

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
 (難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))  
 分担研究報告書

日本人成人における NSAIDs 過敏症 (いわゆる NSAIDs アレルギー) の全国実態調査

研究代表者 谷 口 正 実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部 部長  
 研究協力者 福 富 友 馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室 室長  
 伊 藤 潤 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師  
 渡 井 健 太 郎 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師  
 南 崇 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師  
 林 浩 昭 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師  
 秋 山 一 男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長

研究要旨：

(背景) 薬剤過敏症 (いわゆる薬剤アレルギー) や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症 (いわゆる NSAIDs アレルギー) の日本人での頻度は不明であり、その副作用の程度や症状、原因薬剤についても明らかにされていない。すでに我々は、喘息などの有症率などの疫学調査において、インターネットを用いた正確かつ精度の高い調査方法を確立した。

(方法) 対象：インターネットによるアンケート調査で、都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人ずつランダムに抽出した。「何らかの薬剤アレルギーがありますか」、との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに肥満などの危険因子との関連を検討した

(結果) 今回初めて全国 Web 調査により NSAIDs アレルギー (自己申告) の頻度と内容が明らかになった。OTC 薬と処方薬との頻度は同程度であり、アスピリン (バファリン含め) が多く、誘発症状は皮膚症状が約 8 割、呼吸器症状が 2 割であった。

また肥満が危険因子であることが示唆された。

(結論) 全国の一般住民対象にした Web 調査により NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15%あり、肥満患者に多いことが判明した。また原因薬剤はアスピリンが 40%を占め、83%が皮膚症状、20%が呼吸器症状であった。

図 1 : Prevalences of self-reported drug allergy to Antibiotics and NSAIDs

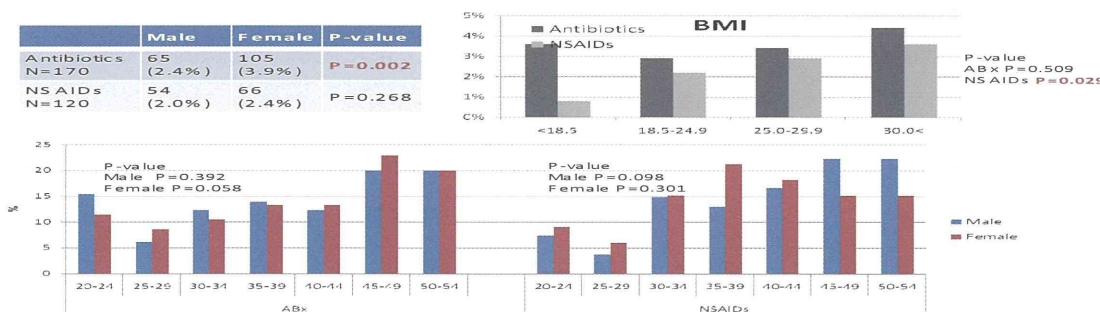


表1：原因NSAIDsと誘発症状  
アスピリンが約40%  
主体は皮膚症状

Prescription drugs	No. (%)	OTC	No. (%)
アスピリン	16 (18.6)	ノーシン	6 (6.8)
ロキソニン	11 (12.8)	イブ	10 (11.3)
ボルタレン	6 (7)	バファリン	28 (31.8)
インダシム	1 (1.2)	セデス	6 (6.8)
ハイベン	1 (1.2)	ナロンエース	4 (4.5)
セレコックス	0 (0.0%)	バプロン	3 (3.4)
Others	10 (11.6)	リングル	2 (2.3)
Unknown	41 (47.7)	Others	2 (2.3)
		Unknown	27 (30.7)

	Antibiotics N=170*	NSAIDs N=120*	P-value
route			
p.o.	146 (83.9)	110 (87.3)	P=0.132
i.v.	25 (14.3)	10 (7.9)	P=0.101
Suppository	0 (0.0)	3 (2.4)	P=0.038
others	3 (1.7)	3 (2.4)	P=0.665
Symptomatic organ			
Cutaneous	131 (77.1)	99 (82.5)	P=0.260
Respiratory	35 (20.6)	24 (20.0)	P=0.903
Gastroenteroi	34 (20.0)	18 (15.0)	P=0.274
Cardiovascular	24 (14.1)	12 (10.0)	P=0.295
Number of symptomatic organs			
1	114 (72.6)	83 (76.9)	P=0.705
2	27 (17.2)	17 (15.7)	P=0.688
3	13 (8.3)	6 (5.6)	P=0.370
4	3 (1.9)	2 (1.9)	P=0.950

### A. 研究目的

(背景) 薬剤過敏症(いわゆる薬剤アレルギー)やNSAIDs 不耐症やNSAIDs 過敏症(いわゆるNSAIDs アレルギー)の日本人での頻度は不明であり、その副作用の程度や症状、原因薬剤についても明らかにされていない。すでに我々は、喘息などの有症率などの疫学調査において、インターネットを用いた正確かつ精度の高い調査方法を確立した。

### B. 研究方法

対象:インターネットによるアンケート調査で、都市部および地方部に住む20歳から54歳まで約1万人を対象とし、5歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より200人ずつランダムに抽出した。

