

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 では特異的に血小板が活性化している

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
	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
	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
	伊藤伊津子	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

研究要旨：

背景： AERD ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。

AERD ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AERD 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。

目的：仮説の証明、すなわち AERD の安定期とアスピリン負荷時における血小板活性化の証明を行う。

結果・考察：AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4 種すべてにおいて、ATA と比較して有意に高値であり、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた。さらに液性因子での血小板活性化も証明できたことから、また ATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERD では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された(図4)。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったことから、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

結論：AERD の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AERD の基本病態、特に CysLTs 過剰産生に関与している可能性が高い。

で

A . 研究目的

背景： AERD ではアスピリン 100 mg以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。 AERD ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。

仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AERD 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみ

ある。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。

目的： 仮説の証明、すなわち AERD の安定期における血小板活性化の証明を行う。

B . 研究方法

対象： 負荷試験にて確定診断のついている AERD28 名と、年齢、性別、重症度をマッチさせた ATA 21 例や慢性好酸球肺炎(CEP)10

例、健常人 (HC) 14 例を対象とした。抗血小板薬内服、糖尿病、血栓症、自己免疫疾患、6 週間以内の感染既往は除外した。また一部は負荷試験において下記の項目を経時的に測定した。

方法：末梢血フリー血小板上の血小板活性化マーカーを FACS で解析、さらに液性因子である末梢血中の血小板活性化指標である sCD40L, sCD62P を測定した。

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は、(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、本研究内容は倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

AERD における末梢血血小板上活性化マーカー 4 種すべてにおいて、ATA、と比較して有意に高値であり (図 1)、CysLT 過剰産生と関連していることが判明した (図省略)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた (図 3)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた (図 2)。

図 1

図 1 AERD、ATA、CEP、HC における末梢血血小板における表面マーカー

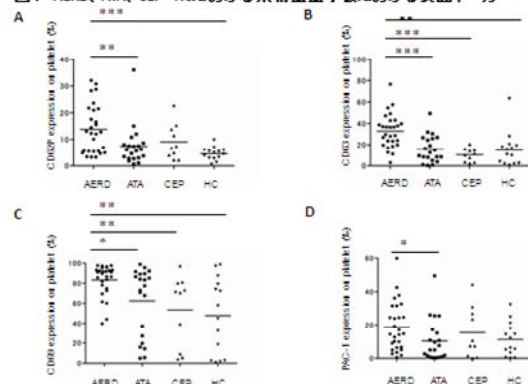


図 2

図 2: AERD、ATA、CEP、HC における末梢血の可溶性血小板活性化指標

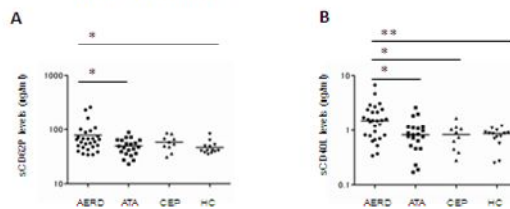


図 3

図 3 AERD、ATA、CEP、HC における末梢血血小板と顆粒球の付着率

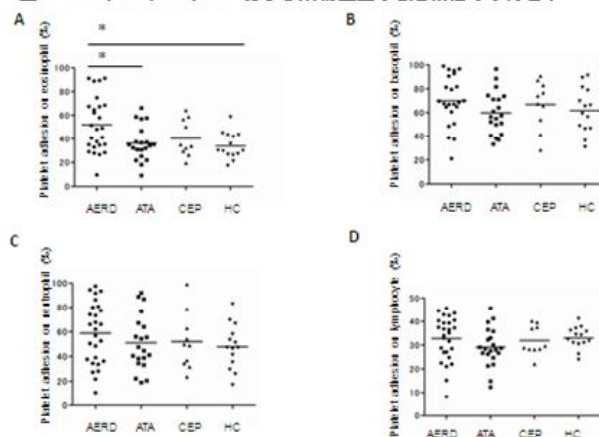
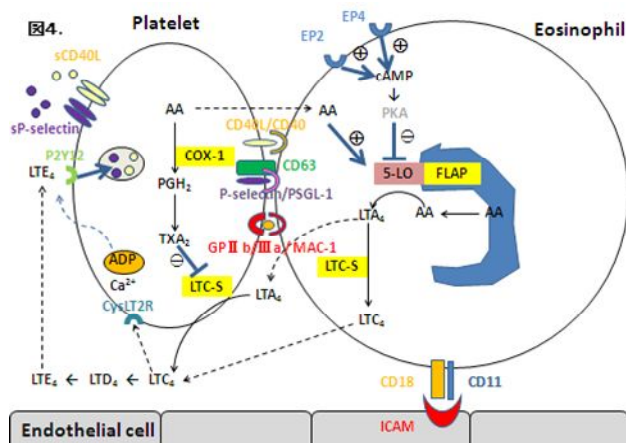


図 4



D．考察

AERD における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、ATAと比較して有意に高値であり(図1)、CysLT過剰産生と関連していることが判明した(図省略)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた(図3)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた(図2)ことから、またATA、CEP、健常人とは差がなかったことから、AERDでは安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、血小板がP2Y12受容体などを介して、活性化し、さらなるCysLTなどの産生亢進、病態形成に参与していると推定された(図4)。血小板活性化がAERDの原因にかかわるのか、炎症の経過で生じるのかは不明である。またアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったこと(図省略)から、アスピリン誘発への直接の関与は大きくないと推定された。

E．結論

AERDの安定期では特異的に強く血小板が活性化しており、AERDの基本病態、特にCysLTs過剰産生に参与している可能性が高い。

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