

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）

NSAIDs 過敏気道疾患の病因、発症機序解明と
ガイドライン作成に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成25(2013)年3月

目 次

・ 総括研究報告書			
NSAIDs 過敏気道疾患の病因、発症機序解明とガイドライン作成に関する研究	谷口正実	……………	1
・ 分担研究報告書			
1. 日本人成人における NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)の全国実態調査	谷口正実	……………	17
2. アスピリン喘息の臨床像と診断治療指針について	磯谷澄都	……………	21
3. NSAIDs 過敏喘息の難治性、難治化因子に関する研究	谷口正実	……………	27
4. NSAIDs 過敏喘息の難治化因子と難治化抑制因子の解明	谷口正実	……………	31
5. アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索)	玉利真由美	……………	35
6. PGE2 低下、COX 発現低下モデル(AERD 類似モデル)における病態解析	成宮 周	……………	39
7. 発生工学を用いたアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明	長瀬隆英	……………	43
8. CysLT 過剰産生病態は AIA 病態の必要条件であるが十分条件でない	谷口正実	……………	47
9. アスピリン喘息における気道と全身の PGE2 産生低下：アスピリン喘息の最も基本的な必須病態は何か？	谷口正実	……………	51

10.	アスピリン喘息では抗炎症性メディエーター、リポキシンの特異的 産生低下がある	谷口正実	……………	55
11.	アスピリン喘息は LTC ₄ 、D ₄ よりも LTE ₄ 優位の病態を呈する	谷口正実	……………	59
12.	NSAIDs 過敏喘息の病態における好塩基球の関与	谷口正実	……………	63
13.	アスピリン不耐症喘息患者における難治性鼻茸の網羅的蛋白解析と 機能解析	藤枝重治	……………	67
14.	アスピリン喘息合併副鼻腔炎における IL-22 の発現と NSAIDs による 制御機構	岡野光博	……………	71
15.	好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカー (Nitric oxide) の 有用性	春名眞一	……………	75
16.	鼻茸は NSAIDs 過敏性の発現に関与している	谷口正実	……………	79
17.	NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析	相原道子	……………	83
	. 研究成果の刊行に関する一覧表		……………	87

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))
総括研究報告書

NSAIDs 過敏気道疾患の病因、発症機序解明とガイドライン作成に関する研究

研究代表者 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
研究分担者 成宮周 京都大学医学研究科 教授
長瀬隆英 東京大学医学部呼吸器内科 教授
玉利真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター呼吸器疾患研究チーム
チームリーダー
藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
春名眞一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
磯谷澄都 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 講師

研究要旨:

以下のごとく多角的、国際的な高いレベルの研究成果をあげることができた。今後(次年度)、アスピリン喘息の病態の本質解明と、有益な情報発信、国際的な GL 作成にとりこむ予定である。

研究成果:

1) NSAIDs 不耐症の有症率、日欧臨床像比較、難治化機序:

いわゆる NSAIDs アレルギーの全国実態調査: NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15% あった。肥満患者に多かった。また原因薬剤はアスピリンが 40% を占め、83% 皮膚症状、20% が呼吸器症状であった。今回初めて一般住民における頻度やその症状が明らかとなった。(谷口)

日本人 AIA の臨床像: 欧州 300 例と比較し、鼻合併症・アスピリン不耐症家族歴に若干の差はあるものの概ね同様の傾向であり、中高年の女性にやや多く鼻合併症とくに鼻茸を合併している症例が多かった。(磯谷)

NSAIDs 過敏性が強い難治化因子: 喘息の難治化因子として、AIA が男女とも強い難治化因子であり、さらに女性の非アトピー型に絞ると、OR26.22 と非常に強い因子であることが判明(谷口)(CEA2012)

アスピリン喘息の難治化機序(谷口): AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した。

2) AIA 患者の遺伝子解析(玉利): GWAS での最も強い関連は rs7277220 において認められた ($P=8.72 \times 10^{-8}$)。計 98SNPs が $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した。その中から 75 個の TagSNPs ($r^2 \geq 0.8$) を選出し、GWAS で得られた結果の検証を行なったところ、メタ解析において計 5 つの SNPs で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。このうち 4 つの SNPs は 6p21.3 の HLA 領域に存在していた。

3) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル(PGE2 低下)における病態解析(成宮): 気道上皮細胞で Th2 サイトカインが PGE2 を産生し、この PGE2 が EP3 受容体に働き、Th2 サイトカインの MCP-1 誘導を抑制するという成宮仮説と一致した。

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析(長瀬)

発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成された。アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB₄ 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示した。AIA 患者に認めるエイコサノイド不均衡

CysLTs 過剰産生は十分条件ではない(谷口): アナフィラキシー、好酸球性肺炎とともに非 AIA 喘息自然発作時の 5-10 倍以上の U-LTE4 増加を示し、AIA 誘発時の増加程度と同等であったが、臨床的に喘息発作は認めず、気道閉塞も生じていなかった。以上より、U-LTE4 増加は AIA 病態の十分条件でない。

PGE2 低下 (谷口): AIA では、気道局所だけでなく、全身性の PGE2 産生低下が特徴的である。AIA の本質は、PGE2 産生を制御する (気道における) COX 2 活性の低下とする仮説を提唱したい。

抗炎症性メディエーター-LXs の産生抑制 (谷口): 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は非 AIA 群と比較して有意に低値で LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった AIA 診断に LTE4 / 15-epi-LXA4 が有用。

LTE4 優位病態 (分解障害?) の可能性 (谷口): 尿中 LTE4 濃度と尿中 LTC4+D4 濃度比率は、アスピリン喘息で有意にその比率が増加し、AIA は LTE4 優位病態を示す (分解障害?)。

AIA 患者の炎症担当細胞、好塩基球の関与は否定的 (谷口): AIA 安定期は有意に好塩基球の活性化細胞が少なく、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示された。

4) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析 (藤枝): AIA 群で有意に発現が亢進しているものとして L-plastin と Eosinophil lysophospholipase (Charcot-Leyden 結晶) が同定できた。L-plastin は、標準的慢性副鼻腔炎鼻茸に比べて AIA 鼻茸では 3 倍の発現であった。

AIA 鼻茸に IL 2 2 が関与していることを証明した (岡野)

好酸球性副鼻腔炎における NO (春名): 鼻腔経路 NO は有意に好酸球性副鼻腔炎が高かった。血中好酸球数と IgE と鼻腔経路 NO との相関が認められた。

鼻茸手術後のアスピリン過敏性減弱 (谷口): AIA 14 例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が有意に抑制 (平均 1 秒量最大低下が 25% 6%)。また U-LTE4 の上昇も著しく抑制された ($p < 0.001$)。

5) NSAIDs 不耐症の病態解明 (相原): NSAID 不耐症に合併する蕁麻疹では、FDP, D-ダイマー、血小板第 4 因子、 α -トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。また他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、治療によっても正常化しない項目が多い傾向がみられた。

6) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成改定と HP 上の公開 (谷口、全体)。すでに独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター HP 作成した内容 (医師向け、患者向け) を新しい知見など取り入れ、リニューアルした。

7) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 (米国 Springer 社から) の予定 (谷口、全体)

結論:

1) AIA が成人喘息の最も難治化因子であることを証明し、その機序として CysLTs 過剰産生が強く関与している。また AIA の日欧比較ができた。

2) AIA 細胞モデルで新規成宮仮説を提唱し、新しい機序を見出した。

3) AIA 新規遺伝子多型が見出された。

4) AIA 患者において CysLTs 産生亢進と LXs 産生低下、PGE2 低下が基礎病態であり、AIA の本質は、COX2 低下であると仮説をたてた (表 1)。今後この仮説を検証する必要がある。

5) AIA 鼻茸研究で新知見が得られた (プロテオーム解析での発見、NSAIDs 過敏性が鼻茸手術で消失)

6) 情報発信: HP 上に新規情報を公開し、国際刊行物 (海外教科書) の準備を開始した。など、多くの国際的な高いレベルの新知見が得られ情報を発信した。

A．研究目的

以下の項目のごとく、多角的かつ国際的な評価に耐えうるアプローチで病因病態解明を本格的に行い、情報発信する。

1) NSAIDs 不耐症の有症率、日欧臨床像比較、難治化機序：

日本人成人数万人における NSAIDs 過敏症（いわゆる NSAIDs アレルギー）の全国大規模実態調査（谷口）

日本人 AIA の臨床像を非 AIA との比較し、日本人 AIA の自然史や特異性を明らかにする（磯谷、谷口）

NSAIDs 過敏性が日本人成人喘息の最も強い難治化因子である（谷口）（CEA 2011）

アスピリン喘息の難治化機序の解明（谷口）

2) AIA 患者の遺伝子解析、メタ解析も含めて（玉利）

3) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル（PGE2 作用の低下）における病態解析（成宮）

特に PGE2 による EP3 経路依存型病態仮説（成宮仮説）の証明

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解（長瀬）

特に CysLT 2 受容体 KO マウスを用いた CysLTs のアレルギー炎症病態における意義の解明

AIA 患者に認めるエイコサノイド不均衡

CysLTs 過剰産生は十分条件ではない（谷口）

PGE2 低下と COX2 低下仮説（谷口

仮説）の提唱（表1）（谷口）

抗炎症性メディエーターLXs の産生抑制（谷口）

LTE4 分解障害の可能性（谷口）

炎症担当細胞の研究、好塩基球の関与は否定的（谷口）

4) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析（藤枝）

AIA 鼻茸における IL22 の関与（岡野）

好酸球性副鼻腔炎における NO（春名）

鼻茸手術後のアスピリン過敏性減弱（谷口）

5) NSAIDs 不耐症の病態解明（相原）

特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析

6) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成改定と HP 上の公開（谷口、全体）

7) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行（米国 Springer 社から）の予定（谷口、全体）

B．研究方法

研究の流れなどは、別紙「方法の流れ図と進行経過」を参照のこと。

（倫理面への配慮）

・研究対象となる患者、特に検体提供者となる遺伝子解析や鼻茸組織、メディエーター解析の研究に協力していただく患者さんに対しては十分な説明と同意の上（文書説明と文書同意）