「何らかの薬剤アレルギーがありますか」、との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに肥満などの危険因子との関連を検討した。

#### (倫理面への配慮)

すべてのWeb調査対象から、調査前に同意を

とっており、個人情報情報は暗号化され、いっさい含まれていない。当院での倫理委員会での承認済みである。

### C. 研究結果

NSAIDs 過敏症は20歳代で約6%、30歳から50歳代で15%あった。肥満患者に多かった(図1)。また原因薬剤はアスピリンが40%を占め、83%が皮膚症状、20%が呼吸器症状であった(表1)

### D. 考察

・今回初めて全国Web調査によりNSAIDsアレルギー(自己申告)の頻度と内容が明らかになった。

・OTC薬と処方薬との頻度は同程度であり、アスピリン(バファリン含め)が多く、誘発症状は皮膚症状が約8割、呼吸器症状が2割であった。また肥満が危険因子であることが示唆された。

・今回の調査により、NSAIDsアレルギー患者は一般住民にも10%以上存在し、今後その対策が必要と考えられた。

## E. 結論

全国の一般住民対象にした Web 調査により NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15%あり、肥満患者に多いことが判明した。また原因薬剤はアスピリンが 40%を占め、83%が皮膚症状、20%が呼吸器症状であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

### 2. 学会発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## アスピリン喘息の臨床像と診断治療指針について

研究分担者	磯谷 澄 都	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
研究協力者	今泉 和 良	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	主任教授
	岡澤 光 芝	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	教授
	林 正 道	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
	峯澤 智 之	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手

### 研究要旨：

アスピリン喘息(aspirin-intolerant asthma; AIA)は難治性喘息の一つで、一般的に NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)による誘発歴があり、女性にやや多く、鼻合併症の頻度が高いといわれている。また、診断方法として NSAIDs 負荷試験が重要だが、投与経路には吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々あり、どの方法が感度・特異性に優れ、かつ臨床現場で簡便で安全にできるか検討する必要がある。

我々は当院通院中の患者の診療録にて性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、肺機能、NSAIDs 初発誘発年齢、アスピリン不耐症家族歴などについて調査した。また可能な範囲で再度詳細な問診を行い、耳鼻科未受診者はあらためて鼻合併症の評価を依頼した。アスピリン喘息(AIA)の診断に関しては当院にて施行した NSAIDs 負荷試験から感度・特異度・安全性を後ろ向きに検討し、過去の他施設の報告と比較した。

臨床像に関して、多変量解析を行うと、鼻茸、副鼻腔炎、鼻炎、重症度が有意にアスピリン過敏と関連していた。診断に関しては感度、特異度などからアスピリン内服試験が最も優れていると考えられ、今後、諸施設で施行できる標準方法として普及が期待される。

### A. 研究目的

AIA は難治性喘息の一つで、NSAIDs の誘発歴があり、女性にやや多く、鼻合併症の頻度が高いといわれているが<sup>1,2,3)</sup>、我が国におけるアスピリン喘息の臨床像はまとまった報告は少ない。AIA の診断には NSAIDs の吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々の負荷試験があるが、どの方法が診断力に優れ、臨床現場でより簡便かつ安全に施行できるかを検討する必要がある。我々は当院通院中の患者の診療録から臨床像を詳細に抽出し、また可能な範囲で再度詳細な問診を行った。AIA の診断に関しては当院にて施行した NSAIDs 負荷試験から感度・特異度・安全性を後ろ向きに検討した。

### B. 研究方法

1) 方法：当院通院中の患者の診療録から性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、NSAIDsによる初回発作誘発年齢、アスピリン不耐症家族歴などについて後ろ向きに調査、検討した。また可能な範囲で再度詳細な問診を行い、耳鼻科未受診者はあらためて鼻合併症の評価を依頼した。

また、種々のNSAIDs負荷試験の感度・特異度・安全性を評価し、AIAの診断における有用性を検討した。

2) 対象：外来通院中の症状の安定した非アスピリン喘息患者571名(男性282名、女性289名、平均年齢48.5±15.7歳)、アスピリン喘息患者124名(男性56名、女性68名、平均年齢45.1±

16.0歳)を対象とした。

検査全施行例全例にインフォームドコンセントを得た上で、詳細な問診、肺機能、血液検査などを施行した。NSAIDs過敏性の有無を診断するため、トルメチンおよびスルピリン吸入負荷試験あるいはアスピリン内服試験をおこなった。これらの負荷試験にて陽性で、なおかつNSAIDsによる喘息発作の既往のある患者をAIAとした。これらの負荷試験が陰性の場合あるいはNSAIDs過敏の既往のない症例を非アスピリン喘息(ATA: aspirin-tolerant asthma)とした。

#### (倫理面への配慮)

NSAIDs 負荷試験被験者には研究の目的や方法、意義に関して説明し、同意を得た上で研究対象とした。NSAIDs 過敏症の確定のためのスルピリンおよびトルメチン吸入負荷試験は、当院では気管支喘息患者に対してほぼルーチンに実施している検査であるが、アスピリン内服試験は別途文書による同意を得て施行した。

