクロストーク





鼻過敏症症状とヒスタミン H₁ 受容体 mRNA レベルの相関性

臨床研究データ



"鼻粘膜検体内部標準遺伝子"、特願2010-258476

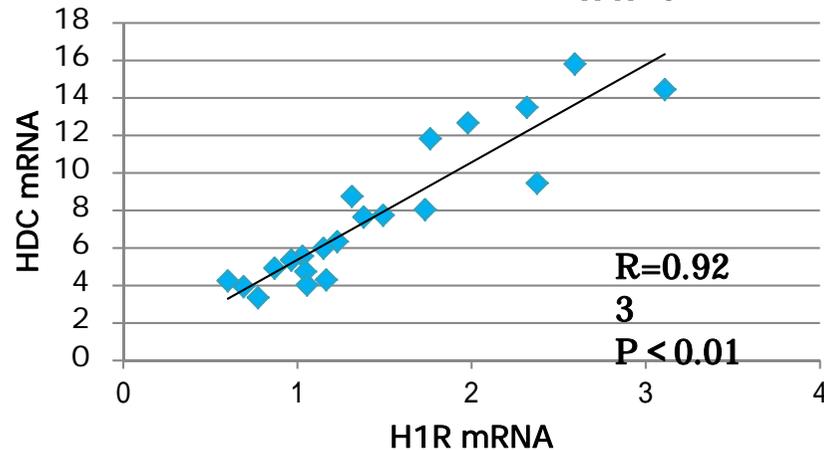
Methods Find Exp Clin Pharmacol 32 (10), 745-748, 2010



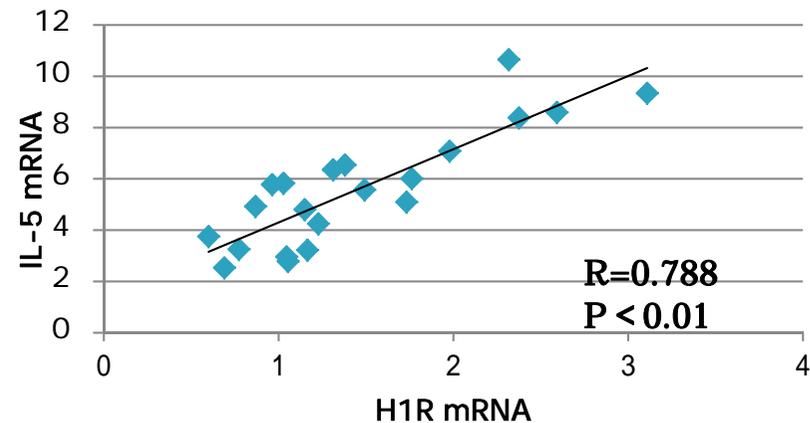
花粉症患者鼻粘膜の疾患感受性遺伝子発現の相関性

臨床研究データ

HDC mRNAとの相関



H1R mRNAとの相関



ヒスタミン H₁ 受容体シグナルにより発現が亢進する疾患感受性遺伝子群

- ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子
- ヒスチジン脱炭酸酵素遺伝子
- インターロイキン-4 遺伝子
- インターロイキン-5 遺伝子