遂行した。

・実験動物(アスピリン喘息マウスモデル作成)に関しては、動物愛護上の配慮を十分に行った。

・すべての研究は、担当する施設の倫理委員会の承認の基に行った。

・すべての研究経過や結果において匿名化を行い、個人情報の保護に十分配慮した。

・以下の研究倫理を遵守した。

○ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省、厚生労働省、○手術などで摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について(平成10年厚生科学審議会答申)、○臨床研究に関する倫理指針(平成18年厚生労働省告示)、○研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年度文部科学省告示)

C. 研究結果 D. 考察

1) NSAIDs 不耐症の有症率、日欧臨床像比較、難治化機序:

いわゆる NSAIDs アレルギーの全国実態調査: NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15% あった。肥満患者に多かった。また原因薬剤はアスピリンが 40% を占め、83% が皮膚症状、20% が呼吸器症状であった。今回初めて一般住民における頻度やその症状が明らかとなった。(谷口)

日本人 AIA の臨床像: 欧州 300 例と比較し、鼻合併症・アスピリン不耐症家族歴に若干の差はあるものの概ね同様の傾向であり、中高年の女性にやや多く鼻合併症とくに鼻茸を合併している症例が多かった。(磯谷)

NSAIDs 過敏性が強い難治化因子: 喘息の難治化因子として、AIA が男女とも強い難治化因子であり、さらに女性の非アトピー型に絞ると、OR26.22 と非常に強い因子であることが判明(谷口)(CEA2012)

アスピリン喘息の難治化機序(谷口): AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した。

2) AIA 患者の遺伝子解析(玉利): GWAS での最も強い関連は rs7277220 において認められた($P=8.72 \times 10^{-8}$)。計 98 SNPs が $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した。その中から 75 個の TagSNPs ($r^2 > = 0.8$) を選出し、GWAS で得られた結果の検証を行なったところ、メタ解析において計 5 つの SNPs で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。このうち 4 つの SNPs は 6p21.3 の HLA 領域に存在していた。

3) 病因病態解明

AERD 類似細胞モデル(PGE2 低下)における病態解析(成宮): 気道上皮細胞で Th2 サイトカインが PGE2 を産生し、この PGE2 が EP3 受容体に働き、Th2 サイトカインの MCP-1 誘導を抑制するという成宮仮説と一致した。

CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析(長瀬)
発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成された。アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB₄ 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示した。

AIA 患者に認めるエイコサノイド不均衡
CysLTs 過剰産生は十分条件ではない
(谷口): アナフィラキシー、好酸球性
肺炎とともに非 AIA 喘息自然発作時の 5-10
倍以上の U-LTE4 増加を示し、AIA 誘発時
の増加程度と同等であったが、臨床的に
喘息発作は認めず、気道閉塞も生じていな
かった。以上より、U-LTE4 増加は AIA
病態の十分条件でない。

PGE2 低下 (谷口): AIA では、気道局所
だけでなく、全身性の PGE2 産生低下が
特徴的である。

AIA の本質は、PGE2 産生を制御する
(気道における) COX2 活性の低下とする
仮説を提唱したい。

抗炎症性メディエーター LXs の産生抑
(谷口): 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は
非 AIA 群と比較して有意に低値で
LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった
AIA 診断に LTE4/15-epi-LXA4 が有用。

LTE4 優位病態 (分解障害?) の可能
(谷口): 尿中 LTE4 濃度と尿中 LTC4+D4
濃度比率は、アスピリン喘息で有意にその
比率が増加し、AIA は LTE4 優位病態を
示す (分解障害?)。

AIA 患者の炎症担当細胞、好塩基球の
関与は否定的 (谷口): AIA 安定期は
有意に好塩基球の活性化細胞が少なく、
アスピリン誘発時にはさらに減少する
可能性が示された。

4) 鼻茸病態からの検討

AIA 患者の鼻茸のプロテオーム解析
(藤枝): AIA 群で有意に発現が亢進して
いるものとして L-plastin と Eosinophil
lysophospholipase (Charcot-Leyden 結晶)

が同定できた。L-plastin は、標準的慢性
副鼻腔炎鼻茸に比べて AIA 鼻茸では 3 倍
の発現であった。

AIA 鼻茸に IL22 が関与していること
を証明した (岡野)

好酸球性副鼻腔炎における NO (春名):
鼻腔経路 NO は有意に好酸球性副鼻腔炎が
高かった。

血中好酸球数と IgE と鼻腔経路 NO との
相関が認められた。

鼻茸手術後のアスピリン過敏性減弱
(谷口): AIA 14 例の鼻茸手術後において、
アスピリン負荷時の肺機能低下が有意に
抑制 (平均 1 秒量最大低下が 25% 6%)。
また U-LTE4 の上昇も著しく抑制された
($p < 0.001$)。

5) NSAIDs 不耐症の病態解明 (相原): NSAID
不耐症に合併する蕁麻疹では、FDP、D-ダイマ
ー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリン
のいずれか、または複数が異常値を示した。
また他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、
治療によっても正常化しない項目が多い傾向
がみられた。

6) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成
改定と HP 上の公開 (谷口、全体)。すでに
独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床
研究センター HP 作成した内容 (医師向け、
患者向け) を新しい知見など取り入れ、リニ
ューアルした。

7) NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行
(米国 Springer 社から) の予定 (谷口、全体)

表1: アスピリン喘息の発症, 難治化機序と, NSAIDs過敏反応の機序 (谷口仮説)

1. 遺伝的素因+ウイルス(持続)感染, 未知の刺激, 抗原???

(気道上皮細胞における?) 持続的COX2活性化障害

2. 慢性的なサブクリニカルなPGE₂低下, EP2受容体発現の低下 = AIAの難治化
持続的CysLT, 局所のIgE産生亢進, LXs産生低下, 好酸球, B細胞の活性化

3. COX1阻害薬の誤使用 = NSAIDs過敏反応
: PGE₂産生の急激な減少(気道上皮細胞?)
マスト細胞を主役とした暴発的なCysLT過剰産生 急激な上下気道の閉塞,
喘息発作

E . 結論

- 1) AIA が成人喘息の最も難治化因子であることを証明し、その機序として CysLTs 過剰産生が強く関与している。また AIA の日欧比較ができた。
- 2) AIA 細胞モデルで新規成宮仮説を提唱し、新しい機序を見出した。
- 3) AIA 新規遺伝子多型が見出された。
- 4) AIA 患者において CysLTs 産生亢進と LXs 産生低下、PGE₂ 低下が基礎病態であり、AIA の本質は、COX2 低下であると仮説をたてた (表1)。今後この仮説を検証する必要がある。
- 5) AIA 鼻茸研究で新知見が得られた (プロテオーム解析での発見、NSAIDs 過敏性が鼻茸手術で消失)
- 6) 情報発信: HP 上に新規情報を公開し、国際刊行物 (海外教科書) の準備を開始した。
など、多くの国際的な高いレベルの新知見が得られ情報を発信した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

以下、研究代表者論文発表のみ記載。

研究分担者論文発表は、 . 分担研究報告書の個別研究を参照のこと。

- 1) 谷口正実: アスピリン喘息. 今日の診療サポート. エルゼビア(東京), 2013. (印刷中) / 著書(邦文)
- 2) 谷口正実: アスピリン喘息. 南山堂医学大事典. 南山堂(東京), 2013. (印刷中) / 著書(邦文)
- 3) 谷口正実: 喘息反応. 南山堂医学大事典. 南山堂(東京), 2013. (印刷中) / 著書(邦文)
- 4) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin - Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites. Allergol Int. 61(3):393-403, 2012. / 原著(欧文)
- 5) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K: Obesity and

aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clinical & Experimental Allergy*. 42(5): 738-46, 2012. / 原著 (欧文)

6) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K: Allergenicity and cross-reactivity of booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A common household insect pest in Japan. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012. / 原著 (欧文)

7) Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M: The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults *Allergy in press*. 2012. / 原著 (欧文)

8) Shirai T, Yasueda H, Saito A, Taniguchi M, Akiyama K, Tsuchiya T, Suda T, Chida K: Effect of Exposure and Sensitization to Indoor Allergens on Asthma Control Level. *Allergol Int*. 61(1):51-56.2012. / 原著 (欧文)

9) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K. Persistent airflow obstruction in young adult asthma patients. *Allergol*

Int. 61(1):143-8, 2012. / 原著 (欧文)

10) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between body mass index and asthma among Japanese adults: risk within the normal weight range. *Int Arch Allergy Immunol*. 157(3):281-7, 2012 / 原著 (欧文)

11) Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Magnus P Borres, Ishii T, Nakayama S, Tanaka A, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, and Akiyama K: Clinical relevance of IgE to rGly m 4 in diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 129(3): 860-863, 2012. / 原著 (欧文)

12) Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* on Leaky Walls. *Allergol Int*. 61(3): 501-2, 2012. / 原著 (欧文)

13) 粒来崇博, 鈴木俊介, 釣木澤尚実, 三井千尋, 東憲孝, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 押方智也子, 大友守, 前田裕二, 谷口正実, 池原邦彦, 秋山一男: 治療により安定した成人気管支喘息患者における強制オキシレーション法を用いた気流制限の評価. *アレルギー*(0021-4884)61(2): 184-193, 2012. /

原著 (邦文)

14) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 【気管支喘息に合併する病態】 鼻茸・アスピリン喘息. 喘息 (0914-7683)25(1): 45-53, 2012. / 原著 (邦文)

15) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子: . アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs 過敏喘息). 足立満他(編集) アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第1版. 総合医学社(東京), 24-30, 2012. / 著書 (邦文)

16) 谷口正実, 秋山一男: . アレルギー アレルギー性肉芽腫性血管炎 (CSS: Churg-Strauss syndrome). 足立満他(編集) アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第1版. 総合医学社(東京): 58-64, 2012.4.11 / 著書 (邦文)

17) 谷口正実, 福富友馬: 患者へのアレルギー検査の説明. 一般社団法人日本アレルギー学会(編集) 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック第1版. 診断と治療社(東京), 21-24, 2012. / 著書 (邦文)

18) 谷口正実, 谷本英則, 関谷潔史: 特発性間質性肺炎以外の間質性肺炎を究める 好酸球性肺炎. 滝澤始(編集) 間質性肺炎を究める第1版. メジカルビュー社(東京), 258-269, 2012. / 著書 (邦文)

19) 谷口正実, 福富友馬: 1 アレルギー (総

論)C アレルギーの各種検査と患者への説明方法. 一般社団法人日本アレルギー学会(編集) 臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック 第1版. 診断と治療社(東京), 25-32, 2012. / 著書 (邦文)