### C. 研究結果

#### 1) 臨床像

AIA はやや女性に多く、重症で、鼻合併症が多いといわれている。当院の調査と他施設の報告の比較でもやはり女性に多く、鼻合併症が多く、全身ステロイド使用率も高く重症度が高いことが示された (Table 1)。NSAIDsによる発作誘発初発年齢の平均は他施設のデータもふまえると 35 歳から 40 歳であろうと推定された。

また当院でのデータで、アスピリン過敏に関わる因子に関し単変量解析を行うと、鼻合併症、ロイコトリエン受容体拮抗剤 (anti-LTRA) 使用の有無、重症度が有意に関連していた。(Table 2)。また、多変量解析を行うとロイコトリエン受容体拮抗剤使用は関連がなくなり、鼻合併症と重症度が有意差をもってアスピリン

過敏に関わる因子であった。(Table 2)

#### 2) アスピリン喘息の診断

AIA の診断には NSAIDs の吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々ある。過去の報告から考察すると気管支吸入、鼻腔投与は安全であること、特異度が高いことが長所であるが、気管支外症状を見つけないことができない事や、感度が 60~80%前後<sup>4,5,6)</sup>でやや落ちる点が難点である。当院における気管支吸入試験でも特異度は高かったが、感度は 70%前後であった。リジン-アスピリン静注試験は安全性、感度、特異度など優れているといわれていたが、薬剤が本邦では入手できなくなったので実質的に実施困難である。内服試験は感度、特異度ともに優れ、試験中は慎重な観察が必要であるが、医師の監視下で行えば安全に施行でき、最も優れていると思われる。

#### 吸入試験法

今回当院におけるスルピリン、トルメチン吸入試験の結果を検討したが (Fig.1)、特異度は高いが、感度が約 65~70%で若干感度が低いと思われた。また、気管支外症状を見つけないのが短所と考えられる。

#### アスピリン (ASA) 内服試験法

Stevenson,谷口らの内服試験を若干改変した。

原則入院で行う。第1日目の午前中は、入院時諸検査を行い、一秒率が 70%以上あれば placebo から開始する。午後からさらに 2.5~3 時間ごとに placebo 内服を行い、30 分毎に一秒量を測定と症状の観察を行う。placebo 内服で 10%以上の自然低下がなければ第2日目に入る。第2日目はアスピリンは 15mg から開始し 2.5~3 時間ごとに倍量に増量する。同様に 30 分毎に症状観察、FEV1 を測定していく。

#### (Fig.2)

注意点; 1)気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤は1日前より中止する。吸入ステロイドは継続でも可。2) placebo で一秒量の変動が強い場合はステロイドを内服させ喘息状態を

安定させるのが望ましい。

診断基準としては1)1秒量が基準値の20%以上低下、2)1秒量が基準値の15%以上低下、ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合、3)1秒量が基準値の15%以上低下しなくても Fig.3 に記載した鼻、眼、腹部、皮膚症状などを認め、点数化し、24点満点で12点以上の場合は陽性と判断する(谷口, Nizankowska E<sup>6,7</sup>らの改変)。

この内服試験法に従い当院においてASA内服試験を行い検討した(Fig.4)。感度は95.6%、特異度は100%で非常に鋭敏にかつ正確にAIAを診断することができた。また、重篤な大発作をきたした症例は認めず、医師の監視下で行えば安全に施行できる検査であると考えられた。

#### D. 考察

AIAの臨床像に関しては、一般的に言われているNSAIDsによる誘発歴があり、やや女性に多く、鼻合併症を認めることに加え、重症度が高いことが特徴としてまとめることができる。また、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率もAIAでは高い傾向を示した。

これらの事から、鼻合併症を認める症例、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用症例や重症例は積極的に詳細な問診を改めて行い、NSAIDsによる発作誘発歴がないか確認すべきである。また、難治性喘息はABPA(allergic bronchopulmonary aspergillosis)やCSS(Churg-Strauss Syndrome)などの一症状である場合があり、また喘息の難治性に関連する因子として心理的要素、反復する気道感染、GERD(gastroesophageal reflux disease)、重症副鼻腔炎、OSAS(obstructive sleep apnea syndrome)、内分泌疾患などが知られている<sup>8)</sup>。これらとともにアスピリン喘息も難治性喘息に関わる因子の一つであり、重症例はAIAも考慮しつつ、多様な要因を想定しながら診療に

あたるべきであろう。

一方、AIAの診断基準の方法としては結果でも述べたように、全身負荷試験は気管支外症状を認める症例が少なからずあり、非常に実地的で重要であると思われる。特に内服試験は感度、特異度共に優れており、医師の監視下で行えば安全に施行でき、この内服試験が現時点では最も有用であると考えられた。診断基準に関しては一般的には一秒量の20%低下が陽性と判断されるが、一秒量の低下が20%に満たなくても咳嗽、結膜充血、鼻汁分泌、皮膚発疹、腹部症状などを来す症例も少なからず認め、これらの症状も踏まえて総合的にAIAと診断する必要があると考えられた。

#### E. 結論

AIAの臨床像としては鼻合併症を認めること、重症度が高いことが関連しており、またNSAIDsによる初発誘発年齢は他施設のデータも踏まえると30~40歳台に多いと思われる。

