

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

アスピリン喘息では抗炎症性メディエーター、リポキシンの特異的産生低下がある

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 山 口 裕 礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師  
 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：Lipoxin/15-epi-Lipoxin (LX/15-epi-LX)は、炎症細胞浸潤を抑制し、LT 受容体に対して拮抗作用を示すことから、抗炎症性脂質メディエーターとして注目されつつある。

さらに、近年、生体内における LX 産生能が低いことが重症喘息の喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。

目的：アスピリン喘息(AIA)での安定期の産生能を評価し、さらに診断に有用か否かも併せて検討した。

結果・結論：AIA においてはじめて尿中の LXs 代謝産物の産生抑制が初めて確認された。また炎症メディエーター(LT)産生亢進だけでなく、抗炎症メディエーター(LX/15epi-LX)産生抑制の imbalance が アスピリン過敏体質に大きく関わっている可能性が示唆された。

この U-LTE4/LXs 比は、アスピリン喘息を負荷試験なしで診断できる可能性を初めて示した(CEA 2012)。この低下のメカニズムは不明であるが、非常に特異性が高いため、COX2 低下が関与している可能性があるが、さらなる検討が必要である。

A．研究目的

Lipoxin/15-epi-Lipoxin (LX/15-epi-LX)は、炎症細胞浸潤を抑制し、LT 受容体に対して拮抗作用を示すことから、抗炎症性脂質メディエーターとして注目されつつある。

さらに、近年、生体内における LX 産生能が低いことが重症喘息の喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。

今回は、アスピリン喘息(AIA)での安定期の産生能を評価し、さらに診断に有用か否かも併せて検討した。

B．研究方法

- 1) アスピリン負荷試験にて陽性であった AIA16例を対象とした。対照群として 非 AIA (ATA) 患者 15 名 Healthy control (HC) 群 10 名も検討した。
- 2) サンプルは 午前中に採取した随時尿とし、すべて HPLC による精製・抽出後に測定した。

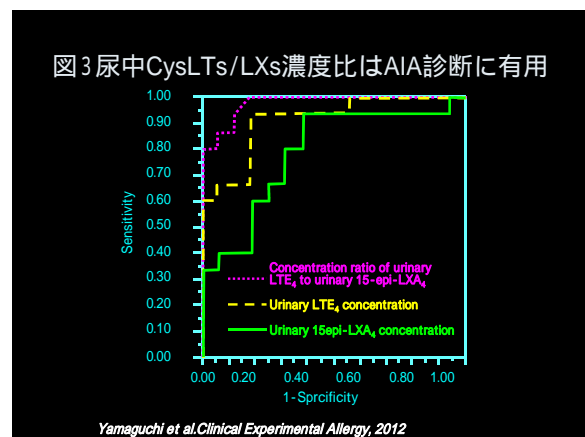
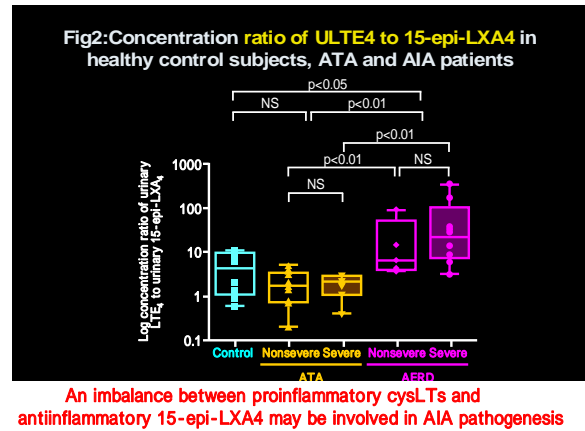
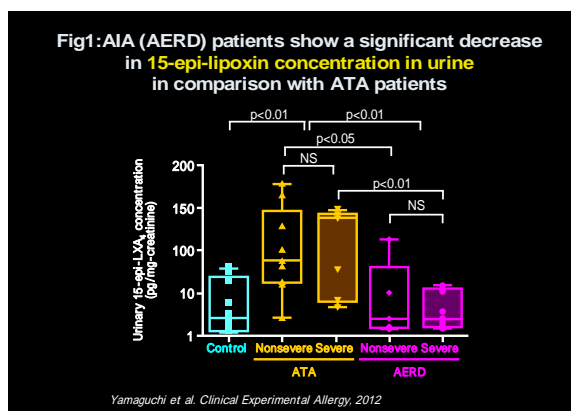
測定項目	マーカーの意義	Methods
LTE4	CysLTs の主要な代謝産物	Empore C18 >HPLC > EIA (Cayman chemical)
LX	腎臓由来	Empore C18 >HPLC > ELIA (NeogenI)

(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) 尿中 LX 濃度は尿中 15-epi-LXA4 と正の相関が見られるが、腎臓での 15-PGDH の代謝を受け有意に低値で 15-epi-LX の方が、感度の面で尿のバイオマーカーとして有用であった。
- 2) 尿中 15-epi-LX 濃度は、末梢血好酸球数と有意に負の相関を示した(図表省略)
- 3) 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は非 AIA 群と比較して有意に低値 ( median, 21.5 pg/mg-cre vs 95.3 pg/mg-cre,  $p<0.05$ , ) Fig1、LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった (14.5 vs 1.9,  $p<0.01$ )Fig2。
- 4) 重症持続型の 2 群比較においても尿中 15-epi-LX 濃度は AIA 群で有意に低値であった。(26.7 pg/mg-cre vs. 100.7pg/mg-cre,  $p<0.05$ )(Fig1)
- 5) 図 2 などの成績からアスピリン喘息の診断に尿中 LTE4/15-epi-LXA4 が非常に有用である可能性がある ( ROC 曲線などは図 3 参照 )。



### D . 考察

AIA においてはじめて尿中の LXs 代謝産物の産生抑制が確認された。また炎症メディエーター(LT)産生亢進だけでなく、抗炎症メディエーター(LX/15epi-LX)産生抑制の imbalance がアスピリン過敏体質に大きく関わっている可能性が示唆された。

この U-LTE4/LXs 比は、アスピリン喘息を負荷試験なしで診断できる可能性を示している (CEA 2012)。

この低下のメカニズムは不明であるが、COX2 低下が関与している可能性がある (別項)。

## E．結論

アスピリン喘息では CysLTs 過剰産生だけでなく、抗炎症性メディエーターであるリポキシンの産生低下も証明された。この両者の不均衡が AIA の病態に關与している可能性がある (CEA 2012)。

## 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