20) 谷口正実: 咳が治まらない 決まって深夜1時に襲ってくる謎の咳 名医のセカンドオピニオンセカンドオピニオンは「高血圧性心不全」. 番組製作スタッフ編 たけしの健康エンターテイメント! みんなの家庭の医学 第1版. 幻冬舎(東京), 106-108, 2012. / 著書 (邦文)

21) 秋山一男, 粒来崇博, 谷口正実, 安枝浩: 2 免疫療法の歴史と種類. 近藤直実(編集) アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療 - 理論と実践 - 第1版. 診断と治療社(東京), 10-15, 2012. / 著書 (邦文)

22) 谷口正実, 福富友馬: 8 成人気管支喘息に対するアレルギー特異的免疫療法. 近藤直実(編集) アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療 - 理論と実践 - 第1版. 診断と治療社(東京), 48-55, 2012. / 著書 (邦文)

23) 谷口正実: Churg Strauss Syndrome. 呼吸と循環 (0452-3458). 60(2): 137-143, 2012. / 総説 (邦文)

24) 三井千尋, 山口裕礼, 東憲孝, 三田晴久, 谷口正実: 【難治性喘息研究の新展開】 アスピリン喘息 病態解明と治療戦略. 呼吸器内科(1884-2887)21(1): 24-30, 2012. / 総説 (邦文)

- 25) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 【難治性喘息研究の新展開】喘息亜型とのかかわりからみた難治性喘息 国内外大規模臨床研究からの知見. 呼吸器内科(1884-2887)21(1): 61-68, 2012. / 総説(邦文)
- 26) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: NSAIDs 不耐症の病態、診断 治療. 呼吸(0286-9314)31(3): 209-218, 2012. / 総説(邦文)
- 27) 谷口正実, 福富友馬: 高齢者の重症喘息の特徴と悪化要因. 日本医事新報(0385-9215)4595: 52-53, 2012. / 総説(邦文)
- 28) 谷口正実: 特集 カビ・ダニの害大研究. サルーテ 6/7月号: 2012/ 総説(邦文)
- 29) 谷口正実: 専門医のためのアレルギー学講座 XII. アレルギー診療とチーム医療 1. アレルギー疾患対策と医療連携. アレルギー(平 24)61(7): 913-918, 2012. / 総説(邦文)
- 30) 谷口正実: アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息) - プライマリケアでの診断・初期対応. 日本医事新報 第 4611 号: 77-81, 2012. / 総説(邦文)
- 31) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特集 特異的なアレルギーの発症機序: 最近の知見 アスピリン喘息の発症機序 - 最近の知見から. 臨床免疫・アレルギー科, 56(6): 621-629, 2012. / 総説(邦文)
2. 学会発表
以下、研究代表者学会発表のみ記載。
研究分担者学会発表は、. 分担研究報告書の個別研究を参照のこと。
- 1) 谷口正実: 特別講演 2 好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息 - アラキドン酸代謝物研究の新しい展開 -. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会・学術講演会, 滋賀県, 2012. / 国内学会(講演)
- 2) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 関谷潔史, 谷本英則, 梶原景一, 河岸由紀男, 美濃口健治, 石井豊太, 山口裕礼, 森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: 教育講演 アスピリン喘息の最新情報と治療 EL11-1 アスピリン喘息の最新情報. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012. / 国内学会(講演)
- 3) 谷口正実, 谷本英則, 竹内保雄, 福富友馬, 斉藤明美, 関谷潔史, 粒来崇博, 安枝 浩, 秋山一男: 教育講演 EL1 ABPA(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症). 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会(講演)
- 4) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 肥満と喘息. 22th Congress of Interasthma Japan/ North Asia, Fukuoka, Japan. 2012. / 国際学会(シンポジウム)
- 5) Taniguchi M: Panel Discussion 11 Eosinophilic otitis media. The 9th International Conference on Cholesteatoma

and Ear Surgery, 長崎県, 2012.6.5/ 国際学会
(パネルディスカッション)

6) Taniguchi M: "Mast cell and asthma".
EICOSANOIDS, ASPIRIN AND
ASTHMA2012, Cracow/Kraków, Poland,
2012./ 国際学会 (シンポジウム)

7) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子,
梶原景一, 高橋健太郎, 福富友馬, 谷本英則,
関谷潔史, 粒来崇博, 美濃口健治, 石井豊太,
森晶夫, 三田晴久, 秋山一男: 好酸球増多症候
群とその周辺疾患 S4-1 好酸球増多症候群と
その周辺疾患. 第 24 回日本アレルギー学会春
季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会
(シンポジウム)

8) 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子, 板垣
康治, 谷口正実, 秋山一男: MS12-6 グルパー
ル 19S で感作された加水分解小麦アレルギー
患者におけるその他の加水分解小麦への感作
状況. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床
大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (ミニシ
ンポジウム)

9) 谷口正実, 石井豊太, 福富友馬, 三井千尋,
谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 斉藤明美,
前田裕二, 森 晶夫, 安枝 浩, 秋山一男: イブ
ニングシンポジウム 8 EVS8-2 花粉症におけ
る特異的アレルギー皮下免疫療法(SCIT)の意
義. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会,
大阪府, 2012./ 国内学会 (シンポジウム)

10) 東 憲孝, 三田晴久, 山口裕礼, 石井豊太,
梶原景一, 谷口正実, 秋山一男: MS3-9 好酸

球性副鼻腔炎におけるサイトカインおよび
Indoleamine-2,3-dioxygenase(IDO)活性の検
討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会,
大阪府, 2012./ 国内学会 (ミニシンポジウム)

11) 関谷潔史, 谷口正実, 渡井健太郎, 三井
千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 福富友馬,
伊藤 潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 大友 守,
前田裕二, 粒来崇博, 森 晶夫, 長谷川眞紀,
秋山一男: MS6-3 喘息大発作症例の臨床的検
討(年齢階級別の検討). 第 62 回日本アレルギー
学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. /
国内学会 (ミニシンポジウム)

12) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y,
Watai K, Mistui C, Minami T, Hayashi H,
Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N,
Tsuburai T, Hasegawa M, Mori A, Akiyama
K: Changes in characteristics of severe
asthma exacerbation in young adult
inpatients. The 22th Congress of
Interasthma Japan/North Asia, Fukuoka,
Japan, 2012. / 国際学会 (一般演題)

13) Watai K, Sekiya K, Taniguchi M,
Akiyama K: P1-4 Smoking Influence on
Lung function in youth adult onset asthma.
The 22th Congress of Interasthma
Japan/North Asia, Fukuoka, Japan, 2012. /
国際学会 (一般演題)

14) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H,
Akiyama K: Age-specific background of
inpatients with severe asthma exacerbation.
XXI World Congress of Asthma, Quebec city,

Canada, 2012 / 国際学会 (一般演題)

15) Tanimoto H, Fukutomi Y, Taniguchi M, Sekiya K, Tanaka A, Nakayama T, and Akiyama K: Component-resolved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients using recombinant allergens of *Aspergillus fumigatus*. XXI World Congress of Asthma, Quebec city, Canada, 2012 / 国際学会 (一般演題)

16) Fukutomi Y, Taniguchi M, Akasawa A, Akiyama K: Association between asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification: An internet-based survey. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

17) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K: Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in skin and hair care products. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

18) Taniguchi M, Mitsui C, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K: 232 Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy on steroid-resistant cardiac insufficiency in patients with Churg-Strauss

syndrome. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 (EAACI 2012), Geneva, Switzerland, 2012. / 国際学会 (一般演題)

19) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P106 若年成人喘息大発作症例における臨床背景の変化. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

20) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 長谷川眞紀, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: P240 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)におけるアレルギーコンポーネント解析についての検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

21) 三井千尋, 小野恵美子, 谷口正実, 梶原景一, 東憲孝, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P245 NSAIDs 過敏喘息における好塩基球活性化マーカー CD 203 c に関する検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012. / 国内学会 (一般演題)

22) 押方智也子, 釣木澤尚実, 齋藤明美, 中澤卓也, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実,

大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 安枝浩, 秋山一男: P264 アトピー型成人喘息における環境中ダニアレルゲン回避の意義 臨床. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

23) 釣木澤尚実, 押方智也子, 粒来崇博, 三井千尋, 谷本英則, 高橋健太郎, 関谷潔史, 美濃口健治, 谷口正実, 大友守, 前田裕二, 齋藤博士, 秋山一男: P623 気道可逆性検査が反映するモストグラフ法における末梢気道病変の意義. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

24) 粒来崇博, 関谷潔史, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 高橋健太郎, 押方智也子, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 前田裕二, 大友守, 谷口正実, 秋山一男: P627 未治療気管支喘息患者におけるモストグラフと喘息指標の関連. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 兵庫県, 2012./ 国内学会 (一般演題)

25) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 美濃口健治, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P003 若年成人喘息大発作症例における臨床背景の変化. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

26) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 関谷潔史, 押方智也子, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 森晶夫, 長谷川眞紀, 田中昭, 中山哲, 秋山一男: P015 アレルギー

性気管支肺アスペルギルス症におけるアレルゲンコンポーネント解析. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

27) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 齋藤明美, 川上裕司, 森晶夫, 秋山一男: P052 室内環境中の A.fumigatus による慢性過敏性肺臓炎(Chronic hypersensitivity pneumonia;CHP)の一例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

28) 高橋健太郎, 美濃口健治, 齋藤明美, 森晶夫, 梶原景一, 三井千尋, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 中澤卓也, 前田裕二, 大友守, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: P053 貝の食物アレルギーを伴った貝殻粉塵吸入による過敏性肺臓炎の一例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

29) 三井千尋, 谷口正実, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P121 中枢性鎮咳薬との交差反応性が考慮されたロクロニウムアナフィラキシーの一例. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪府, 2012./ 国内学会 (一般演題)

30) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 小野恵美子, 福富友馬, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: P11-3 NSAIDs 過敏喘息 (アスピリン喘息、AIA) とエイコサノイド不均等. 第 33 回日本炎症・再生医学会, 福岡県, 2012./

国内学会（一般演題）

31) 三井千尋, 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: P16-1 NSAIDs 過敏喘息における難治化因子の検討. 第 33 回日本炎症・再生医学会, 福岡県, 2012./ 国内学会（一般演題）