アレルギー疾患感受性遺伝子群

ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子

ヒスチジン脱炭酸酵素遺伝子

IL-4 遺伝子

IL-5 遺伝子

・
・
・
・

IL-33 遺伝子

・
・
・
・

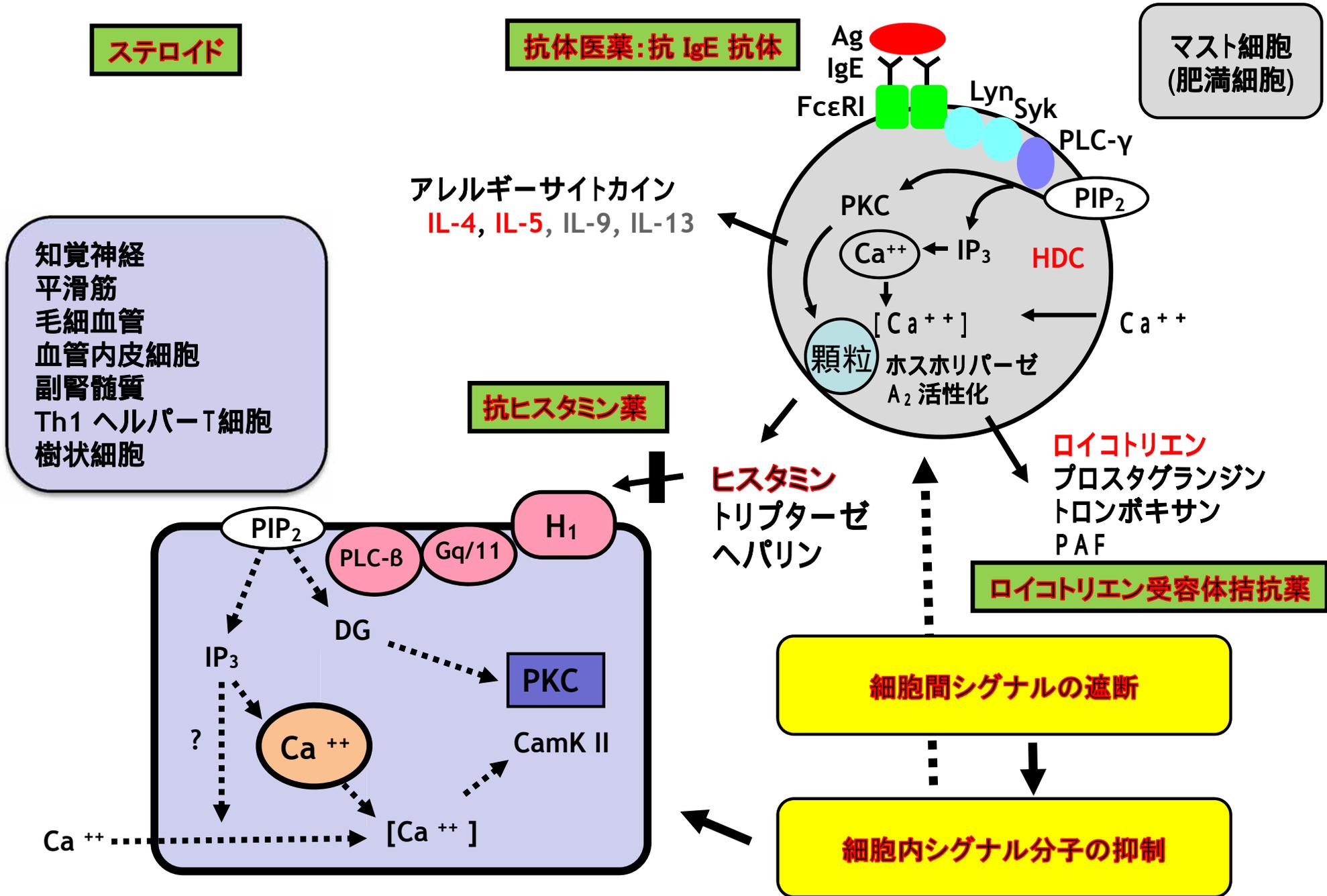
抗ヒスタミン薬の分子標的はヒスタミン H₁ 受容体

抗ヒスタミン薬の薬理機構

抗ヒスタミン薬（プロテインキナーゼ C- δ の仲介）による
アレルギー疾患感受性遺伝子群の包括的調節

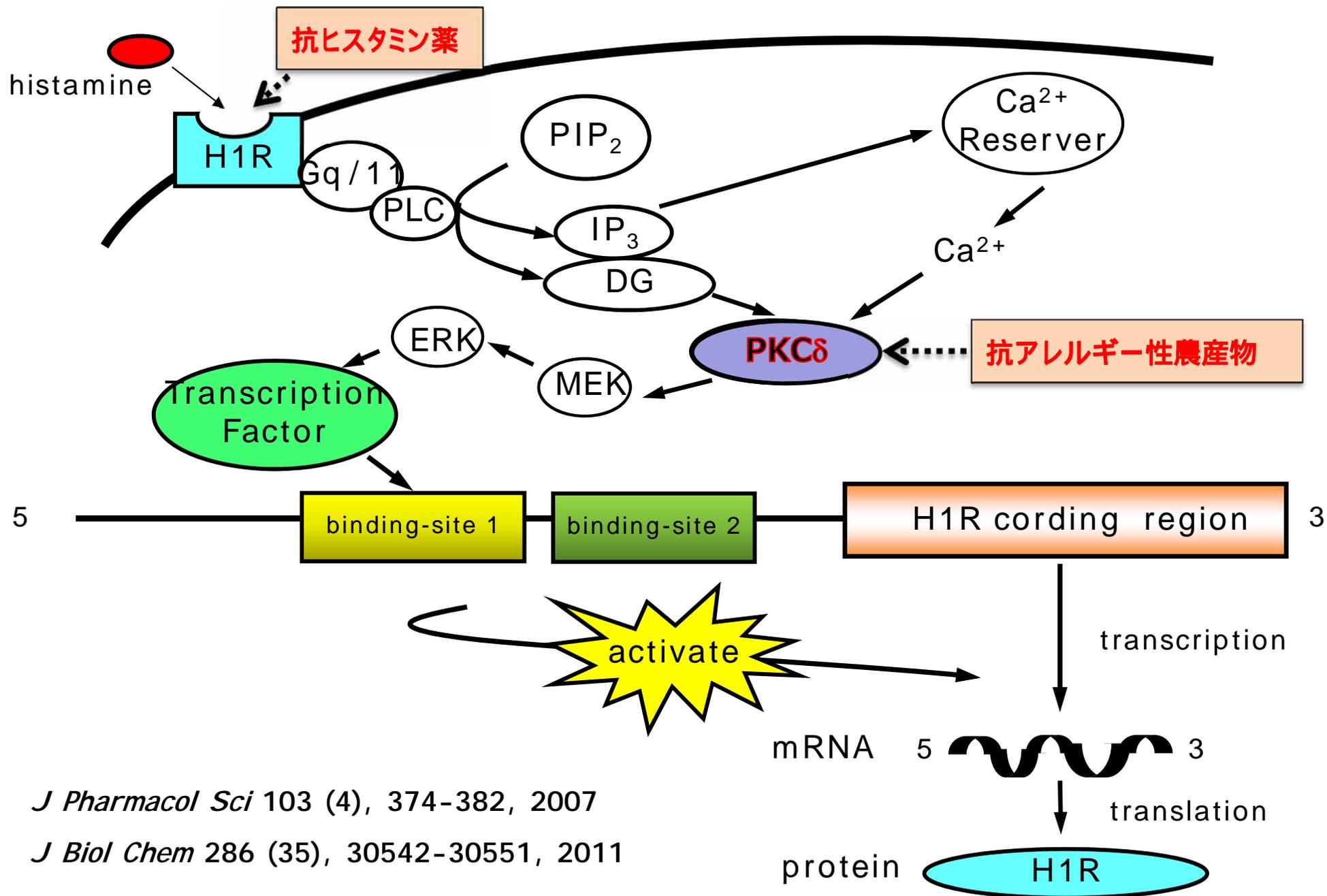


マスト細胞の IgE 受容体刺激によるヒスタミン遊離とヒスタミン H₁ 受容体刺激





ヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現機構

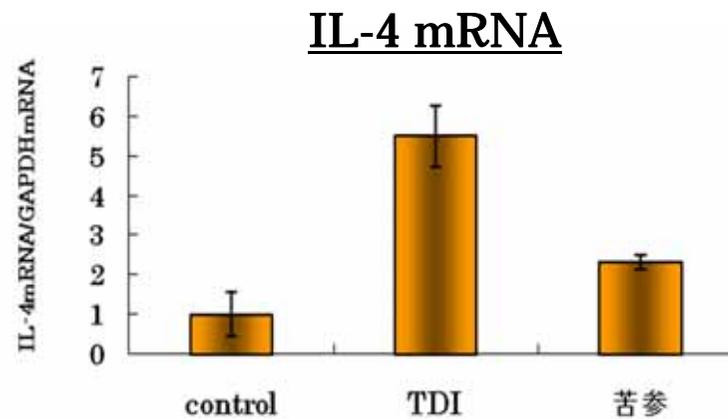
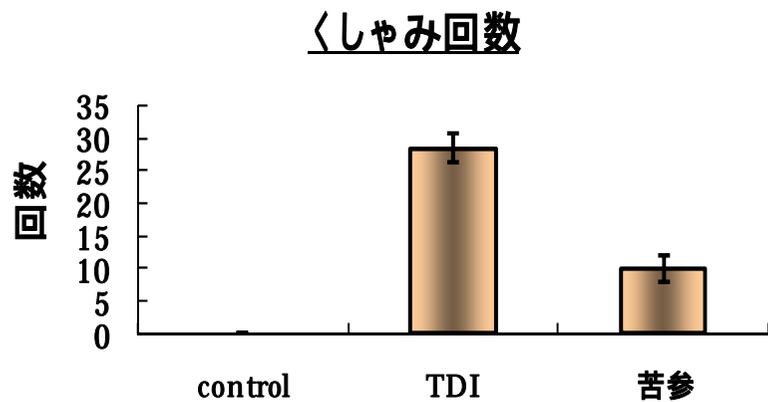
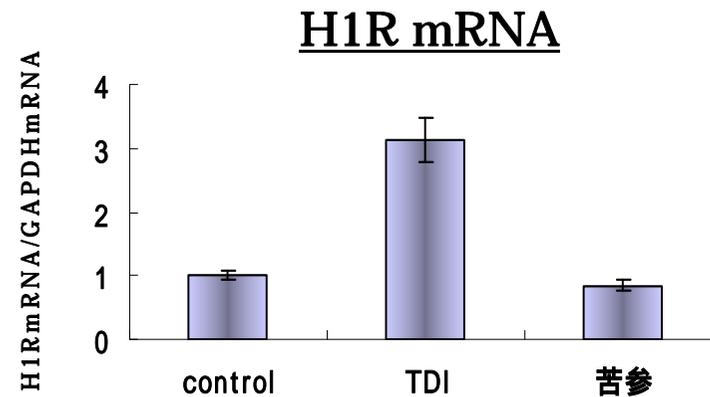
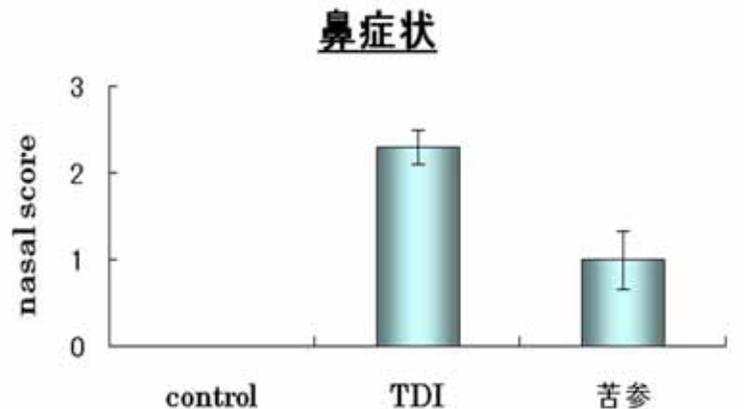


