

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

アスピリン喘息は LTC₄、D₄ よりも LTE₄ 優位の病態を呈する

研究分担者 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 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
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
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、目的: LTE₄ は従来は、活性化体である LTC₄,D₄ の安定代謝産物であり、不活性化代謝産物ととらえられていた。一方近年、CysLTs の受容体は CysLT 1、2 だけでなく、3 つ目の受容体系、すなわち LTE₄ 独自で強い気道好酸球性炎症を惹起させる経路が判明しつつある。我々は、ごく最近、尿中でも LTE₄ だけでなく、LTC₄,D₄ が検出可能であり、その比の検討が可能であることを見出した (Higashi ら投稿中)。この尿中比率を各種 CysLTs 過剰産生病態で検討し、アスピリン喘息では LTE₄ 優位病態がある、と仮説をたて検証した。

結果: 尿中 LTE₄ 濃度と尿中 LTC₄+D₄ 濃度比率を図示すると、アスピリン喘息で優位にその比率が増加しており、アスピリン喘息は LTE₄ 優位病態を示すことが示唆された (図 2)。

考察、結論: AIA においてはじめて LTE₄ 優位病態が確認された。LTEC₄,D₄ 濃度は差がないことから、LTE₄ 分解障害の可能性が推定される。すでにヒト気道において、LTE₄ が他の c s y L T s と異なり、強い Eos 炎症を惹起することが報告されている。AIA では強い気道好酸球性炎症病態があり、この機序として LTE₄ 優位病態が関与しているのかもしれない。今後さらなる症例や疾患群での検討が必要である。

A. 研究目的

LTE₄ は従来は、活性化体である LTC₄,D₄ の安定代謝産物であり、不活性化代謝産物ととらえられていた。我々は、ごく最近、尿中でも LTE₄ だけでなく、LTC₄,D₄ が検出可能であり、その比の検討が可能であることを見出した (Higashi ら投稿中)。近年、CysLTs の受容体は CysLT 1、2 だけでなく、3 つ目の受容体系、すなわち LTE₄ 独自で強い気道好酸球性炎症を惹起させる経路が判明しつつある。すなわち、LTE₄ 濃度も重要な病態形成にかかわっている可能性を想定した。この CysLT 尿中比率を各種 CysLTs 過剰産生

病態で検討し、アスピリン喘息では LTE₄ 優位病態がある、と仮説をたて検証した。

B. 研究方法

- 1) アスピリン負荷試験にて陽性であった AIA 8 例を対象とした。CysLTs 過剰産生を呈する対照群として好酸球性肺炎、アナフィラキシー患者群も検討した。
- 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。また同様に GC-MS での測定も比較検証した。

(倫理面への配慮)

個人情報の保護は、暗号化された検体であり、万全の注意を払っている。また患者情報も暗号化され、外部への流失も十分な注意を行っている。当院の倫理委員会承認済みであり、被験者の同意を得たのちに行っている。

C. 研究結果

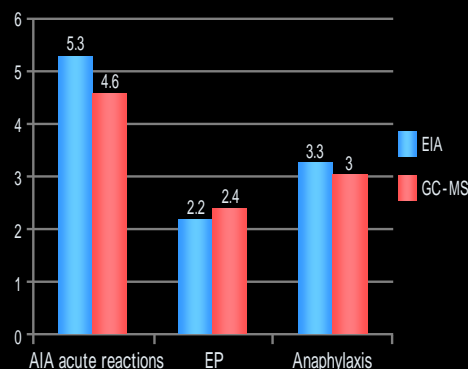
- 1) 尿中 LTC₄, D₄, E₄ はそれぞれ各群で検出可能であった。各 CysLTs の濃度は、各群で有意差はなかった (表 1)
- 2) 尿中 LTE₄ 濃度と尿中 LTC₄+D₄ 濃度比率を図示すると、アスピリン喘息で優位にその比率が増加しており、アスピリン喘息は LTE₄ 優位病態を示すことが示唆された (図 2)
- 3) GC-MS での測定も比較検証したが、従来の我々の既報方法と結果は同様であった (表 1)

表1: AIA、好酸球性肺炎、アナフィラキシー患者の尿中LTC₄, D₄, E₄濃度

AIA group at baseline			
	LTC ₄	LTD ₄	LTE ₄
EIA	81.1 (49.9-136.4)*	42.0 (25.8-71.1)*	231.3 (122.3-49.9)†
GC-MS	113.2 (39.8-273.9)*	53.2 (25.7-134.0)*	196.4 (108.5-360.9)†
EP group			
	LTC ₄	LTD ₄	LTE ₄
EIA	452.9 (387.0-1069)	783.8 (644.3-1580)	2504 (1596-6222)†
GC-MS	156.5 (92.3-286.3)	801.60 (483.2-2262)	2899 (2442-6354)†
Anaphylaxis group			
	LTC ₄	LTD ₄	LTE ₄
EIA	94.9 (68.6-136.9)	33.2 (23.8-58.1)	508.7 (341.9-803.5)†
GC-MS	54.6 (33.6-88.2)	57.2 (50.2-81.7)	535.5 (2442-6354)†

Higashi et al.

図1: Concentration ratio of Urinary LTE₄ to LTC₄+LTD₄ in AIA acute reaction, eosinophilic pneumonia, and anaphylaxis



D. 考察

AIA においてはじめて LTE₄ 優位病態が確認された。LTE₄ 濃度は差がないことから、LTE₄ 分解障害の可能性が推定される。すでにヒト気道において、LTE₄ が他の c s y LT s と異なり、強い Eos 炎症を惹起することが報告されている。AIA では強い気道好酸球性炎症病態があり、この機序として LTE₄ 優位病態が関与しているのかもしれない。今後さらなる症例や疾患群での検討が必要である。

E. 結論

アスピリン喘息では CysLTs 過剰産生だけでなく、LTE₄ 優位病態があるかもしれない。LTE₄ の強い関与が AIA の病態を形成している可能性がある(投稿中)。

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