診断に関しては統計学的、安全性、実地的な事など総合的に考えると内服試験が最も優れていると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

<図表一覧>

**Table.1 アスピリン喘息の臨床像 他施設との比較**

	Stevenson (2002)	Szczeklik (2000)	Chang (2011)	当院
症例数	300	500	134	124
男女差(女性比率)	129/171 (57.0%)	152/348 (69.6%)	79/55 (41.0%)	56/68 (54.8%)
atopic (%)	ND	34%	41%	26%
鼻炎	ND	82%	ND	57%
副鼻腔炎	ND	ND	72.6%	60%
鼻茸	99%	60%	61.4%	74%
PC20 methacholine(mg/ml)	ND	ND	4.2±0.9	5.3±1.4
NSAIDs初発誘発年齢	35.2±12.5	ND	ND	40.0±15.8
Aspirin不耐症家族歴	ND	6%	16.4%	1.5%(n=2)
全身ステロイド服用率	ND	51%	ND	32%

ND; Not described

**Table.2 アスピリン過敏に関わる因子 単変量解析**

	odds比	95%下限	95%上限	p値
鼻茸	15.893	9.363	26.976	<.0001
副鼻腔炎	5.725	3.607	9.088	<.0001
鼻炎	3.640	2.348	5.643	<.0001
anti-LTRA	1.810	1.183	2.770	0.0062
重症度	1.220	1.013	1.470	0.0359

**アスピリン過敏に関わる因子 多変量解析**

	odds比	95%下限	95%上限	p値
鼻茸	7.162	3.309	15.501	<.0001
副鼻腔炎	3.397	1.578	7.313	0.0018
鼻炎	2.369	1.139	4.926	0.0210
重症度	1.776	1.173	2.689	0.0066

**Fig.1 NSAIDs吸入負荷試験の検討**

スルピリン吸入負荷試験			トルメチン吸入負荷試験		
	AIA	ATA		AIA	ATA
吸入試験陽性	88	19	吸入試験陽性	93	20
吸入試験陰性	45	411	吸入試験陰性	38	431

sensitivity :66.0% specificity :95.1%  
Positive Predictive Value :82.2%  
Negative Predictive Value :90.1%

sensitivity :70.9% specificity :95.6%  
Positive Predictive Value :82.3%  
Negative Predictive Value :91.9%

**Fig.2 アスピリン内服負荷方法(Single blind法)**

負荷時刻	第1日目(入院日)	第2日目	第3日目
AM 9:30	(入院時諸検査 /placebo)	ASA 15mg	ASA 120mg
PM 12:00	placebo	ASA 30mg	ASA 240mg
PM 14:30	placebo	ASA 60mg	ASA 480mg

stevenson, 谷口らの内服試験を改良

※症状,一秒量は30分ごとに観察 2.5~3時間あけて倍量に

**Fig.3 ASA内服負荷試験診断基準**

- 1秒量が基準値の20%以上低下
- 1秒量が基準値の15%以上の低下、ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合
- 1秒量が低下しなくても下記のような症状を認め、12点以上の場合には陽性と判断する

※谷口, Nizankowska Eらの改良

①rhinorrhoea  
②nasal congestion  
③redness of the face and the upper chest  
④ocular injection and/or periorbital swelling  
⑤nausea  
⑥stomach cramps

※ ①から⑥を0から4に点数化し、1秒量が基準値の20%以上低下しなくても24点満点で12点以上を満たせば陽性と判断する。

**Fig.4 ASA内服負荷試験の検討**

	AIA	ATA
内服試験陽性	22	0
内服試験陰性	1	22

sensitivity :95.6% specificity :100%  
Positive Predictive Value , :100%  
Negative Predictive Value :95.6%



## I. 引用文献

- 1) 谷口正実ほか：NSAIDs 不耐症の病態、診断 治療.呼吸 2012;31:209-218
  
- 2) 榊原博樹、末次勸：非アレルギー—気管支喘息の病型分類とアスピリン喘息—。日本胸部疾患学会雑誌. 1995; 33:106-115
  
- 3) 谷口正実、榊原博樹：アスピリン (NSAIDs) 不耐症の診断と問題点。アレルギー・免疫 2007; Vol.14, No.1, 14-22
  
- 4) Casadevall J, et al.: Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax. 2000 Nov;55(11):921-4.
  
- 5) Alonso-Llamazares A, et al.: Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). Allergy. 2002 Jul;57(7):632-5.
  
- 6) Nizankowska E, et al.: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Respir J. 2000 May;15(5):863-9.
  
- 7) 谷口正実：気道過敏性とアスピリン負荷試験の実際.アレルギー 2009;58:87-96
  
- 8) ten Brinke A, et al.: Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):812-8.