J Pharmacol Sci 103 (4), 374-382, 2007

J Biol Chem 286 (35), 30542-30551, 2011



苦参抽出物の鼻過敏症モデルラットに対する症状改善作用



苦参: 苦参熱水抽出物 300mg/kg

:P < 0.05 vs. TDI N=4



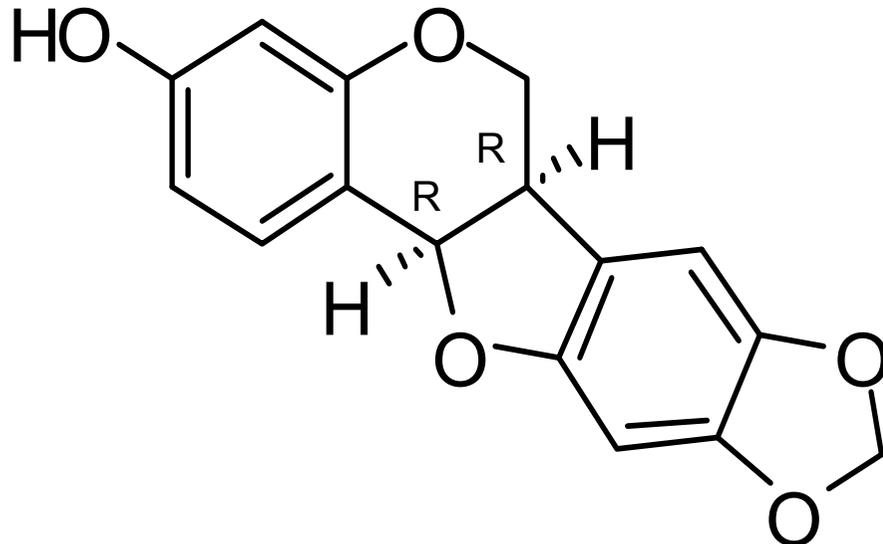
苦参由来 IL-4 遺伝子発現抑制物質

NMRによる構造解析

旋光度測定



IL-4 mRNA発現抑制物質として(-)-maackiainを同定した



(-)-maackiain

MW.284.26

- a flavonoid (a pterocarpan)
- a phytoalexin

公開番号: WO2011/0784881

公開日: 2011年6月23日

国際出願番号: PCT/KR2010/008995

国際出願日: 2010年12月15日

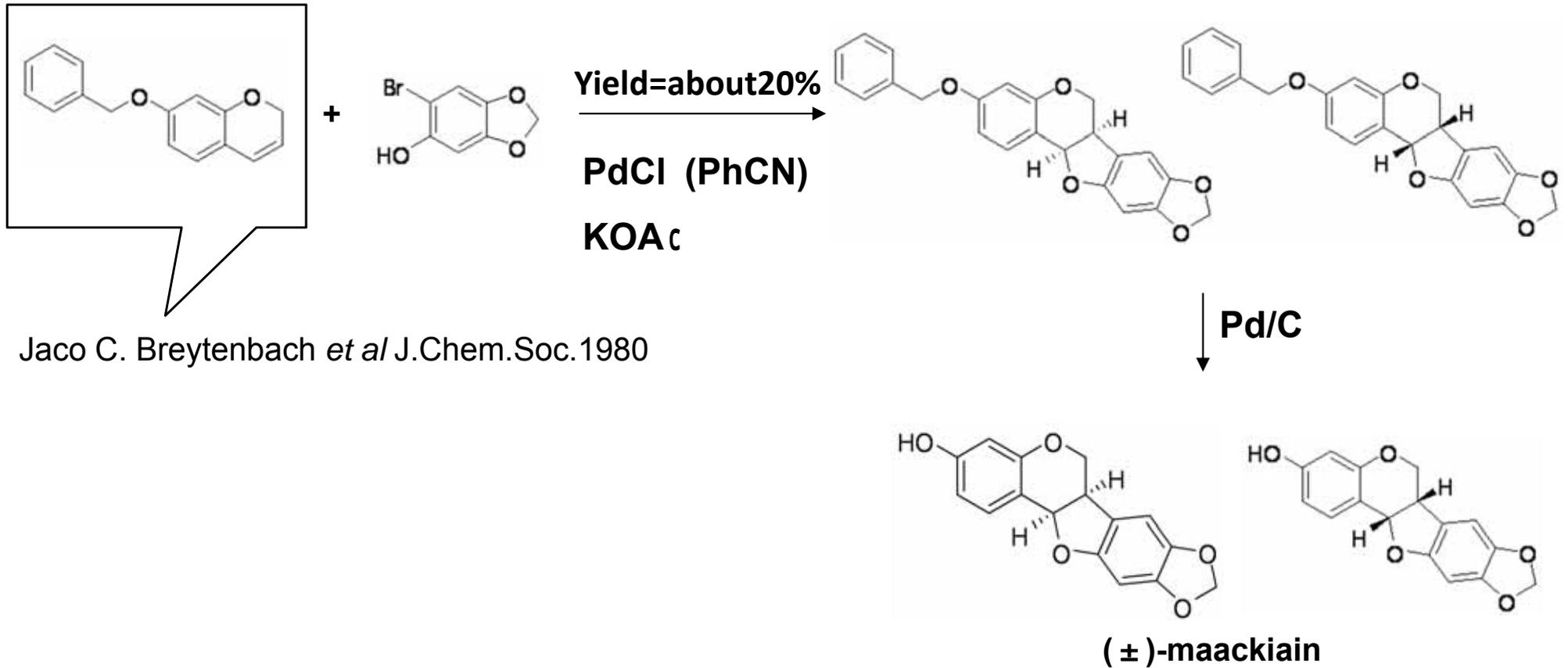
発明の名称: アレルギー疾患感受性遺伝子発現抑制物質

発明者: 福井裕行、水口博之、高石喜久、柏田良樹、根本尚夫



maackiain の全合成