32) 福富友馬, 川上裕司, 谷口正実, 齋藤明美, 福田安住, 安枝 浩, 中澤卓也, 長谷川眞紀, 秋山一男: 室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性. 第 37 回 KRC 神奈川呼吸カンファレンス, 神奈川県, 2012. / 国内学会（一般演題）

33) 福富友馬, 南 崇史, 谷口正実, 秋山一男: P1-32-3 通常の成人小麦アレルギーと加水分解小麦への経皮経粘膜感作により発症した小麦アレルギー患者の臨床像と臨床経過の差異. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

34) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 三井千尋, 関谷潔史, 粒来崇博, 長谷川眞紀, 田中 昭, 中山 哲, 秋山一男: P3-53-6 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) におけるアレルギーコンポーネント解析についての検討. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

35) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 谷本英則,

押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 東 憲孝, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P3-53-7 成人喘息の難治化因子: 非アトピー型女性喘息における肥満とアスピリン不耐症. 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

36) 関谷潔史, 谷口正実, 福富友馬, 渡井健太郎, 南 崇史, 林 浩昭, 谷本英則, 伊藤 潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: P3-53-8 喘息大発作症例における臨床背景の検討(若年成人における13年間の経年的変化). 第 66 回国立病院総合医学会, 兵庫県, 2012. / 国内学会（一般演題）

37) 渡井健太郎, 関谷潔史, 谷口正実, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 福富友馬, 谷本英則, 押方智也子, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O3-7 20 歳代発症喘息における短期喫煙が肺機能へ及ぼす影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会（一般演題）

38) 清水薫子, 今野 哲, 木村孔一, 荻 喬博, 谷口菜津子, 清水健一, 伊佐田朗, 服部健史, 西村正治, 檜澤伸之, 谷口正実, 赤澤 晃: O5-3 北海道上士幌町における成人喘息, アレルギー性鼻炎有病率の検討 - 2006 年, 2011 年の比較 -. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会（一般演題）

39) 林 浩昭, 粒来崇博, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 谷本英則, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友 守,

前田裕二, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O14-2 気管支喘息における自覚症状と強制オシレーション法の関連性に関する検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

40) 南 崇史, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝 浩, 中山 哲, 田中 昭, 渡井健太郎, 三井千尋, 林 浩昭, 谷本英則, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 粒来崇博, 大友 守, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: O16-1 成人喘息のダニアレルギーにおける Der p 1/2 特異的 IgE 抗体価測定の有用性. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

41) 前田裕二, 渡井健太郎, 三井千尋, 谷本英則, 南 崇史, 林 浩昭, 福富友馬, 押方智也子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友 守, 森 晶夫, 谷口正実, 長谷川眞紀, 秋山一男: O18-1 個々のアレルゲンがもつ喘息発症力の比較. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

42) 谷本英則, 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 渡井健太郎, 三井千尋, 南 崇史, 林 浩昭, 押方智也子, 関谷潔史, 釣木澤尚実, 大友 守, 粒来崇博, 前田裕二, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 田中 昭, 中山 哲, 秋山一男: O19-7 ABPA の診断におけるアレルゲンコンポーネント解析の有用性の検討. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

43) 飛鳥井洋子, 粒来崇博, 谷口正実, 秋山一男: O36-6 かかりつけ医における喘息悪化の検出と FeNO. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪府, 2012. / 国内学会 (一般演題)

H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 .特許取得

一塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法(アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法) 2013.8.31, 玉利真由美、広田朝光、久保充明 理化学研究所 特願2012-192247

2 .実用新案登録

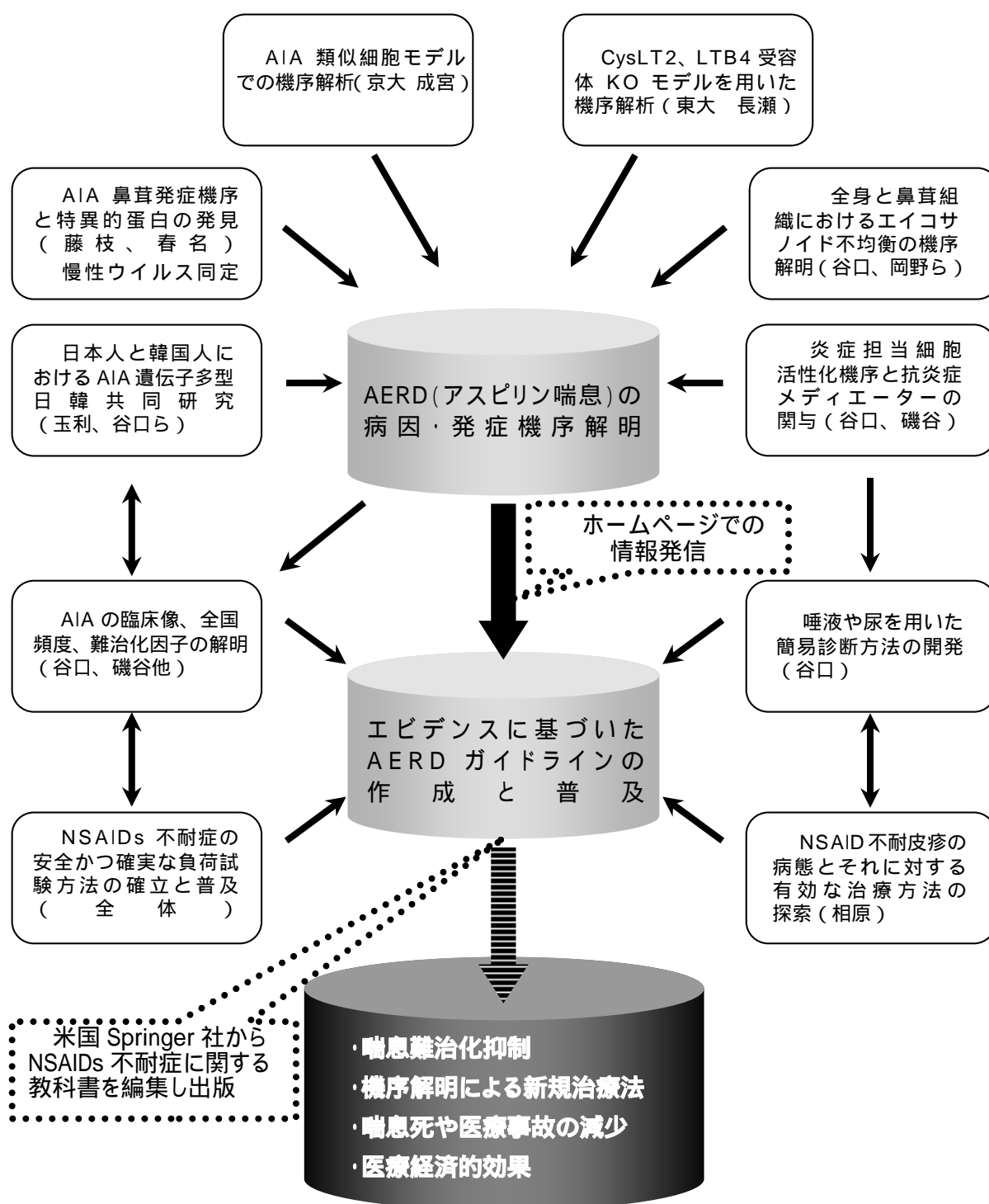
なし

3 .その他

なし

方法の流れ図と進行経過

：順調に推移し、成績公表ができた研究、 ：ほぼ順調に推移した研究、 ：途中段階の研究



研究協力者

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
関 谷 潔 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
谷 本 英 則 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
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
伊 藤 潤 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
渡 井 健 太 郎 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
南 崇 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
林 浩 昭 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
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部 研究員
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
小 野 恵 美 子 ハーバード大学・ブリガムウィミンズホスピタル 研究員
秋 山 一 男 国立病院機構相模原病院臨床研究センター センター長
粒 来 崇 博 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医長
山 口 裕 礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師
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
姚 成 燦 京都大学医学研究科・研究員（日本学術振興会外国人共同研究者）
前 川 明 子 京都大学医学研究科・特定准教授
石 井 聡 秋田大学大学院医学系研究科教授
広 田 朝 光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム 研究員
鈴 木 弟 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 病院助教
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助手
月 舘 利 治 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
中 山 次 久 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
相 良 博 典 獨協医科大学呼吸器内科 教授
松 倉 節 子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
小 森 絢 子 横浜市立大学医学部皮膚科 診療医
春 名 威 範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
野 山 和 廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
今 泉 和 良 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 主任教授
岡 澤 光 芝 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 教授
林 正 道 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 講師
峯 澤 智 之 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 助手

記載順不同

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

日本人成人における NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)の全国実態調査

研究代表者 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 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
 伊 藤 潤 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
 渡 井 健 太 郎 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
 南 崇 史 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
 林 浩 昭 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師
 秋 山 一 男 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:

(背景)薬剤過敏症(いわゆる薬剤アレルギー)や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)の日本人での頻度は不明であり、その副作用の程度や症状、原因薬剤についても明らかにされていない。すでに我々は、喘息などの有症率などの疫学調査において、インターネットを用いた正確かつ精度の高い調査方法を確立した。

(方法)対象:インターネットによるアンケート調査で、都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人ずつランダムに抽出した。「何らかの薬剤アレルギーがありますか」との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに肥満などの危険因子との関連を検討した

(結果)今回初めて全国 Web 調査により NSAIDs アレルギー(自己申告)の頻度と内容が明らかになった。OTC 薬と処方薬との頻度は同程度であり、アスピリン(パファリン含め)が多く、誘発症状は皮膚症状が約 8 割、呼吸器症状が 2 割であった。

また肥満が危険因子であることが示唆された。

(結論)全国の一般住民対象にした Web 調査により NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15%あり、肥満患者に多いことが判明した。また原因薬剤はアスピリンが 40%を占め、83%が皮膚症状、20%が呼吸器症状であった。