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の難治性、難治化因子に関する研究

研究代表者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	部長
研究協力者	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	谷本英則	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室	室長
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	梶原景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	東憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	小野恵美子	ハーバード大学・ブリガムウィミズホスピタル	研究員
	秋山一男	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師

研究要旨：

喘息型 NSAIDs 不耐症 (いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA))は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明であった。今回は①AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なりモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用いて証明した。また②AIA における重症化因子を多変量解析で証明した。

その結果、1. 成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された。2. その重症化に関与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が有意因子と判明した。これらの成績は国際的にも初めてであり、非常に価値が有ると考える。また AIA が重症である機序の本質にせまる今後の研究の一助となる

A. 研究目的

喘息型 NSAIDs 不耐症 (いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA))は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明である。今回は①AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なりモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用い

て検討する。また②AIA における重症化因子を多変量解析で証明する。

B. 研究方法

1. 対象：  
国立病院機構相模原病院にて通院中の 2112 例の成人喘息間患者のうち JGL による重症度分類が判明している 2012 例を対象とした。

2. 方法：  
①難治化因子：step4 の治療をしても週に 1 回以上の喘息症状が持続する症例を難治性

喘息と定義。難治性喘息とそれ以外の喘息症例の背景因子を比較する。

②AIA72 例を用いてその背景と判事か因子を検討した。多重ロジスティック回帰分析で検討し、多因子の関与を検討した。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

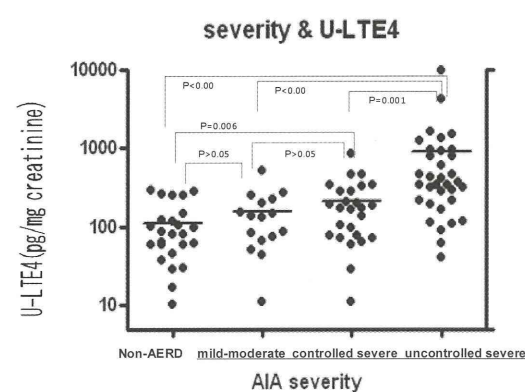
C. 研究結果

1. 成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された (図上) (CEA 2012)。

2. その重症化に関与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が有意因子と判明した (図中、下)

Associations of body mass index and aspirin intolerance with risk of difficult-to-treat asthma stratified by gender and atopic phenotype

Gender	Phenotype	Risk factor	OR*	95% CI	
Women (n=689)	Atopic (n=318)	Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )			
		<18.5	1.06	0.55-2.02	
		18.5-24.9	1		
		25.0-29.9	1.04	0.64-1.71	
		≥30	2.52	1.07-5.97	
	Aspirin intolerance	Absent	1		
		Suspicious	0.72	2.23-2.28	
		Present	1.81	0.71-4.59	
		Non-Atopic (n=171)	Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )		
			<18.5	2.35	0.54-10.15
18.5-24.9	1		0.37-2.26		
25.0-29.9	0.92		1.00-21.36		
≥30	4.50†				
Aspirin intolerance	Absent	1			
	Suspicious	8.68	0.67-113.73		
	Present	26.22‡	3.21-213.96		



Eos. count and U-LTE4 were strong predictors of uncontrolled severe asthma in AERD, independently. (by multiple regression analysis)

性別・年齢階級別の喘息難治化因子(adjusted odds ratio (95% CIs))

	男性			女性		
	若壮年期 15-44歳 N=140	中年期 45-64歳 N=136	高年期 65歳- N=140	若壮年期 15-44歳 N=216	中年期 45-64歳 N=234	高年期 65歳- N=196
罹病年数 (10年ごと)	3.08 (1.33-7.13)	1.65 (1.20-2.27)	1.41 (1.12-1.76)	1.81 (1.17-2.81)	1.72 (1.29-2.30)	1.42 (1.12-1.80)
AIA	3.48 (0.79-15.40)	6.03 (1.02-35.67)		6.14 (1.55-24.44)	3.54 (0.88-14.24)	
BMI						
-18.5	4.36 (0.48-39.91)	1.48 (0.13-16.40)	0.46 (0.08-2.76)	0.50 (0.06-4.26)	0.88 (0.10-8.06)	3.75 (1.18-11.91)
18.5-25	1	1	1	1	1	1
25-30	0.18 (0.01-2.41)	1.91 (0.71-5.14)	0.57 (0.21-1.55)	0.37 (0.04-3.17)	0.36 (0.07-1.88)	3.64 (1.50-8.84)
30-	1.19 (0.09-15.27)	0.40 (0.04-4.18)	0.01 (0.00-10 <sup>4</sup> )	2.40 (0.40-14.36)	3.56 (0.75-16.89)	4.43 (0.86-22.80)
Smoking						
Nonsmoker	1	1	1	1	1	1
Past smoker	2.61 (0.42-16.26)	3.05 (0.86-10.83)	1.48 (0.63-3.51)	3.50 (1.01-12.11)	0.82 (0.21-3.24)	0.92 (0.27-3.08)
Current smoker	0.23 (0.02-2.22)	4.20 (1.01-17.51)	1.90 (0.57-6.33)	2.22 (0.62-7.99)	1.98 (0.55-7.21)	1.18 (0.27-5.22)

赤字...P<0.05 太字...P<0.10 Multivariate logistic regression

OR (95% CI)	
Log [Eos (/μl)]	8.4 (1.1-65.0)
Log [U-LTE4 (pg/mg creatinine)]	7.3 (1.5-37.2)