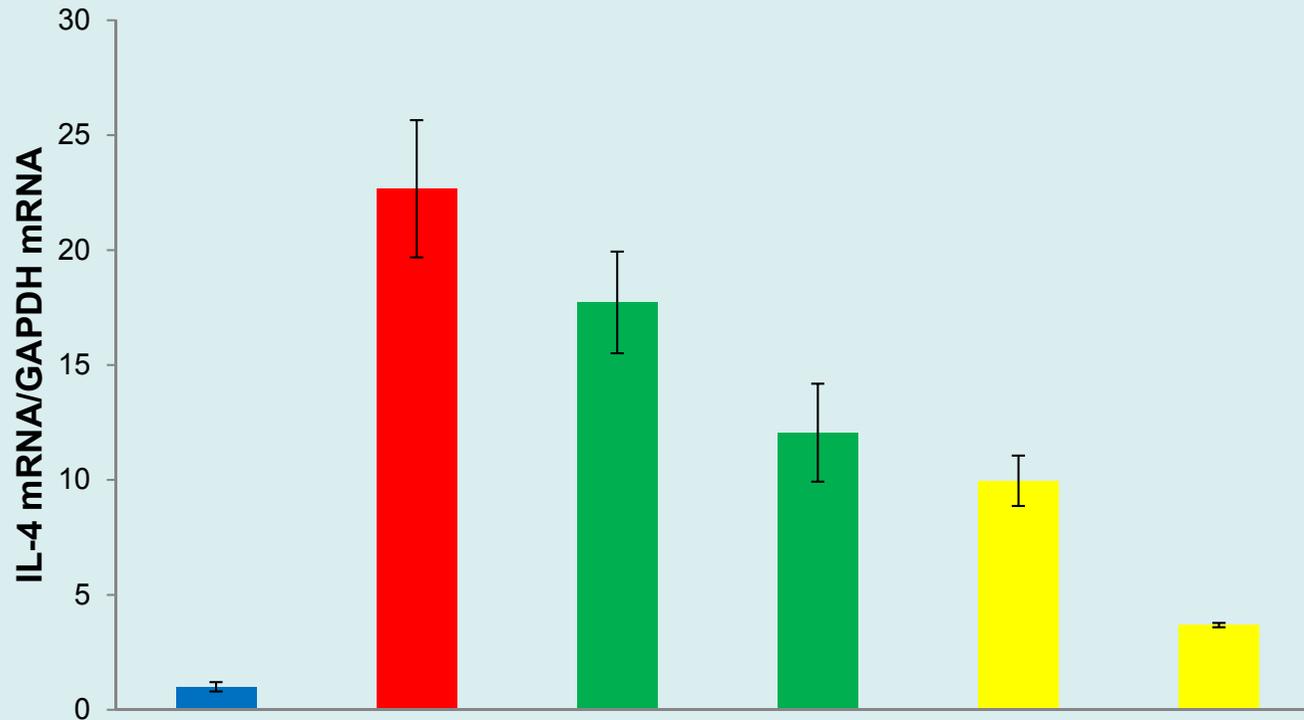
問題: 既知の合成法は環境、生体に有害な水銀を使う



水銀を使わない新規合成経路



(-)-maackiainと(±)-maackiainの作用の比較



100 ng/ml DNP-HAS

- + + + + +

(±)-maackiain (μM)

- - 50 150 - -

(-)-maackiain (μM)

- - - - 50 150

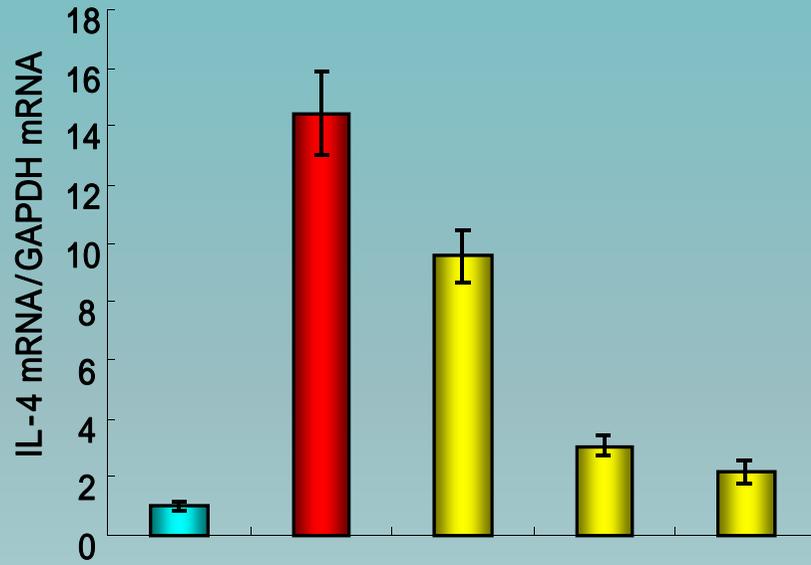
:P < 0.05 vs. 100 ng/ml DNP-HSA N=3

(-)-maackiain が 活性物質



(-)-maackiain のアレルギー疾患感受性遺伝子の発現に対する抑制作用

IL-4 mRNA



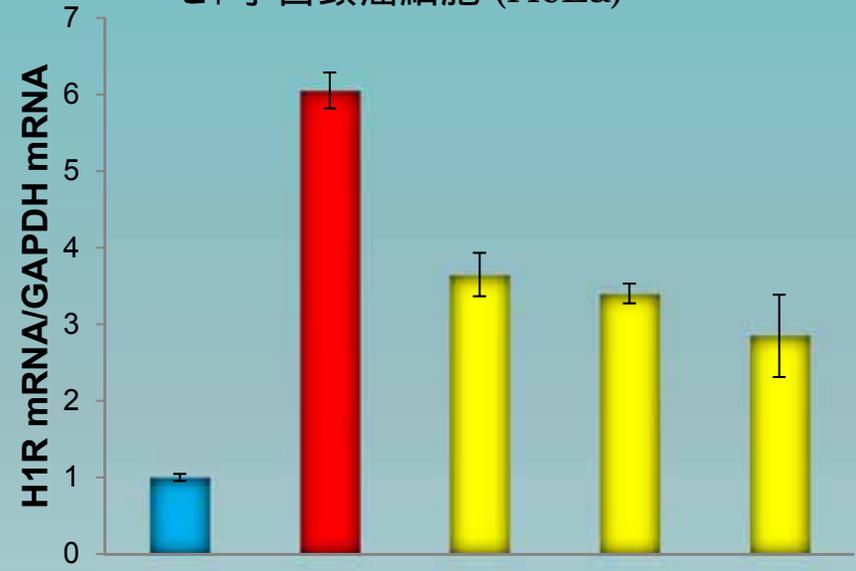
DNP-HSA - + + + +
(-)-ma (μM) - - 40 60 80

:P < 0.05 vs. 100 ng/ml DNP-HSA

(-)-ma : (-)-maackiain

H1R mRNA

ヒト子宮頸癌細胞 (HeLa)