図 1: Prevalences of self-reported drug allergy to Antibiotics and NSAIDs

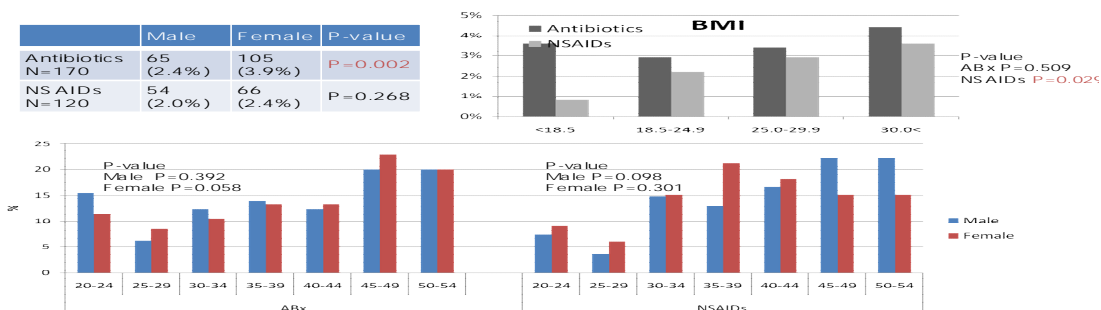


表 1 : 原因 NSAIDs と誘発症状
アスピリンが約 40% 主体は皮膚症状

Prescription drugs	No. (%)	OTC	No. (%)		Antibiotics N=170*	NSAIDs N=120*	P-value
アスピリン	16 (18.6)	ノーシン	6 (6.8)	route			
ロキソニン	11 (12.8)	イブ	10 (11.3)	p.o.	146 (83.9)	110 (87.3)	P=0.132
ボルタレン	6 (7)	バファリン	28 (31.8)	i.v.	25 (14.3)	10 (7.9)	P=0.101
インダシム	1 (1.2)	セデス	6 (6.8)	Suppository	0 (0.0)	3 (2.4)	P=0.038
ハイベン	1 (1.2)	ナロンエース	4 (4.5)	others	3 (1.7)	3 (2.4)	P=0.665
セレコックス	0 (0.0%)	バプロン	3 (3.4)	Symptomatic organ			
Others	10 (11.6)	リングル	2 (2.3)	Cutaneous	131 (77.1)	99 (82.5)	P=0.260
Unknown	41 (47.7)	Others	2 (2.3)	Respiratory	35 (20.6)	24 (20.0)	P=0.903
		Unknown	27 (30.7)	Gastroenterol	34 (20.0)	18 (15.0)	P=0.274
				Cardiovascular	24 (14.1)	12 (10.0)	P=0.295
				Number of symptomatic organs			
				1	114 (72.6)	83 (76.9)	P=0.705
				2	27 (17.2)	17 (15.7)	P=0.688
				3	13 (8.3)	6 (5.6)	P=0.370
				4	3 (1.9)	2 (1.9)	P=0.950

A. 研究目的

(背景)薬剤過敏症(いわゆる薬剤アレルギー)や NSAIDs 不耐症や NSAIDs 過敏症(いわゆる NSAIDs アレルギー)の日本人での頻度は不明であり、その副作用の程度や症状、原因薬剤についても明らかにされていない。すでに我々は、喘息などの有症率などの疫学調査において、インターネットを用いた正確かつ精度の高い調査方法を確立した。

B. 研究方法

対象:インターネットによるアンケート調査で、都市部および地方部に住む 20 歳から 54 歳まで約 1 万人を対象とし、5 歳刻みに男女別に分類し、それぞれの階級より 200 人ずつランダムに抽出した。

「何らかの薬剤アレルギーがありますか」との問いを行い、ある場合は、さらにその原因薬剤、誘発症状、程度などをアンケート形式で調査した。さらに肥満などの危険因子との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

すべての Web 調査対象から、調査前に同意を

とっており、個人情報情報は暗号化され、いっさい含まれていない。当院での倫理委員会での承認済みである。

C. 研究結果

NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6%、30 歳から 50 歳代で 15%あった。肥満患者に多かった(図 1)。また原因薬剤はアスピリンが 40%を占め、83%が皮膚症状、20%が呼吸器症状であった(表 1)

D. 考察

・今回初めて全国 Web 調査により NSAIDs アレルギー(自己申告)の頻度と内容が明らかになった。

・OTC 薬と処方薬との頻度は同程度であり、アスピリン(バファリン含め)が多く、誘発症状は皮膚症状が約 8 割、呼吸器症状が 2 割であった。また肥満が危険因子であることが示唆された。

・今回の調査により、NSAIDs アレルギー患者は一般住民にも 10%以上存在し、今後その対策が必要と考えられた。

E . 結論

全国の一般住民対象にした Web 調査により NSAIDs 過敏症は 20 歳代で約 6 %、30 歳から 50 歳代で 15%あり、肥満患者に多いことが判明した。また原因薬剤はアスピリンが 40%を占め、83%が皮膚症状、20%が呼吸器症状であった。

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

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

アスピリン喘息の臨床像と診断治療指針について

研究分担者	磯谷澄都	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
研究協力者	今泉和良	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	主任教授
	岡澤光芝	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	教授
	林正道	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
	峯澤智之	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助手

研究要旨:

アスピリン喘息(aspirin-intolerant asthma; AIA)は難治性喘息の一つで、一般的に NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)による誘発歴があり、女性にやや多く、鼻合併症の頻度が高いといわれている。また、診断方法として NSAIDs 負荷試験が重要だが、投与経路には吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々あり、どの方法が感度・特異性に優れ、かつ臨床現場で簡便で安全にできるか検討する必要がある。

我々は当院通院中の患者の診療録にて性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、肺機能、NSAIDs 初発誘発年齢、アスピリン不耐症家族歴などについて調査した。また可能な範囲で再度詳細な問診を行い、耳鼻科未受診者はあらためて鼻合併症の評価を依頼した。アスピリン喘息(AIA)の診断に関しては当院にて施行した NSAIDs 負荷試験から感度・特異度・安全性を後ろ向きに検討し、過去の他施設の報告と比較した。

臨床像に関して、多変量解析を行うと、鼻茸、副鼻腔炎、鼻炎、重症度が有意にアスピリン過敏と関連していた。診断に関しては感度、特異度などからアスピリン内服試験が最も優れていると考えられ、今後、諸施設で施行できる標準方法として普及が期待される。

A. 研究目的

AIA は難治性喘息の一つで、NSAIDs の誘発歴があり、女性にやや多く、鼻合併症の頻度が高いといわれているが^{1,2,3)}、我が国におけるアスピリン喘息の臨床像はまとまった報告は少ない。AIA の診断には NSAIDs の吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々の負荷試験があるが、どの方法が診断力に優れ、臨床現場でより簡便かつ安全に施行できるかを検討する必要がある。我々は当院通院中の患者の診療録から臨床像を詳細に抽出し、また可能な範囲で再度詳細な問診を行った。AIA の診断に関しては当院にて施行した NSAIDs 負荷試験から感度・特異度・安全性を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

1)方法:当院通院中の患者の診療録から性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、NSAIDsによる初回発作誘発年齢、アスピリン不耐症家族歴などについて後ろ向きに調査、検討した。また可能な範囲で再度詳細な問診を行い、耳鼻科未受診者はあらためて鼻合併症の評価を依頼した。

また、種々のNSAIDs負荷試験の感度・特異度・安全性を評価し、AIAの診断における有用性を検討した。

2)対象:外来通院中の症状の安定した非アスピリン喘息患者571名(男性282名,女性289名、平均年齢 48.5 ± 15.7 歳)、アスピリン喘息患者124名(男性56名、女性68名、平均年齢 $45.1 \pm$

16.0歳)を対象とした。

検査全施行例全例にインフォームドコンセントを得た上で、詳細な問診、肺機能、血液検査などを施行した。NSAIDs過敏性の有無を診断するため、トルメチンおよびスルピリン吸入負荷試験あるいはアスピリン内服試験をおこなった。これらの負荷試験にて陽性で、なおかつNSAIDsによる喘息発作の既往のある患者をAIAとした。これらの負荷試験が陰性の場合あるいはNSAIDs過敏の既往のない症例を非アスピリン喘息(ATA: aspirin-tolerant asthma)とした。

(倫理面への配慮)

NSAIDs 負荷試験被験者には研究の目的や方法、意義に関して説明し、同意を得た上で研究対象とした。NSAIDs 過敏症の確定のためのスルピリンおよびトルメチン吸入負荷試験は、当院では気管支喘息患者に対してほぼルーチンに実施している検査であるが、アスピリン内服試験は別途文書による同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) 臨床像

AIA はやや女性に多く、重症で、鼻合併症が多いといわれている。当院の調査と他施設の報告の比較でもやはり女性に多く、鼻合併症が多く、全身ステロイド使用率も高く重症度が高いことが示された (Table 1)。NSAIDsによる発作誘発初発年齢の平均は他施設のデータもふまえると 35 歳から 40 歳であろうと推定された。

また当院でのデータで、アスピリン過敏に関わる因子に関し単変量解析を行うと、鼻合併症、ロイコトリエン受容体拮抗剤 (anti-LTRA) 使用の有無、重症度が有意に関連していた。(Table 2)。また、多変量解析を行うとロイコトリエン受容体拮抗剤使用は関連がなくなり、鼻合併症と重症度が有意差をもってアスピリン

過敏に関わる因子であった。(Table 2)

2) アスピリン喘息の診断

AIA の診断には NSAIDs の吸入・内服・静注・鼻腔投与など種々ある。過去の報告から考察すると気管支吸入、鼻腔投与は安全であること、特異度が高いことが長所であるが、気管支外症状を見つけることができない事や、感度が 60 ~ 80%前後^{4,5,6)}でやや落ちる点が難点である。当院における気管支吸入試験でも特異度は高かったが、感度は 70%前後であった。リジン-アスピリン静注試験は安全性、感度、特異度など優れているといわれていたが、薬剤が本邦では入手できなくなったので実質的に実施困難である。内服試験は感度、特異度ともに優れ、試験中は慎重な観察が必要であるが、医師の監視下で行えば安全に施行でき、最も優れていると思われる。

吸入試験法

今回当院におけるスルピリン、トルメチン吸入試験の結果を検討したが (Fig.1) 特異度は高いが、感度が約 65 ~ 70%で若干感度が低いと思われた。また、気管支外症状を見つけることができないのが短所と考えられる。

アスピリン (ASA) 内服試験法

Stevenson, 谷口らの内服試験を若干改変した。

原則入院で行う。第 1 日目の午前中は、入院時諸検査を行い、一秒率が 70%以上あれば placebo から開始する。午後からさらに 2.5 ~ 3 時間ごとに placebo 内服を行い、30 分毎に一秒量を測定と症状の観察を行う。placebo 内服で 10%以上の自然低下がなければ第 2 日目に入る。第 2 日目はアスピリンは 15mg から開始し 2.5 ~ 3 時間ごとに倍量に増量する。同様に 30 分毎に症状観察、FEV1 を測定していく。(Fig.2)