D. 考察

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが初めて日本人でも確認された (CEA 2012)。

さらに AIA では好酸球性炎症と CysLTs 過剰産生がその難治化に関与することが証明された。いずれもはじめての成績であり、非常に価値が高いと考える。今後は、この機序を明らかにする必要がある。また Cys-LTs 過剰産生の制御が本症の安定化に必須と考えられた。

- 2. 実用新案登録  
なし
- 3. その他  
なし

## E. 結論

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが初めて日本人でも確認された。

さらに AIA では好酸球性炎症と CysLTs 過剰産生がその難治化に関与することが証明された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

### 2. 学会発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))  
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の難治化因子と難治化抑制因子の解明

研究代表者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	部長
研究協力者	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室	室長
	東憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	梶原景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究室	研究員
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究室	研究員

研究要旨：

背景：アスピリン喘息(以下 AIA)が、日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012 別項参照)。しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。

方法：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 100 例。AIA 群は非重症例 (GINA ステップ 3 以下治療で安定)、重症例 (GINA ステップ 4 治療で安定)、難治例 (GINA ステップ 4 治療でもコントロール不良) の 3 群にわけ、3 群間の U-LTE4 や臨床背景、マスト細胞活性化指標などの比較を行った。NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 100 例を対照とした。

考察・結論：AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。

またアトピー素因は難治化を抑制する因子と判明した。以上の結果は、AIA 難治化機序を探る重要なデータとなりうる。

今後は、この両者が以下に病態とかかわっているかを証明する必要がある。また他集団での追試も必要と考える。

A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した (CEA 2012 別項参照)。しかし、AIA では、一部に非常に軽症例もあり、また非常に不安定な難治例もあり、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。

本研究では、AIA の難治化因子を明らかにし、難治化機序を解明する前研究としたい。

B. 研究方法

対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA

100 例。AIA 群は非重症例 (GINA ステップ 3 以下治療で安定)、重症例 (GINA ステップ 4 治療で安定)、難治例 (GINA ステップ 4 治療でもコントロール不良) の 3 群にわけ、3 群間の U-LTE4 の比較を行った。喘息症状の評価項目は発作頻度、日常生活制限、夜間症状、短時間作動型 B2 刺激薬の使用頻度および PEF にて control level を controlled、partly controlled、uncontrolled の 3 段階に分類した。その他ステロイドレスキューの有無、過去一年間の入院回数、発作受診歴を参考値とし、主治医の総合的判断で重症度を決定した。

年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で

NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 100 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

【AIA と非 AIA の比較】

尿中 LTE4 は非 AIA に比し AIA で有意に高値であったが、気道過敏性はむしろ非 AIA で過敏であった。

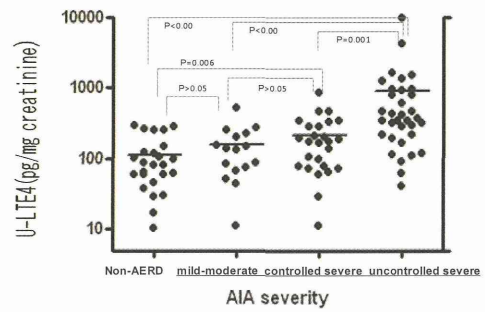
【AIA 難治例(51%) と AIA 非難治例(49%)の比較】

1. AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した (全て推計学的有意差あり)。
2. その重症化に関与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が多変量解析で有意因子と判明した (表 1)。
3. 特に尿中 LTE4 濃度は、AIA と非 AIA、また AIA 非難治と難治例の差が顕著であり、難治化に強く関与している可能性が示された。

表 1: AIA における難治化因子と難治化抑制因子

難治化因子	難治化抑制因子	どちらにも分類されない因子
<ul style="list-style-type: none"> <li>・CysLTs 過剰産生</li> <li>・好酸球増多</li> <li>・気道炎症 (FeNO)</li> <li>・9α, 11β PGD2 高値</li> <li>・副鼻腔炎重症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アトピー素因</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発症年齢</li> <li>・肥満</li> <li>・喫煙歴</li> </ul>

図 1: U-LTE4 concentration significantly increases according to asthma severity in AIA patients



D. 考察

AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。

またアトピー素因は難治化を抑制する因子と判明した。以上の結果は、AIA 難治化機序を探る重要なデータとなりうる。

今後は、この両者が以下に病態とかがわっているかを証明する必要がある。また他集団での追試も必要と考える。

E. 結論

AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く関与している。またアトピー素因は難治化を抑制する因子と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

## 2. 学会発表

「総括研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## アスピリン喘息の遺伝的背景 (遺伝子多型の検索)

研究分担者 玉利真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム  
チームリーダー  
研究協力者 広田朝光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム  
研究員

### 研究要旨:

本研究は遺伝子多型解析を通してアスピリン喘息の関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。今回、我々はゲノムワイド関連解析の手法を用いてアスピリン喘息の発症に関連するゲノム領域の同定を行った。ゲノムワイド水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) は満たさなかったが、HLA 領域 ( $P = 5.49 \times 10^{-6}$ )、21 q 21 ( $P = 4.8 \times 10^{-6}$ ) の2つの領域で強い関連を認めた。今後、独立に収集したサンプルでの検証が必要である。