100nM PMA - + + + +
(-)-ma (μM) - - 10 20 30

:P < 0.05 vs. 100 nM PMA

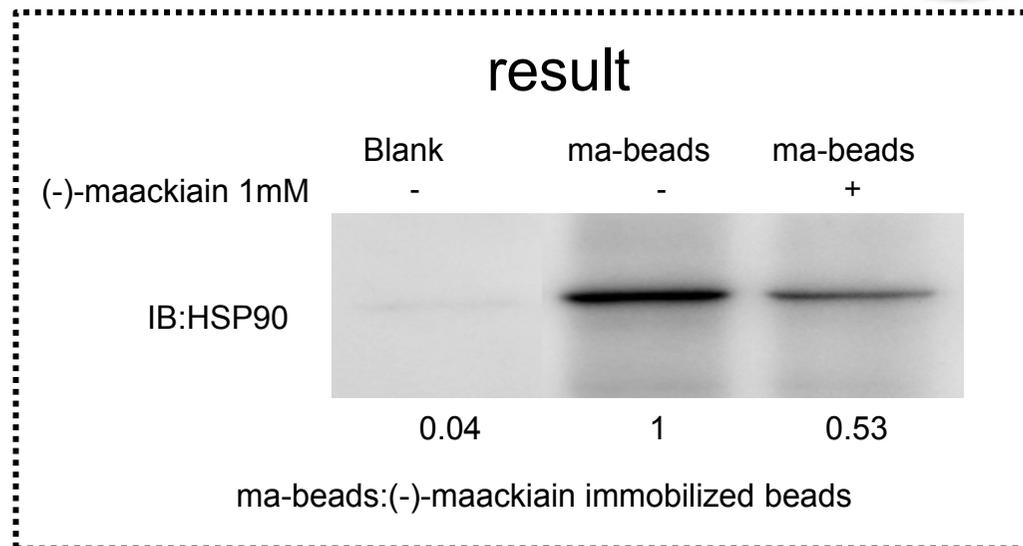
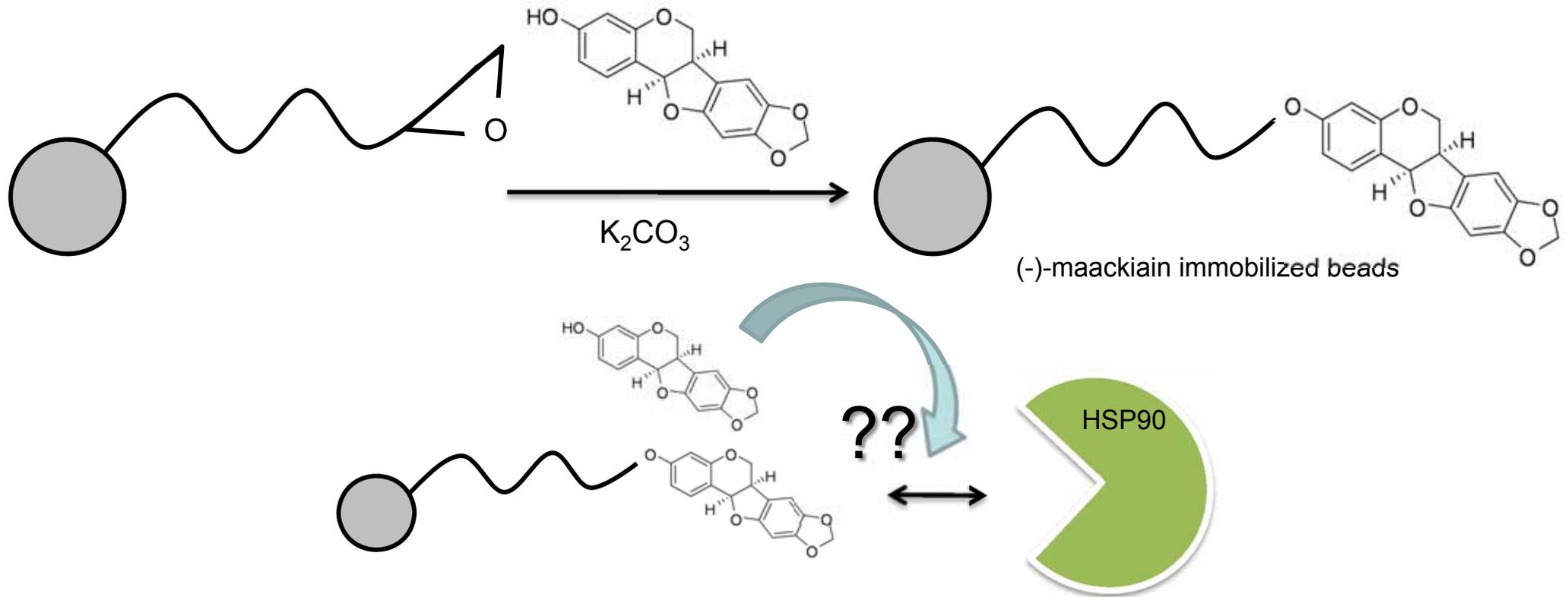
N=3

PMA : phorbol-12-myristate-13-acetate

(-)-maackiain は IL-4 およびヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現を抑制した

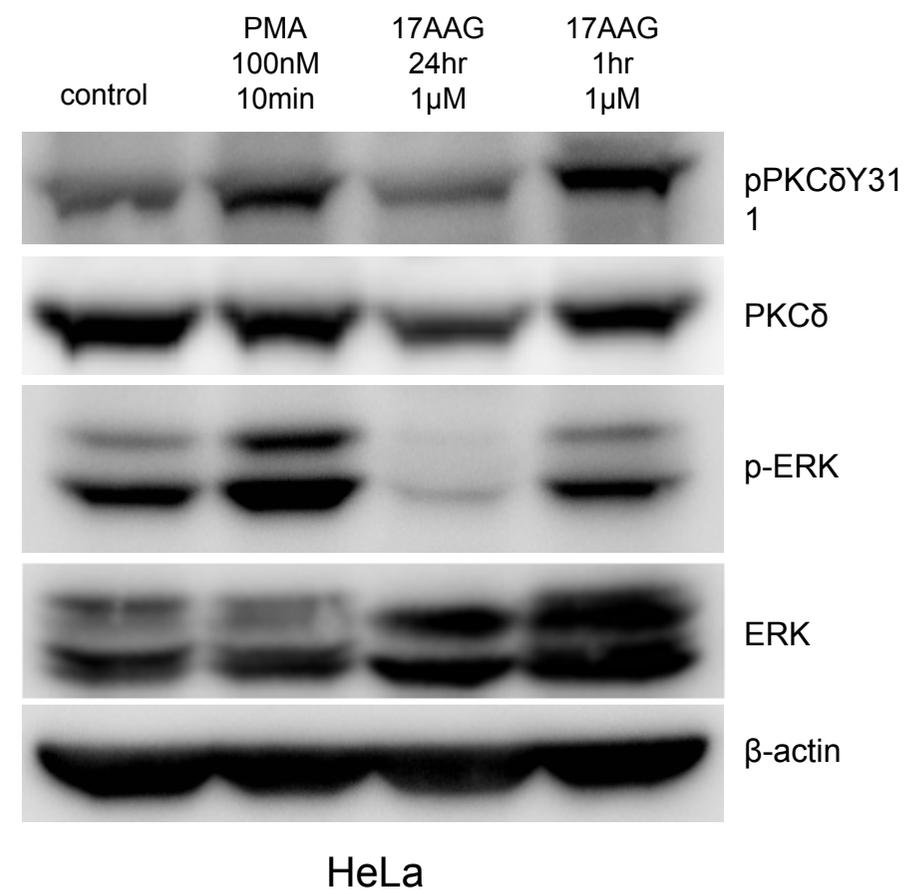
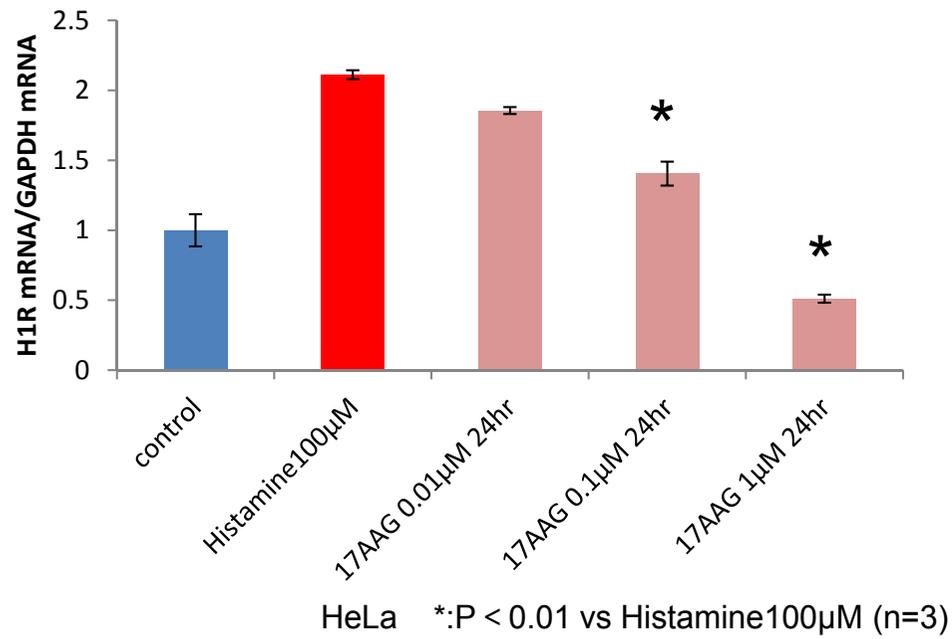
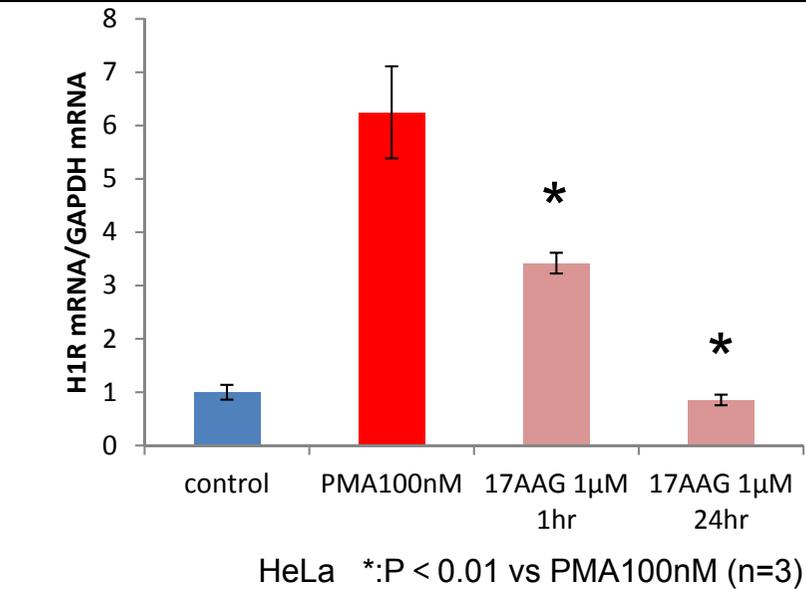