注意点; 1)気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤は 1 日前より中止する。吸入ステロイドは継続でも可。2) placebo で一秒量の変動が強い場合はステロイドを内服させ喘息状態を

安定させるのが望ましい。

診断基準としては 1) 1 秒量が基準値の 20% 以上低下、2) 1 秒量が基準値の 15% 以上低下、ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合、3) 1 秒量が基準値の 15% 以上低下しなくても Fig.3 に記載した鼻、眼、腹部、皮膚症状などを認め、点数化し、24 点満点で 12 点以上の場合に陽性と判断する(谷口,Nizankowska E^{6,7)}らの改変)。

この内服試験法に従い当院において ASA 内服試験を行い検討した (Fig.4)。感度は 95.6%、特異度は 100% で非常に鋭敏にかつ正確に AIA を診断することができた。また、重篤な大発作をきたした症例は認めず、医師の監視下で行えば安全に施行できる検査であると考えられた。

D . 考察

AIA の臨床像に関しては、一般的に言われている NSAIDs による誘発歴があり、やや女性に多く、鼻合併症を認めることに加え、重症度が高いことが特徴としてまとめることができる。また、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率も AIA では高い傾向を示した。

これらの事から、鼻合併症を認める症例、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用症例や重症例は積極的に詳細な問診を改めて行い、NSAIDs による発作誘発歴がないか確認すべきである。また、難治性喘息は ABPA(allergic bronchopulmonary aspergillosis) や CSS(Churg-Strauss Syndrome) などの一症状である場合があり、また喘息の難治性に関連する因子として心理的要素、反復する気道感染、GERD(gastroesophageal reflux disease), 重症副鼻腔炎, OSAS(obstructive sleep apnea syndrome), 内分泌疾患などが知られている⁸⁾。これらとともにアスピリン喘息も難治性喘息に関わる因子の一つであり、重症例は AIA も考慮しつつ、多様な要因を想定しながら診療に

あたるべきであろう。

一方、AIA の診断基準の方法としては結果でも述べたように、全身負荷試験は気管支外症状を認める症例が少なからずあり、非常に実地的で重要であると思われる。特に内服試験は感度、特異度共に優れており、医師の監視下で行えば安全に施行でき、この内服試験が現時点では最も有用であると考えられた。診断基準に関しては一般的には一秒量の 20% 低下が陽性と判断されるが、一秒量の低下が 20% に満たなくても咳嗽、結膜充血、鼻汁分泌、皮膚発疹、腹部症状などを来たす症例も少なからず認め、これらの症状も踏まえて総合的に AIA と診断する必要があると考えられた。

E . 結論

AIA の臨床像としては鼻合併症を認めること、重症度が高いことが関連しており、また NSAIDs による初発誘発年齢は他施設のデータも踏まえると 30 ~ 40 歳台に多いと思われる。

診断に関しては統計学的、安全性、実地的な事など総合的に考えると内服試験が最も優れていると思われる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

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

< 図表一覧 >

Table.1 アスピリン喘息の臨床像 他施設との比較

	Stevenson (2002)	Szczeklik (2000)	Chang (2011)	当院
症例数	300	500	134	124
男女差(女性比率)	129/171 (57.0%)	152/348 (69.6%)	79/55 (41.0%)	56/68 (54.8%)
atopic (%)	ND	34%	41%	26%
鼻炎	ND	82%	ND	57%
副鼻腔炎	ND	ND	72.6%	60%
鼻茸	99%	60%	61.4%	74%
PC20 methacholine(mg/ml)	ND	ND	4.2 ± 0.9	5.3 ± 1.4
NSAIDs初発誘発年齢	35.2 ± 12.5	ND	ND	40.0 ± 15.8
Aspirin不耐症家族歴	ND	6%	16.4%	1.5%(n=2)
全身ステロイド服用率	ND	51%	ND	32%

ND; Not described

Table.2 アスピリン過敏に関わる因子 単変量解析

	odds比	95%下限	95%上限	p値
鼻茸	15.893	9.363	26.976	<.0001
副鼻腔炎	5.725	3.607	9.088	<.0001
鼻炎	3.640	2.348	5.643	<.0001
anti-LTRA	1.810	1.183	2.770	0.0062
重症度	1.220	1.013	1.470	0.0359

アスピリン過敏に関わる因子 多変量解析

	odds比	95%下限	95%上限	p値
鼻茸	7.162	3.309	15.501	<.0001
副鼻腔炎	3.397	1.578	7.313	0.0018
鼻炎	2.369	1.139	4.926	0.0210
重症度	1.776	1.173	2.689	0.0066

Fig.1 NSAIDs吸入負荷試験の検討

スルピリン吸入負荷試験			トルメチン吸入負荷試験		
	AIA	ATA		AIA	ATA
吸入試験陽性	88	19	吸入試験陽性	93	20
吸入試験陰性	45	411	吸入試験陰性	38	431

sensitivity ;66.0% specificity ;95.1%
Positive Predictive Value ;82.2%
Negative Predictive Value ;90.1%

sensitivity ;70.9% specificity ;95.6%
Positive Predictive Value ;82.3%
Negative Predictive Value ;91.9%

Fig.2 アスピリン内服負荷方法(Single blind法)

負荷時刻	第1日目(入院日)	第2日目	第3日目
AM 9:30	(入院時諸検査 /placebo)	ASA 15mg	ASA 120mg
PM 12:00	placebo	ASA 30mg	ASA 240mg
PM 14:30	placebo	ASA 60mg	ASA 480mg

stevenson,谷口らの内服試験を改変

症状、一秒量は30分ごとに観察 2.5~3時間あけて倍量に

Fig.3 ASA内服負荷試験診断基準

- 1) 1秒量が基準値の20%以上低下
- 2) 1秒量が基準値の15%以上の低下、ならびに気管支外症状(鼻息、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合
- 3) 1秒量が低下しなくても下記のような症状を認め、12点以上の場合は陽性と判断する

谷口, Nizankowska Eらの改変

rhinorrhoea
nasal congestion
redness of the face and the upper chest
ocular injection and/or periorbital swelling
nausea
stomach cramps

から を0から4に点数化し、1秒量が基準値の20%以上低下しなくても24点満点で12点以上を満たせば陽性と判断する。

Fig.4 ASA内服負荷試験の検討

	AIA	ATA
内服試験陽性	22	0
内服試験陰性	1	22

sensitivity :95.6% specificity :100%
Positive Predictive Value ;100%
Negative Predictive Value ;95.6%

. 引用文献

- 1) 谷口正実ほか：NSAIDs 不耐症の病態、診断 治療.呼吸 2012;31:209-218

- 2) 榊原博樹、末次勸：非アレルギー - 気管支喘息の病型分類とアスピリン喘息 - . 日本胸部疾患学会雑誌. 1995; 33:106-115

- 3) 谷口正実、榊原博樹：アスピリン(NSAIDs) 不耐症の診断と問題点. アレルギー・免疫 2007; Vol.14,No.1, 14-22

- 4) Casadevall J, et al.: Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax. 2000 Nov;55(11):921-4.

- 5) Alonso-Llamazares A, et al.: Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). Allergy. 2002 Jul;57(7):632-5.

- 6) Nizankowska E, et al.: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Respir J. 2000 May;15(5):863-9.

- 7) 谷口正実：気道過敏性とアスピリン負荷試験の実際.アレルギー 2009;58:87-96

- 8) ten Brinke A, et al.: Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):812-8.

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

NSAIDs 過敏喘息の難治性、難治化因子に関する研究

研究代表者	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	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
	関谷潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	谷本英則	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	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部	研究員
	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
	小野恵美子	ハーバード大学・プリガムウィミズホスピタル	研究員
	秋山一男	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長
	粒来崇博	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師

研究要旨：

喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明であった。今回は AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なりモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用いて証明した。また AIA における重症化因子を多変量解析で証明した。

その結果、1．成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された。2．その重症化に関与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が有意因子と判明した。これらの成績は国際的にも初めてであり、非常に価値があると考える。また AIA が重症である機序の本質にせまる今後の研究の一助となる

A．研究目的

喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は 臨床的に半数以上が重症難治性喘息であることが報告されている。この傾向に人種差はなく、欧州米国本邦いずれも同様の傾向であるが、成人喘息全体からみた AIA の位置づけは明らかでなく、どの程度重症化に関与しているかも不明である。今回は AIA が成人喘息の難治化因子や臨床的なりモデリング指標とされる気管支拡張薬吸入後の肺機能低下にどの程度関わっているかを、多数例の成人喘息の背景因子から統計学的手法を用い

て検討する。また AIA における重症化因子を多変量解析で証明する。

B．研究方法

1．対象：

国立病院機構相模原病院にて通院中の 2112 例の成人喘息間患者のうち JGL による重症度分類が判明している 2012 例を対象とした。

2．方法：

難治化因子：step4 の治療をしても週に 1 回以上の喘息症状が持続する症例を難治性

喘息と定義。難治性喘息とそれ以外の喘息症例の背景因子を比較する。

AIA72 例を用いてその背景と判事か因子を検討した。多重ロジスティック回帰分析で検討し、多因子の関与を検討した。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

1. 成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが日本人でも確認された(図上)(CEA 2012)。

2. その重症化に關与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が有意因子と判明した

(図中、下)

性別・年齢階級別の喘息難治化因子 (adjusted odds ratio (95% CIs))