### A. 研究目的

アスピリン喘息はNSAIDの投与に起因する全身性の急性アレルギー症状の一つである。アスピリン喘息は重症喘息および難治性の好酸球性副鼻腔炎を合併することが多く、しばしば社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明が待たれている。近年、信頼性の高いゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study, GWAS) の手法が確立され、様々なアレルギー疾患において遺伝要因の解明が進んでいる。本研究はアスピリン喘息関連遺伝子群をGWASの手法を用いて同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。本年度は Validation sampleを追加し、独立に収集されたアスピリン喘息141例、コントロール24,608例を用いてGWASにより得られた候補領域について検討した。

### B. 研究方法

153例のアスピリン喘息症例と3,304例のコントロールについて Illumina HumanHap 610-Quad ChipによりGWASを行いアスピリ

ン喘息との関連領域について探索を行なった。アスピリン喘息の診断は少なくとも2つの異なる非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) により喘息発作が出現した既往をもつ症例、またはアスピリン負荷試験陽性例とした。Hardy-Weinberg 平衡 (コントロール集団において  $P < 10^{-6}$ )、タイピング成功率  $\geq 0.99$ , minor allele frequency  $\geq 0.01$  の条件にてタイピング結果の Quality controlを行い、433,543個の SNPs について Cochran - Armitage trend testにより関連解析を行なった。検証研究はバイオバンクサンプルにて医師が診断したアスピリン喘息症例141例、およびコントロール24,608例を用いて行なった。アスピリン喘息141例のタイピングはTaqMan法およびInvader法を用いて行なった。

### (倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。



## C. 研究結果

GWASの結果、 $\lambda_{GC}=1.016$ であり、population stratificationにより偽陽性の結果が得られる確率は低いと考えられた。GWASでの最も強い関連はrs7277220において認められた ( $P = 8.72 \times 10^{-8}$ )。

計98SNPsが $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した。その中から75個のTagSNPs ( $r^2 \geq 0.8$ )を選出し、GWASで得られた結果の検証を行なったところ、メタ解析において計5つのSNPsで $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。このうち4つのSNPsは6p21.3のHLA領域に存在していた。また1つのSNPは21q21 ( $P = 4.8 \times 10^{-5}$ )に存在していた。最も強い関連はHLA領域のrs4711358で認められ、 $P = 5.49 \times 10^{-6}$ であった。

## D. 考察

合計294例のアスピリン喘息を用いて解析を行なったが、ゲノムワイド水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )を満たすような強い関連は認めなかった。サンプル数が少なく検出力が低いこともその要因と考えられる。今後は他の集団において結果の検証を行ない、メタ解析を行なうとともに、他の疾患関連遺伝子探索の手法も考慮していく必要があると考えられた。アスピリン喘息患者の気管支、肺組織を採取することは困難であるが、高率に合併する鼻ポリープはしばしば手術により摘出を行なう。鼻ポリープは重症喘息のsurrogate tissueとして注目されており、その採取は比較的容易である。今後はアスピリン喘息の鼻ポリープの採取を行い、遺伝子発現の網羅的解析を行なっていく。

## E. 結論

計294例のアスピリン喘息と計27,912例のコントロール例においてゲノムワイド関連解析を行なった。その結果、HLA領域および21q21領域とアスピリン喘息発症との間に強い関連

を認めた (minimum  $P = 5.49 \times 10^{-6}$ )。しかしながら関連の強さはゲノムワイド水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )には到達しなかった。これらの関連についてはさらに独立に収集されたサンプル集団において検証する必要がある。

現在、韓国、スペインのグループとの共同研究を計画しており、異なる人種において、結果の検証を行ないメタ解析を行なっていく予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*. 2012;17:164-171.

2) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One* 2011;6:e26987.

3) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K,

Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, His E, Hank Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One* 2012;7:e29387.

4) Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderman BJ, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Meyers DA, Bleeker ER, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Hanrahan JP, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Panettieri RA Jr, Markezich A, Israel E, Carey VJ, Tantisira KG, Litonjua AA, Lu Q, Weiss ST. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet.* 2012 ;8:e1002824.

5) Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association Study of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Polymorphisms and Asthma in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;160:287-296.

6) Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, Takahashi A, Ozaki K, Mushiroda T, Hirota T, Tamari M, Tanaka T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Haplotypes with Copy Number and Single Nucleotide Polymorphisms in CYP2A6 Locus Are

Associated with Smoking Quantity in a Japanese Population. *PLoS One.* 2012;7:e44507.

7) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44:1222-1226.

8) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013;68:92-100.

9) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin genotype. *Allergol Int.* 2013 in press.

10) 田中翔太, 富田かおり, 広田朝光, 玉利真由美: 特集, 呼吸器病学 TOPICS 2012 2. アレルギ-免疫・炎症. 呼吸器疾患と自然免疫, 16:34-36, 2012.

11) 広田朝光, 富田かおり, 田中翔太, 玉利真由美: 遺伝・ゲノム学 日本人成人気管支喘息の

ゲノムワイド関連解析. 医学のあゆみ, 240:535-537, 2012.

12) 玉利真由美, 広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略—アレルギー疾患は克服できるか?. 日本医事新報, 4592:81-85, 2012.

13) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: 解説(基礎) GWASによる疾患遺伝子の解明. 呼吸, 31(7):605-611, 2012.