(-)-maackiain 固定化ビーズへのHSP90 の結合





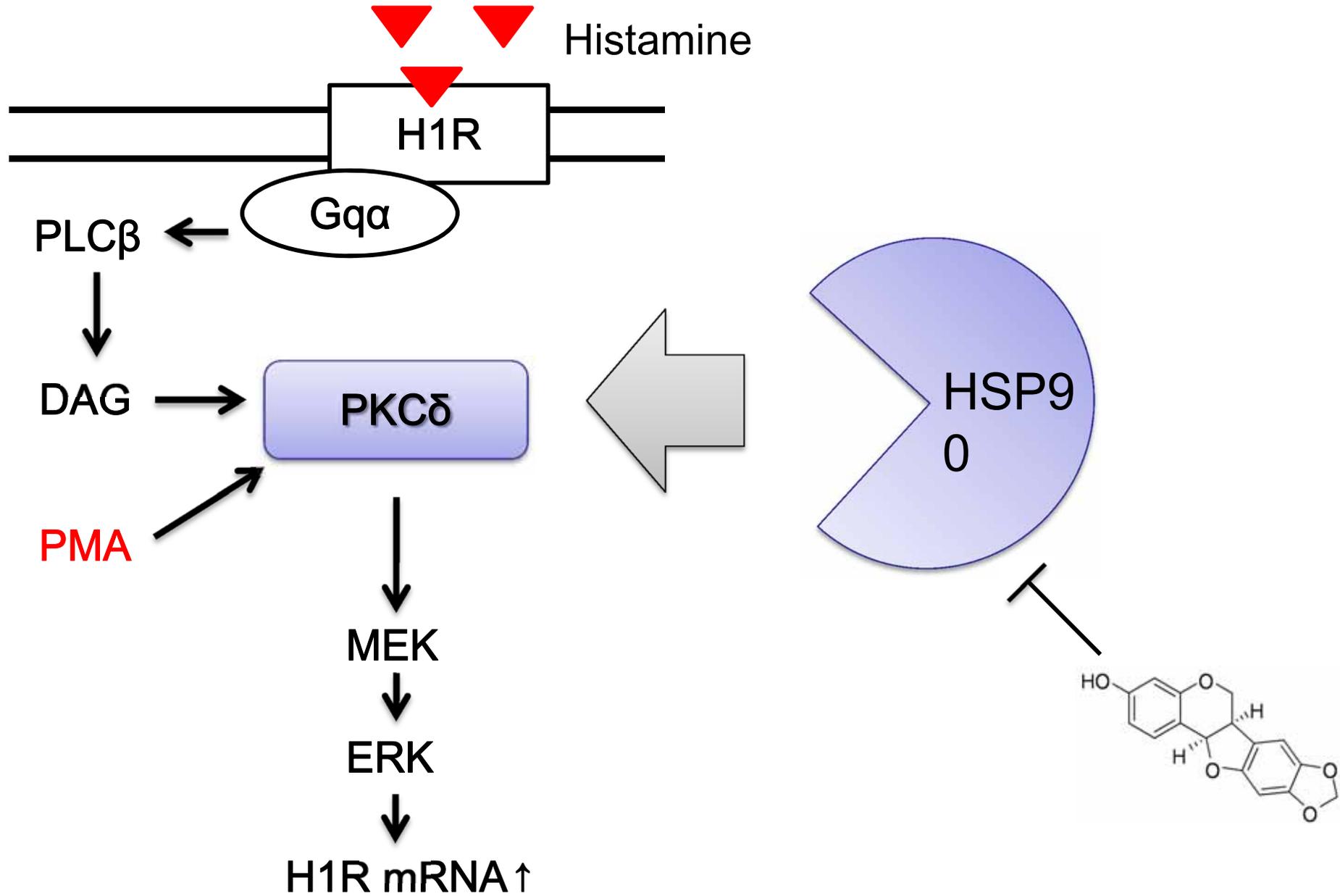
HSP90 抑制薬によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進の抑制作用