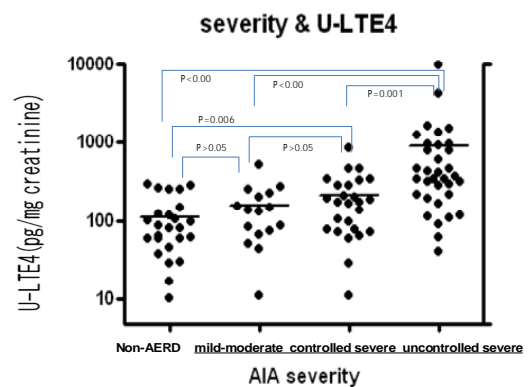
	男性			女性		
	若壮年期 15 - 44歳 N=140	中年期 45 - 64歳 N=136	高年期 65歳 - N=140	若壮年期 15 - 44歳 N=216	中年期 45 - 64歳 N=234	高年期 65歳 - N=196
罹病年数 (10年ごと)	3.08 (1.33 7.13)	1.65 (1.20 2.27)	1.41 (1.12 1.76)	1.81 (1.17 2.81)	1.72 (1.29 2.30)	1.42 (1.12 1.80)
AIA	-	3.48 (0.79 15.40)	6.03 (1.02 35.67)	-	6.14 (1.55 24.44)	3.54 (0.88 14.24)
BMI						
< 18.5	4.36 (0.48 39.91)	1.48 (0.13 16.40)	0.46 (0.08 2.76)	0.50 (0.06 4.26)	0.88 (0.10 8.06)	3.75 (1.18 11.91)
18.5 - 25	1	1	1	1	1	1
25 - 30	0.18 (0.01 2.41)	1.91 (0.71 5.14)	0.57 (0.21 1.55)	0.37 (0.04 3.17)	0.36 (0.07 1.88)	3.64 (1.50 8.84)
30-	1.19 (0.09 15.27)	0.40 (0.04 4.18)	0.01 (0.00 10 ^{0.2})	2.40 (0.40 14.36)	3.56 (0.75 16.89)	4.43 (0.86 22.80)
Smoking						
Nonsmoker	1	1	1	1	1	1
Past smoker	2.61 (0.42 16.26)	3.05 (0.86 10.83)	1.48 (0.63 3.51)	3.50 (1.01 12.11)	0.82 (0.21 3.24)	0.92 (0.27 3.08)
Current smoker	0.23 (0.02 2.22)	4.20 (1.01 17.51)	1.90 (0.57 6.33)	2.22 (0.62 7.99)	1.98 (0.55 7.21)	1.18 (0.27 5.22)

赤字・・・P<0.05 太字・・・P<0.10

Multivariate logistic regression

Associations of body mass index and aspirin intolerance with risk of difficult-to-treat asthma stratified by gender and atopic phenotype

Gender	Phenotype	Risk factor	OR*	95% CI
Women (n=689)	Atopic (n=518)	Body mass index(kg/m ²)		
		<18.5	1.06	0.55-2.02
		18.5-24.9	1	
		25.0-29.9	1.04	0.64-1.71
		30	2.52	1.07-5.97
	Aspirin intolerance			
	Absent	1		
	Suspicious	0.72	2.23-2.28	
	Present	1.81	0.71-4.59	
	Non-Atopic (n=171)	Body mass index(kg/m ²)	<18.5	2.35
18.5-24.9			1	0.37-2.26
25.0-29.9			0.92	1.00-21.36
30			4.50†	
Aspirin intolerance				
Absent		1		
Suspicious		8.68	0.67-113.73	
Present		26.22†	3.21-213.96	



Eos. count and U-LTE4 were strong predictors of uncontrolled severe asthma in AERD, independently. (by multiple regression analysis)

	OR (95% CI)
Log [Eos (/μl)]	8.4 (1.1-65.0)
Log [U-LTE4 (pg/mg creatinine)]	7.3 (1.5-37.2)

D. 考察

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが初めて日本人でも確認された(CEA 2012)。

さらに AIA では好酸球性炎症と CysLTs 過剰産生がその難治化に関与することが証明された。いずれもはじめての成績であり、非常に価値が高いと考える。今後は、この機序を明らかにする必要がある。また Cys-LTs 過剰産生の制御が本症の安定化に必須と考えられた。

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

E . 結論

成人喘息の難治化因子として、喫煙、長期の罹病期間、女性の肥満と並んで、AIA は強い難治化因子であることが初めて日本人でも確認された。

さらに AIA では好酸球性炎症と CysLTs 過剰産生がその難治化に関与することが証明された。

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

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

NSAIDs 過敏喘息の難治化因子と難治化抑制因子の解明

研究代表者	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	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
	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: アスピリン喘息(以下 AIA)が、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 別項参照)。しかし、AIA 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、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。

方法: アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 100 例。AIA 群は非重症例(GINA ステップ 3 以下治療で安定)、重症例(GINA ステップ 4 治療で安定)、難治例(GINA ステップ 4 治療でもコントロール不良)の 3 群にわけ、3 群間の U-LTE4 や臨床背景、マスト細胞活性化指標などの比較を行った。NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 100 例を対照とした。

考察・結論: AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く関与していることが初めて証明された。

またアトピー素因は難治化を抑制する因子と判明した。以上の結果は、AIA 難治化機序を探る重要なデータとなりうる。

今後は、この両者が以下に病態とかがかわっているかを証明する必要がある。また他集団での追試も必要と考える。

A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、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 別項参照)。しかし、AIA 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、何が難治化に関与しているのかは全く不明である。

本研究では、AIA の難治化因子を明らかにし、難治化機序を解明する前研究としたい。

B. 研究方法

対象: アスピリン負荷試験で確定診断した AIA

100 例。AIA 群は非重症例(GINA ステップ 3 以下治療で安定)、重症例(GINA ステップ 4 治療で安定)、難治例(GINA ステップ 4 治療でもコントロール不良)の 3 群にわけ、3 群間の U-LTE4 の比較を行った。喘息症状の評価項目は発作頻度、日常生活制限、夜間症状、短時間作動型 β_2 刺激薬の使用頻度および PEF にて control level を controlled、partly controlled、uncontrolled の 3 段階に分類した。その他ステロイドレスキューの有無、過去一年間の入院回数、発作受診歴を参考値とし、主治医の総合的判断で重症度を決定した。

年齢、性別、重症度をマッチさせ、負荷試験で

NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 100 例を対照とした。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C . 研究結果

【AIA と非 AIA の比較】

尿中 LTE4 は非 AIA に比し AIA で有意に高値であったが、気道過敏性はむしろ非 AIA で過敏であった。

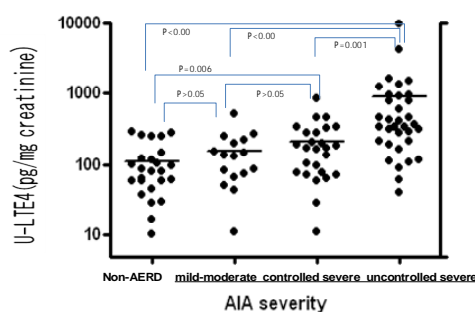
【AIA 難治例(51%) と AIA 非難治例(49%)の比較】

1. AIA 難治例では、非難治 AIA に比べ、肺機能低値、U-LTE4 高値、末梢血好酸球数が多く、アトピー素因はむしろ難治化抑制因子と判明した(全て推計学的有意差あり)。
2. その重症化に關与する因子として好酸球性炎症と U-LTE4 が多変量解析で有意因子と判明した(表 1)。
3. 特に尿中 LTE4 濃度は、AIA と非 AIA、また AIA 非難治と難治例の差が顕著であり、難治化に強く關与している可能性が示された。

表 1 : AIA における難治化因子と難治化抑制因子

難治化因子	難治化抑制因子	どちらにも分類されない因子
<ul style="list-style-type: none"> ・CysLTs 過剰産生 ・好酸球増多 ・気道炎症 (FeNO) ・9,11 PGD2 高値 ・副鼻腔炎重症 	<ul style="list-style-type: none"> ・アトピー素因 	<ul style="list-style-type: none"> ・発症年齢 ・肥満 ・喫煙歴

図 1 : U-LTE4 concentration significantly increases according to asthma severity in AIA patients



D . 考察

AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く關与していることが初めて証明された。

またアトピー素因は難治化を抑制する因子と判明した。以上の結果は、AIA 難治化機序を探る重要なデータとなりうる。

今後は、この両者が以下に病態とかがわっているかを証明する必要がある。また他集団での追試も必要と考える。

E . 結論

AIA の難治化に CysLTs 過剰産生が強く關与している。またアトピー素因は難治化を抑制する因子と考えられた。

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

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

アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索)

研究分担者 玉利真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム
チームリーダー
研究協力者 広田朝光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム
研究員

研究要旨:

本研究は遺伝子多型解析を通してアスピリン喘息の関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。今回、我々はゲノムワイド関連解析の手法を用いてアスピリン喘息の発症に関連するゲノム領域の同定を行った。ゲノムワイド水準($P < 5 \times 10^{-8}$)は満たさなかったが、HLA領域($P = 5.49 \times 10^{-6}$)、21q21($P = 4.8 \times 10^{-5}$)の2つの領域で強い関連を認めた。今後、独立に収集したサンプルでの検証が必要である。

A. 研究目的

アスピリン喘息はNSAIDの投与に起因する全身性の急性アレルギー症状の一つである。アスピリン喘息は重症喘息および難治性の好酸球性副鼻腔炎を合併することが多く、しばしば社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明が待たれている。近年、信頼性の高いゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study, GWAS)の手法が確立され、様々なアレルギー疾患において遺伝要因の解明が進んでいる。本研究はアスピリン喘息関連遺伝子群をGWASの手法を用いて同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。本年度はValidation sampleを追加し、独立に収集されたアスピリン喘息141例、コントロール24,608例を用いてGWASにより得られた候補領域について検討した。

B. 研究方法

153例のアスピリン喘息症例と3,304例のコントロールについてIllumina HumanHap610-Quad ChipによりGWASを行いアスピリ

ン喘息との関連領域について探索を行なった。

アスピリン喘息の診断は

少なくとも2つの異なる非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)により喘息発作が出現した既往をもつ症例、またはアスピリン負荷試験陽性例とした。Hardy-Weinberg平衡(コントロール集団において $P < 10^{-6}$)、タイピング成功率 ≥ 0.99 , minor allele frequency ≥ 0.01 の条件にてタイピング結果のQuality controlを行い、433,543個のSNPsについてCochrane-Armitage trend testにより関連解析を行なった。検証研究はバイオバンクサンプルにて医師が診断したアスピリン喘息症例141例、およびコントロール24,608例を用いて行なった。アスピリン喘息141例のタイピングはTaqMan法およびInvader法を用いて行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

C . 研究結果

GWASの結果、 $r^2=1.016$ であり、population stratificationにより偽陽性の結果が得られる確率は低いと考えられた。GWASでの最も強い関連はrs7277220において認められた ($P = 8.72 \times 10^{-8}$)。

