

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 の病態における好塩基球の関与

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
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
小 野 恵 美 子 ハーバード大学 Levy 教授研究室 研究員

研究要旨:

背景:すでに AERD でのマスト細胞活性化(安定期、アスピリン誘発時)を我々は証明した(JACI2012 など)。また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら(Mita et al CEA 2005)は証明している。その一方で、好塩基球は、CysLTs 産生の重要な炎症細胞であり、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが(JACI 2010)、AERD での関与は不明である。

目的:AERD での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。

結果・考察:我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが(JACI 2010、図示なし) AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図 1) さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された(図 2)。これらの結果は少なくとも AERD では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。

結論:AERD の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。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 と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。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 の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。

A. 研究目的

背景:すでに AERD でのマスト細胞活性化(安定期、アスピリン誘発時)を我々は証明した(JACI2012 など)また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら(Mita et al CEA

2005)は証明している。その一方で、好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが(JACI 2010)、AERD での関与は不明である。

目的：AERD での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。

B．研究方法

1) 対象：AERD14 を検討した

(安定期と負荷時)

2) 方法：末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE, Derp1, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

(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 安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図1) さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少し、その活性化はなかった(図2)。

図 1

Figure 1. CD203c expression on basophils in stable condition

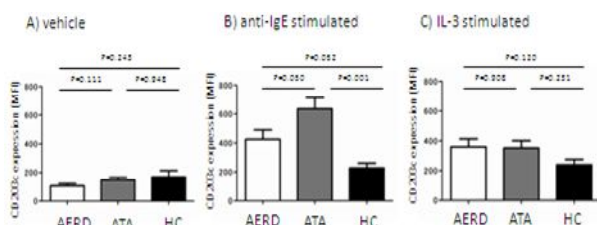
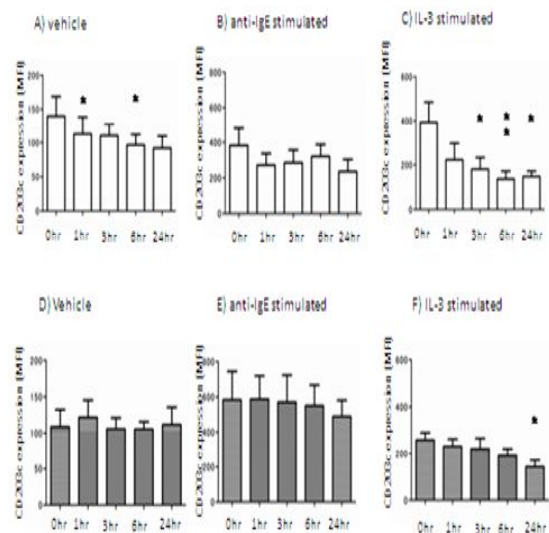


図 2

Figure 2. CD203c expression on basophils during aspirin provocation test



D．考察

我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが(JACI 2010、図示なし) AERD 安定期では、好塩基球の活性化は認めず(図1) さらにアスピリン誘発時には末梢血での活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された(図2) 。これらの結果は、少なくとも AERD では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆しているが、気道局所へ好塩基球が動員されている可能性は否定できない。

E．結論

AERD の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。しかし気道局所での好塩基球の動態は不明である。

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