17AAG:HSP90 inhibitor, inhibits N-terminal ATP binding site of HSP90

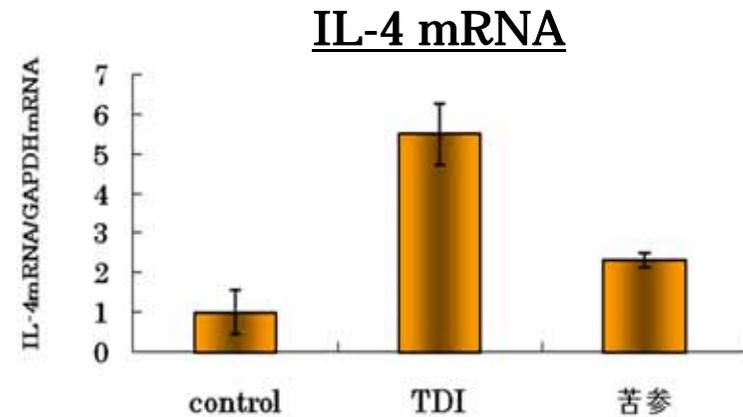
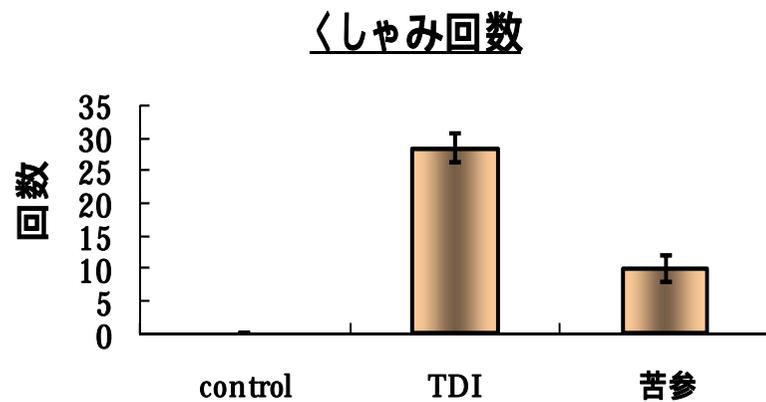
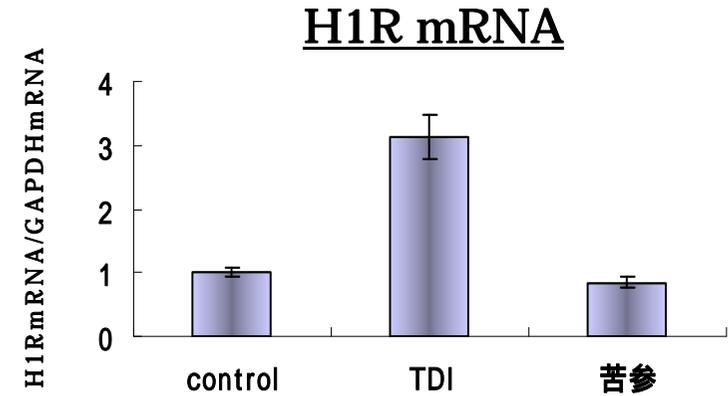
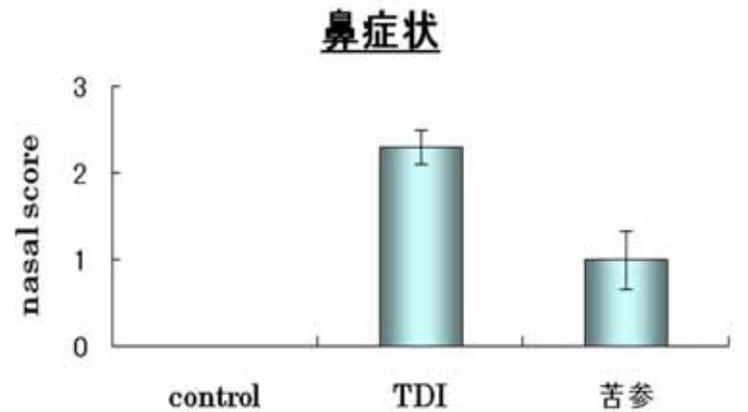


苦参、および (-)-maackiain の分子薬理機構





苦参抽出物の鼻過敏症モデルラットの症状改善作用



苦参: 苦参熱水抽出物 300mg/kg

:P < 0.05 vs. TDI N=4

満足の行くアレルギー症状改善と疾患感受性遺伝子発現抑制



天然物由来 PKC δ シグナル抑制薬

天然物由来 PKC シグナル抑制薬:

ケルセチン(桑葉)

エピガロカテキンガレート(緑茶)

アピゲニン(つくし)

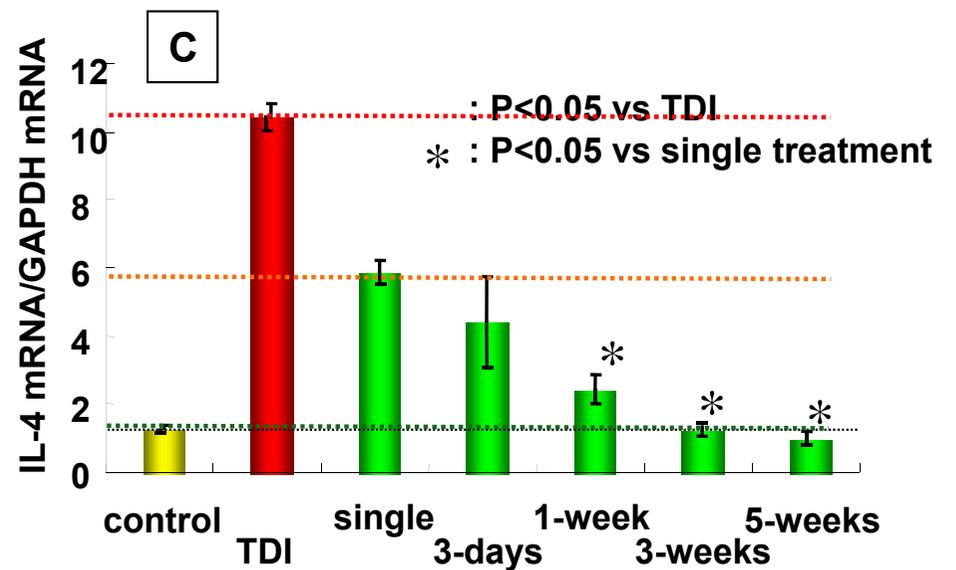
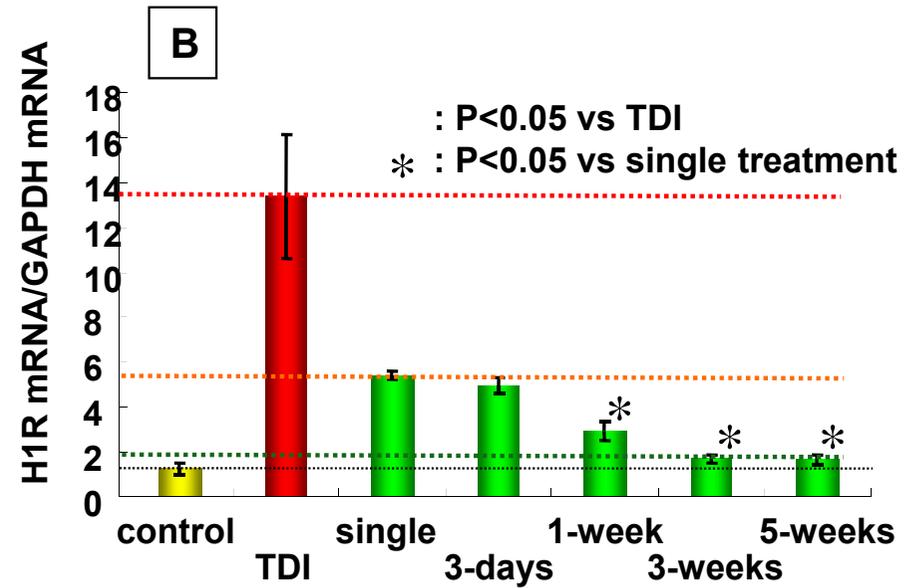
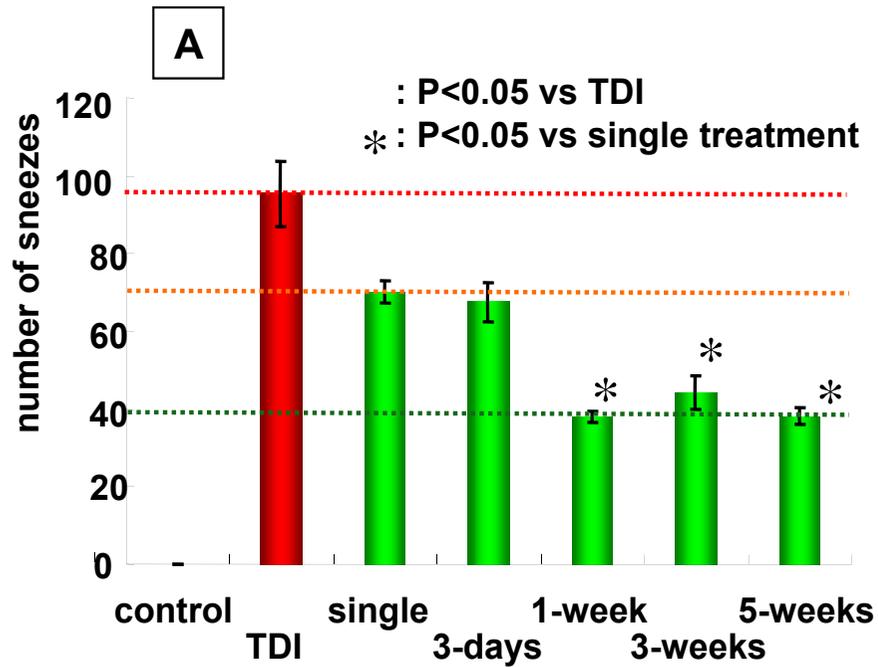
マーキアイン(苦参) 【アレルギー疾患感受性遺伝子発現

