

厚生労働科学研究委託費  
 ( 難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー-疾患実用化研究分野))  
 委託業務成果報告(業務項目)

AERD の難治化機序(発症機序) 解明のための研究

担当責任者	谷口正実	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
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	秋山一男	国立病院機構相模原病院	

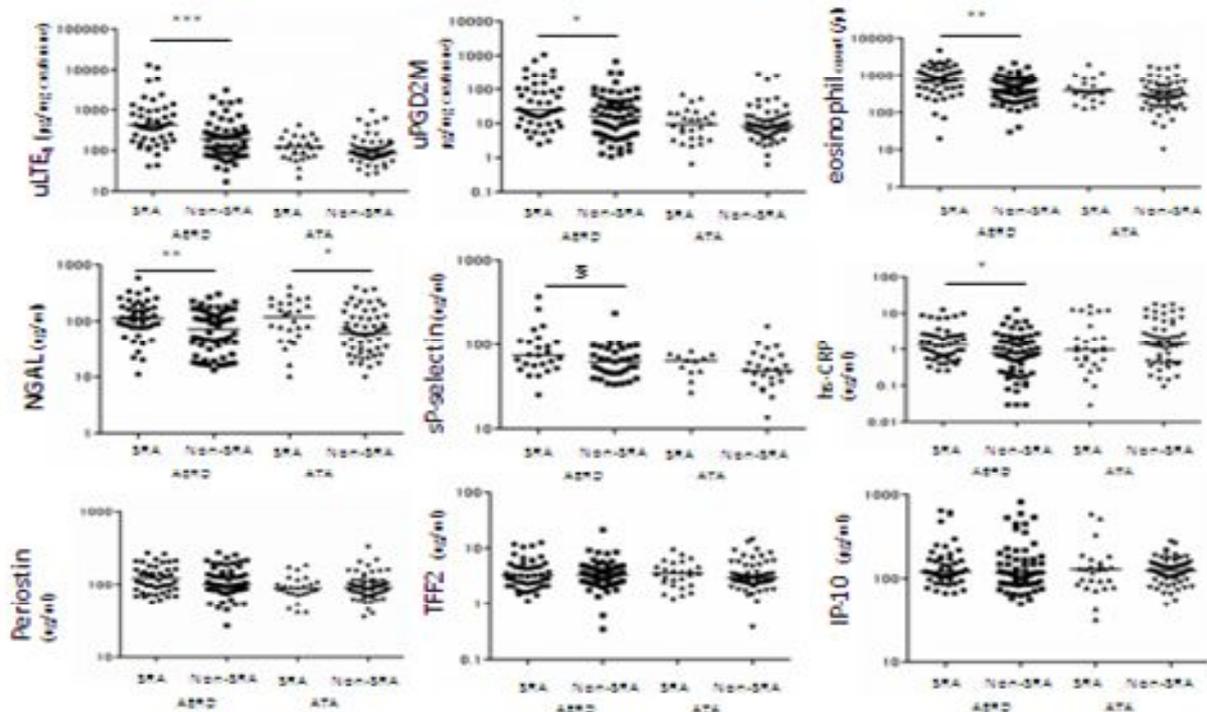
研究要旨:

背景・目的: アスピリン喘息(以下 AERD)の難治化機序解明は、本症の機序解明にも大きく寄与するとも考える。AERD 特有の難治化因子を最新の各種バイオマーカーから明らかにし、難治化機序(発症機序)を解明する。

方法: 対象: アスピリン負荷試験で確定診断した AERD106 例。AERD 群は ATS 基準での非重症例、難治例の 2 群にわけ、各種炎症性マーカーや背景因子などの比較を行った。負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された ATA 83 例を対照とした。

結果・結論: AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の関与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に関与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AERD 難治化(発症)機序を探る非常に重要なデータとなりうるとともに、創薬の指標となるであろう。

図1: 難治性AERDと非難治性AERDの比較(左) 難治性ATAと非難治性ATAの比較(右)。



## A . 研究目的

アスピリン喘息(以下 AERD)が、海外だけでなく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)。しかし、AERD 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、どの因子や背景が難治化に關与しているのかは全く不明であった。別研究で、難治化機序は成人喘息において、発症機序であることも判明している。AERD の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序(発症機序)を解明する。

## B . 研究方法

対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AERD 106 例。AERD 群は ATS 基準での非重症例、難治例の 2 群にわけ、炎症性マーカー (図 1 左上から、尿中 LTE4、PGD2M[マスト細胞指標]、末梢血好酸球数、中段に、NGAL[好中球炎症指標]、P セレクチン (血小板活性化指標)、高感度 CRP、下段にペリオスチン (IL-4 / 1 3 指標)、TFF2: trefoil factor 2、CXCL10: C-X-C motif chemokine 10、その他、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U - LTE4、背景因子などの比較を行った。年齢、性別をほぼマッチさせ、負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された ATA 83 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

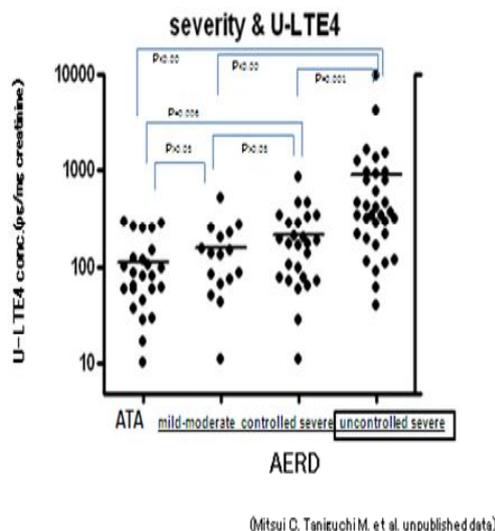
臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院におけるカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。また検体採取はすべて文書同意を得ている。調査の個人情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。なお、本研究内容は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認済みである。

## C . 研究結果

好酸球性炎症 (末梢血好酸球数、呼気 NO)、U - LTE4 安定期、マスト細胞炎症 (9 , 11 - PGF2)、好中球性炎症、血小板活性化指標、高感度 CRP の 6 つの因子が、難治性 AERD で亢進 (活性化) していた。一方、ATA では好中球性炎症のみが、難治化に關与していた (図 1)。その中でも、AERD において、尿中 LTE4 が最も重症度に応じて、増加が確認された (図 2)。好塩基球の關与はなかった (図は示さず)

図 2

図 2 : By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AERD.



## D . 考察

AERD の難治化には、好酸球性炎症、マスト細胞炎症に加え、血小板、好中球性炎症の關与が認められた。すなわち、多種の炎症病態が AERD の難治化に關与していることが判明した。なかでも CysLT 過剰産生が強く關与していることが初めて証明された。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AERD 難治化 (発症) 機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

## E . 結論

AERD の難治化には、好酸球、マスト細胞だけでなく好中球、血小板性の炎症が関与していた。特に CysLT 過剰産生が強く関与してことが初めて証明された。この CysLTs 過剰産生を標的にした治療や病態解明を今後進める必要がある。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照

### 2 . 学会発表

「委託業務成果報告（総括）」

G . 研究発表 2 . 学会発表 参照

## 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