

アスピリン喘息とプロスタグランジン代謝 文献的考察と今後の展望

アドバイザー 成宮 周 京都大学医学研究科メディカル・イノベーション・センター センター長
報告担当(文責) 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

研究要旨：

【目的】過去に報告されている「アスピリン喘息患者におけるプロスタグランジン関連研究」の国際論文や国際学会での報告を可能な限り調査し、本症におけるプロスタグランジン代謝異常を考察する。

【方法】国際誌では、過去 20 年間に発表された IF が 3 点以上の海外誌と、主要国際学会を調査し、さらに欧州アスピリン喘息会議などにおけるアスピリン喘息研究者間の討論内容も参考にした。

【結果・考察】多くの特徴的な病態が明らかとなり、また再確認された。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この理論は、別研究(喫煙 = 自然界の COX2 刺激によるアスピリン喘息発症抑制、谷口報告参照)でも証明することができた。ただしなぜ後天的に発症し、また一部の喘息患者でのみ認められるかなど未解決な部分も多い。今回の成果を今後の研究内容に生かしてアスピリン喘息の機序や病態解明にブレークスルーを起こしたい。

A．研究目的

過去のアスピリン喘息に関する研究論文から、アスピリン喘息におけるプロスタグランジン代謝異常を考察し、今後のアスピリン喘息研究におけるブレークスルーへつなげる

ー免疫学会(EAACI)、米国胸部学会(ATSS)、欧州呼吸器学会(ERS)とした。また欧州アスピリン喘息会議やAAAAIなどにおける個人的なアスピリン喘息研究者間の討論内容も参考にした。

(倫理面への配慮)

過去の研究報告の調査研究であるため、倫理的な問題は生じない。

B．研究方法

過去に報告されている「アスピリン喘息患者におけるプロスタグランジン関連研究」の国際論文や国際学会での報告を可能な限り調査し、本症におけるプロスタグランジン代謝異常を考察する。調査対象としたのは、アスピリン喘息には動物や細胞モデルが確立されていないことから、純粹の動物や細胞モデルでの研究は除き、主にアスピリン喘息患者を対象とした研究とした。また国際誌では主に過去 2 0 年間に発表されたインパクトファクターが 3 点以上の海外誌とし、国際学会の調査対象は、米国アレルギー免疫学会(AAAAI)、欧州アレルギー

C．研究結果

300 以上の論文と研究報告を調査し、アスピリン喘息における本質的な病態として一定の結論が得られた。

1) アスピリン喘息の基本的な特徴病態は 4 つである。すなわち、重症喘息 + 好酸球性鼻茸 + システィニルロイコトリエン(CysLTs)過剰産生 + シクロオキシゲナーゼ(COX)1 阻害薬過敏 (= 定義) である。

2) その本質的病態は、COX2 発現 (活性) 低下に伴う内因性 PGE2 低下にある可能性が高い。また合併する好酸球性鼻茸組織でも同様の機序が疑われる。

3) 気道での PGE2 受容体である EP2 受容体機能低下が疑われるが全身では不明である。

4) PGE2 を前もって気管支吸入させるとアスピリン誘発気管支反応は完全に抑制されることから、少なくとも気道の PGE2 低下がアスピリン (COX1 阻害薬) 過敏の本質と考えうる。しかし全身における内因性 PGE2 低下の補充療法の効果は未検討である。

5) PGE2 産生低下による直接の 5 LO 活性亢進などによる CysLTs 過剰産生誘導が推定されているが、動物モデルでその証明はあるものの、ヒトでのその関連は解明されていない。

6) 安定期でも、特に重症例では 9 , 11 -PGF2 (マスト細胞活性化指標) の産生亢進を認め、それと臨床症状の重症度とは相関する。またアスピリン誘発時には、それが尿中で著増し、誘発症状や尿中 LTE4 増加と相関する。

7) アスピリン喘息における負荷試験でのアスピリン誘発量は、国内外報告において平均 100 mg 以下で一致したことから、本症はわずかな COX1 阻害により誘発されると判明した。またこの量での誘発試験では、9 , 11 -PGF2 の産生抑制は生じないことで一致している。

8) 抗炎症性エイコサノイドのである LXs の産生低下も特異的に認めるが、これが PGE2 低下による影響かは不明である。

9) マスト細胞だけでなく、血小板の本症における特異的活性化が見出された (ハーバード Boyce グループ論文と谷口正実報告書参照) 。

この現象が PGE2 低下による CysLTs の二次的現象か否かは、今後の課題である。また抗血小板薬 (P2Y12 受容体阻害薬など) の効果も検討されるべき課題である。

10) アスピリン喘息では CysLTs 過剰産生があるだけでなく、免疫組織学的な検討により CysLT 1 受容体の気道での発現亢進と、実際のアスピリン喘息患者での特異的 LTE4 感受性亢進が指摘されているが、この機序は (特に後者は) 解明されていない。

D . 考察

過去の報告を十分吟味・考察することで、アスピリン喘息の本質的な病態が浮き彫りになった。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この理論は、別研究 (喫煙 = 自然界の COX2 刺激によるアスピリン喘息発症抑制、谷口報告参照) でも証明することができた。ただしなぜ後天的に発症し、また一部の喘息患者でのみ認められるかなど未解決な部分も多い。今回の成果を今後の研究内容に生かしてアスピリン喘息の機序や病態解明にブレイクスルーを起こしたい。

E . 結論

アスピリン喘息の本質的な病態が浮き彫りになった。特に COX2 低下による PGE2 産生低下が改めて重要な本質病態と再確認できた。この機序解明を目指して、今後谷口班の研究を発展させる必要がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Moalli F, Cupovic J, Thelen F, Halbherr P, Fukui Y, Narumiya S, Ludewig B, Stein JV.: Thromboxane A2 acts as tonic immunoregulator by preferential disruption of low-avidity CD4+ T cell-dendritic cell interactions. J Exp Med. 2014 ; 211(13): 2507-17

2) Fukuda M, Aoki T, Manabe T, Maekawa A, Shirakawa T, Kataoka H, Takagi Y, Miyamoto S, Narumiya S.: Prostanoid induces premetastatic niche in regionallymph nodes. J Clin Invest. 2014 ; 124(11) : 4882-94

3) Ogawa F, Amano H, Eshima K, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiya S, Majima M.: Prostanoid induces premetastatic niche in regionallymph nodes. J Clin Invest. 2014 ; 124(11) : 4882-94

4) Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T.: 12-Hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. J Exp Med. 2014 ; 211(6) : 1063-78

2 . 学会発表

1) 口頭発表 Narumiya S. : Prostanoid Receptors ~Fever, Pain, Inflammatory Swelling and Beyond~. Lipid Mediators in Health and Disease, Stockholm, Sweden, 2014.8.27-29/ 国際学会

2) 口頭発表 Narumiya S. : PGE2-EP2 Signaling in Tumor Microenvironment Promotes Colon Tumorigenesis in Mouse. 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, 2015.2.10/ 国内学会

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