抑制物質 特願2009-284069、

国際出願番号:CT/KR2010/008995】

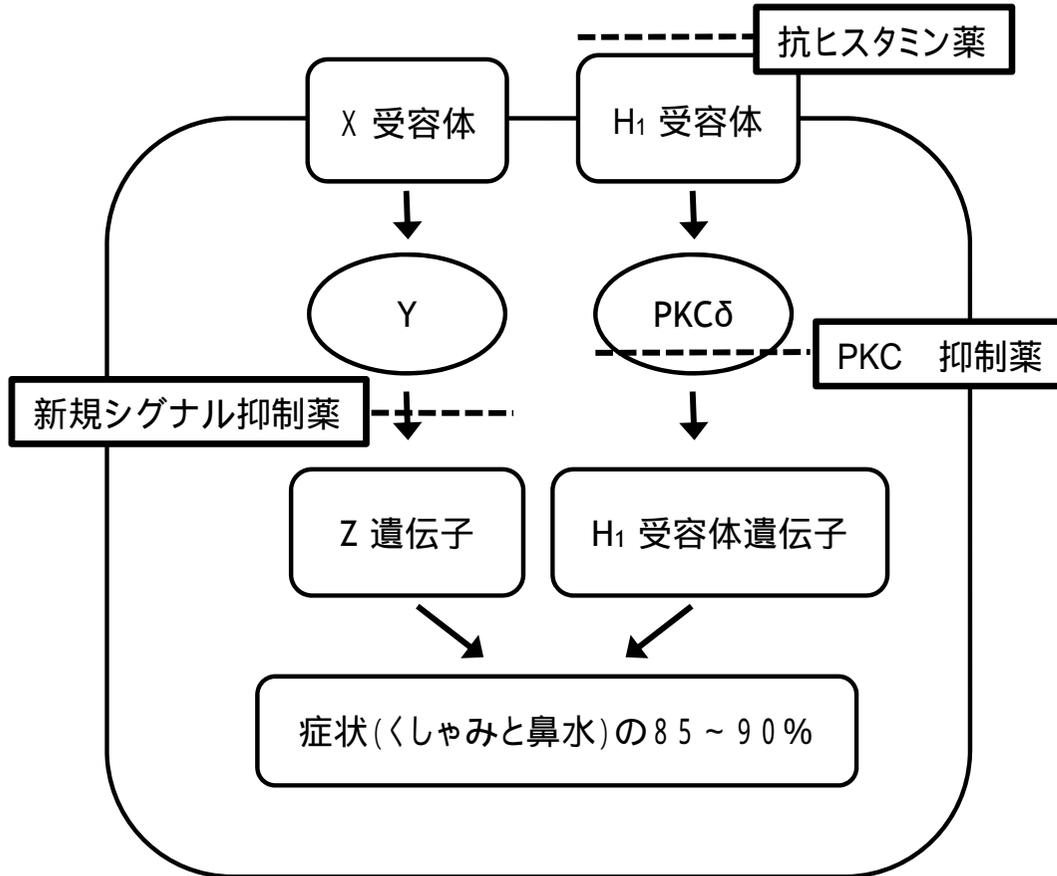


エピナスチンによる鼻過敏症モデルラットの症状と遺伝子発現亢進の抑制

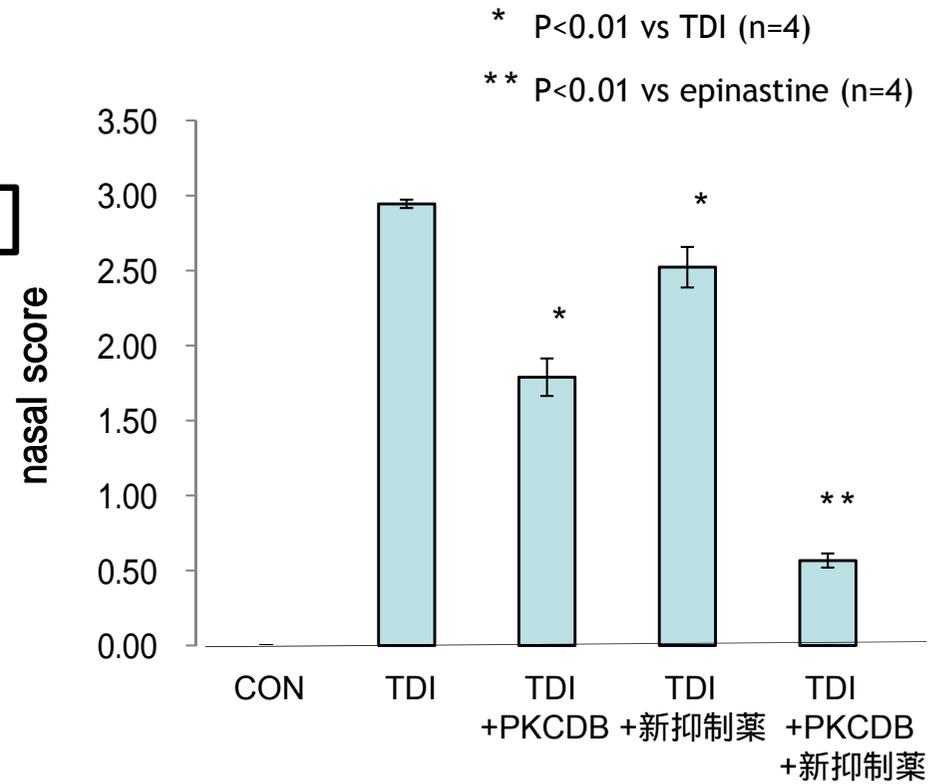




鼻過敏症症状に関与する2つの主要シグナル



レンコンと桑葉の併用投与による鼻過敏症モデルラットの症状改善





想定される用途

1. 高機能抗アレルギーサプリメント

- 1) 新規疾患感受性遺伝子発現を抑制する天然物と抗ヒスタミン薬の併用投与
- 2) 新規疾患感受性遺伝子発現を抑制する天然物と PKC δ シグナル抑制薬を含有する天然物の合剤

2. 新規アレルギー疾患治療薬

新規疾患感受性遺伝子発現を抑制する新規シグナル抑制薬