14) 玉利真由美, 田中翔太, 広田朝光: 特集 多遺伝子疾患 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. BioClinica, 27 (11) :1044-1048, 2012.

## 2. 学会発表

1) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析. 第85回日本薬理学会年会, シンポジウム, アレルギー疾患の分子機構の新展開, 2012, 京都. 玉利真由美

2) Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for adult asthma and asthma severity. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 2012, 兵庫. 玉利真由美

3) 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. 第40回箱根呼吸討論会, 呼吸器病学における新しいパラダイム New paradigm in the study of respiratory medicine, 2012, 滋賀. 玉利真由美

4) 好塩基球と皮膚アレルギー疾患 ゲノムワイド関連解析(GWAS)によるアレルギー関連遺伝子の同定と好塩基球. 第42回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会, 2012, 長野. 玉利真由美

5) Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2012, 韓国濟州島. Mayumi Tamari

6) アレルギーの病態解析の現況—気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心に—, 東大医科研究勉強会, 2012, 東京. 玉利真由美

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

一塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法(アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法) 2013.8.31, 玉利真由美、広田朝光、久保充明 理化学研究所 特願2012-192247

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))  
分担研究報告書

PGE<sub>2</sub> 低下、COX 発現低下モデル (AERD 類似モデル) における病態解析

研究分担者 成 宮 周 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学  
研究協力者 姚 成 燦 京都大学医学研究科・研究員 (日本学術振興会外国人共同研究者)  
前 川 明 子 京都大学医学研究科・特定准教授

研究要旨:

本研究では、PGE<sub>2</sub>の免疫およびアレルギー炎症における役割を同定し、この役割が“PGE<sub>2</sub>低下、COX 発現低下モデル (AERD 類似モデル) における病態”にどう反映されるかを明らかにする。本年度は、前年度に引き続き、PGE<sub>2</sub>による Th1 分化誘導促進作用の分子機構につき検討を行なうとともに、気道上皮細胞での PGE<sub>2</sub> 作用について培養細胞を用いて検討した。前者においては、前年度に PGE<sub>2</sub> の Th1 分化誘導促進作用が IL-12Rβ2 遺伝子の誘導によること、この経路が EP2/4-cAMP/PKA-CREB 経路を介していることを明らかにしていたが、今年度は、CREB に加え、CREB の co-activator である CRTC2 がこの遺伝子発現に関与していること、EP2/4-cAMP/PKA-CREB/CRTC2 経路はこのほかに、interferon  $\gamma$ の受容体 INF $\gamma$ R1 を誘導して INF $\gamma$ シグナルを増強することにより Th1 分化を促進すること、従来知られていた cAMP-PKA の T 細胞抑制作用は cAMP と同時に PI-3-kinase にシグナルが入ることで解除できること、この経路による Th1 細胞分化は in vivo で Th1 炎症の促進に働いていること、を示した。さらに、後者の研究では、BEAS-2B 培養ヒト気道上皮細胞を用い、PGE<sub>2</sub>-EP3 経路と Th2 サイトカインのクロストークを解析した。未だ予備的検討段階であるが、IL-4, IL-13 などのサイトカインにより EP3 受容体の発現が抑制されること、この抑制は EP3 刺激で拮抗されること、また、EP3 刺激は Th2 サイトカインとアスピリンによるケモカイン産生の増強を抑制することが示された。これは PGE<sub>2</sub> の低下が Th2 依存性アレルギー炎症の亢進につながることを示唆する。今後、この所見を再現するとともに、この系を用い同様の作用を示す他の生理活性物質と受容体の探索を行う。

A. 研究目的

分担研究項目は「PGE<sub>2</sub> 低下、COX 発現低下モデル (AERD 類似モデル) における病態解析」である。本分担研究では、PGE<sub>2</sub>の免疫およびアレルギー炎症における役割を同定し、その低下がいかんにして NSAIDs 過敏性気道疾患の発症に結びつくかを明らかにする。本研究では、PGE<sub>2</sub>の免疫とアレルギーにおける役割を、PGE<sub>2</sub>の T細胞と気道上皮細胞に対する作用の両面から検討する。

喘息はヘルパーT細胞 (CD4<sup>+</sup>T細胞)のうち Th2 サブセットにより分泌されるサイトカイン (IL-4 など) により誘発される Th2 反応に依存した病態であることが広く知られている。

これらの事実および Th1/Th2 細胞は相互に抑制しあうとの知見から、PGE<sub>2</sub>による Th1 分化誘導促進作用すなわち Th2 分化誘導抑制作用の抑制がアスピリン喘息の病態形成に関与している可能性が示唆される。本研究の第一の目的は、PGE<sub>2</sub>による Th1 分化誘導促進作用の詳細を解明し、アスピリン喘息の薬物治療戦略を明確にすることである。

一方、PGE<sub>2</sub>の気道上皮に対する作用については、これまでの研究で、卵白アルブミン誘発アレルギー喘息モデルで PGE<sub>2</sub>が気道上皮細胞に発現する EP3 受容体に作用し、そこでのアレルギー炎症関連遺伝子の発現を抑制することを見出している。これに基づき、NSAIDs