計98SNPsが $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した。その中から75個のTagSNPs ($r^2 \geq 0.8$)を選出し、GWASで得られた結果の検証を行なったところ、メタ解析において計5つのSNPsで $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を認めた。このうち4つのSNPsは6p21.3のHLA領域に存在していた。また1つのSNPは21q21 ($P = 4.8 \times 10^{-5}$)に存在していた。最も強い関連はHLA領域のrs4711358で認められ、 $P = 5.49 \times 10^{-6}$ であった。

D . 考察

合計294例のアスピリン喘息を用いて解析を行なったが、ゲノムワイド水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たすような強い関連は認めなかった。サンプル数が少なく検出力が低いこともその要因と考えられる。今後は他の集団において結果の検証を行ない、メタ解析を行なうとともに、他の疾患関連遺伝子探索の手法も考慮していく必要があると考えられた。アスピリン喘息患者の気管支、肺組織を採取することは困難であるが、高率に合併する鼻ポリープはしばしば手術により摘出を行なう。鼻ポリープは重症喘息の surrogate tissueとして注目されており、その採取は比較的容易である。今後はアスピリン喘息の鼻ポリープの採取を行い、遺伝子発現の網羅的解析を行なっていく。

E . 結論

計294例のアスピリン喘息と計27,912例のコントロール例においてゲノムワイド関連解析を行なった。その結果、HLA領域および21q21領域とアスピリン喘息発症との間に強い関連

を認めた ($\text{minimum } P = 5.49 \times 10^{-6}$)。しかしながら関連の強さはゲノムワイド水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) には到達しなかった。これらの関連についてはさらに独立に収集されたサンプル集団において検証する必要がある。

現在、韓国、スペインのグループとの共同研究を計画しており、異なる人種において、結果の検証を行ないメタ解析を行なっていく予定である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*. 2012;17:164-171.

2) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One* 2011;6:e26987.

3) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K,

- Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, His E, Hank Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One* 2012;7:e29387.
- 4) Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderma BJ, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Hanrahan JP, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Panettieri RA Jr, Markezich A, Israel E, Carey VJ, Tantisira KG, Litonjua AA, Lu Q, Weiss ST. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet*. 2012 ;8:e1002824.
- 5) Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association Study of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Polymorphisms and Asthma in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;160:287-296.
- 6) Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, Takahashi A, Ozaki K, Mushiroda T, Hirota T, Tamari M, Tanaka T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Haplotypes with Copy Number and Single Nucleotide Polymorphisms in CYP2A6 Locus Are Associated with Smoking Quantity in a Japanese Population. *PLoS One*. 2012;7:e44507.
- 7) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2012;44:1222-1226.
- 8) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*. 2013;68:92-100.
- 9) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin genotype. *Allergol Int*. 2013 in press.
- 10) 田中翔太,富田かおり,広田朝光,玉利真由美: 特集,呼吸器病学 TOPICS 2012 2.アレルギー・免疫・炎症. 呼吸器疾患と自然免疫, 16:34-36, 2012.
- 11) 広田朝光,富田かおり,田中翔太,玉利真由美: 遺伝・ゲノム学 日本人成人気管支喘息の

ゲノムワイド関連解析. 医学のあゆみ, 240:535-537, 2012.

12) 玉利真由美, 広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略 - アレルギー疾患は克服できるか? . 日本医事新報, 4592:81-85, 2012.

13) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: 解説(基礎) GWASによる疾患遺伝子の解明. 呼吸, 31(7):605-611, 2012.

14) 玉利真由美, 田中翔太, 広田朝光: 特集 多遺伝子疾患 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. BioClinica, 27 (11) :1044-1048, 2012.

2 . 学会発表

1) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析. 第85回日本薬理学会年会, シンポジウム, アレルギー疾患の分子機構の新展開, 2012, 京都. 玉利真由美

2) Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for adult asthma and asthma severity. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 2012, 兵庫. 玉利真由美

3) 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. 第40回箱根呼吸討論会, 呼吸器病学における新しいパラダイム New paradigm in the study of respiratory medicine, 2012, 滋賀. 玉利真由美

4) 好塩基球と皮膚アレルギー疾患 ゲノムワイド関連解析(GWAS)によるアレルギー関連遺伝子の同定と好塩基球. 第42回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会, 2012, 長野. 玉利真由美

5) Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2012, 韓国済州島. Mayumi Tamari

6) アレルギーの病態解析の現況 気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心に , 東大医科研勉強会, 2012, 東京. 玉利真由美

H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 . 特許取得

一塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法 (アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法) 2013.8.31, 玉利真由美、広田朝光、久保充明 理化学研究所 特願2012-192247

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

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

PGE₂ 低下、COX 発現低下モデル (AERD 類似モデル) における病態解析

研究分担者 成 宮 周 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学
研究協力者 姚 成 燦 京都大学医学研究科・研究員(日本学術振興会外国人共同研究者)
前 川 明 子 京都大学医学研究科・特定准教授

研究要旨:

本研究では、PGE₂の免疫およびアレルギー炎症における役割を同定し、この役割が“PGE₂低下、COX発現低下モデル(AERD類似モデル)における病態”にどう反映されるかを明らかにする。本年度は、前年度に引き続き、PGE₂によるTh1分化誘導促進作用の分子機構につき検討を行なうとともに、気道上皮細胞でのPGE₂作用について培養細胞を用いて検討した。前者においては、前年度にPGE₂のTh1分化誘導促進作用がIL-12Rβ2遺伝子の誘導によること、この経路がEP2/4-cAMP/PKA-CREB経路を介していることを明らかにしていたが、今年度は、CREBに加え、CREBのco-activatorであるCRTC2がこの遺伝子発現に関与していること、EP2/4-cAMP/PKA-CREB/CRTC2経路はこのほかに、interferon γの受容体INFγR1を誘導してINFγシグナルを増強することによりTh1分化を促進すること、従来知られていたcAMP-PKAのT細胞抑制作用はcAMPと同時にPI-3-kinaseにシグナルが入ることで解除できること、この経路によるTh1細胞分化はin vivoでTh1炎症の促進に働いていること、を示した。さらに、後者の研究では、BEAS-2B培養ヒト気道上皮細胞を用い、PGE₂-EP3経路とTh2サイトカインのクロストークを解析した。未だ予備的検討段階であるが、IL-4、IL-13などのサイトカインによりEP3受容体の発現が抑制されること、この抑制はEP3刺激で拮抗されること、また、EP3刺激はTh2サイトカインとアスピリンによるケモカイン産生の増強を抑制することが示された。これはPGE₂の低下がTh2依存性アレルギー炎症の亢進につながることを示唆する。今後、この所見を再現するとともに、この系を用い同様の作用を示す他の生理活性物質と受容体の探索を行う。

A. 研究目的

分担研究項目は「PGE₂低下、COX発現低下モデル(AERD類似モデル)における病態解析」である。本分担研究では、PGE₂の免疫およびアレルギー炎症における役割を同定し、その低下がいかにしてNSAIDs過敏性気道疾患の発症に結びつくかを明らかにする。本研究では、PGE₂の免疫とアレルギーにおける役割を、PGE₂のT細胞と気道上皮細胞に対する作用の両面から検討する。

喘息はヘルパーT細胞(CD4⁺T細胞)のうちTh2サブセットにより分泌されるサイトカイン(IL-4など)により誘発されるTh2反応に依存した病態であることが広く知られている。

これらの事実およびTh1/Th2細胞は相互に抑制しあうとの知見から、PGE₂によるTh1分化誘導促進作用すなわちTh2分化誘導抑制作用の抑制がアスピリン喘息の病態形成に関与している可能性が示唆される。本研究の第一の目的は、PGE₂によるTh1分化誘導促進作用の詳細を解明し、アスピリン喘息の薬物治療戦略を明確にすることである。

一方、PGE₂の気道上皮に対する作用については、これまでの研究で、卵白アルブミン誘発アレルギー喘息モデルでPGE₂が気道上皮細胞に発現するEP3受容体に作用し、そこでのアレルギー炎症関連遺伝子の発現を抑制することを見出している。これに基づき、NSAIDs

過敏性気道疾患の発症メカニズムを以下のように仮定する。即ち、「気道上皮には免疫刺激による活性化を抑制的に制御するような機構が存在し、PGE₂-EP3 経路もその一つである。アスピリンを始めとする NSAIDs は、PGE₂ 合成を抑制することにより、この経路を遮断し免疫刺激への感受性を亢進する。しかし、正常人の場合には、EP3 経路の抑制のみでは、アレルギー炎症の発症には至らない。それは、PGE₂-EP3 経路以外にもアレルギー関連遺伝子の発現抑制に働く経路が存在する為である。NSAIDs 過敏性気道疾患では、この redundant な経路の異常があるため、EP3 経路への依存性が高まっており、この経路の遮断だけでアレルギー発症に至る。」本研究の第二の目的は、この仮説に基づき、培養気道上皮細胞を用い、免疫刺激によるアレルギー炎症関連遺伝子の誘導が NSAIDs 処理により亢進するような in vitro での NSAIDs 過敏疾患モデルの作成を図り、そのモデルにおける EP3 経路以外の抑制経路の同定に努める。これにより、NSAIDs 過敏性気道疾患患者におけるこれら経路の異常の検討に結びつける。

B . 研究方法

PGE₂ の Th1 細胞分化促進の分子機構の研究

1) T 細胞の調製

C57BL/6 マウスないしは各種遺伝子欠損マウスの脾臓を深麻酔下で摘出し、脾臓の免疫細胞を調製した。その後、抗 CD4 抗体磁気ビーズを用いた細胞分離法にて CD4⁺ T 細胞を濃縮した。Naïve CD4⁺ T 細胞の活性化は抗 CD3/CD28 抗体刺激により行った。

2) IFN- γ 産生 Th1 の同定

IFN- γ 産生 Th1 の同定は、抗 IFN- γ 抗体を使用した FACS により行った。

3) 遺伝子発現解析

抗 CD3/CD28 抗体刺激による活性化 T 細胞

に対し PGE₂ 刺激を行った後、total RNA を抽出し逆転写反応を行い cDNA を調整した。その cDNA をテンプレートとして使用し、IL-12R β 2、INF γ R1、T-bet 各遺伝子の発現につき real time PCR 法により検討を行った。内因性コントロールとしては GAPDH 遺伝子の発現を使用した。

4) CREB および CRTC2 の RNAi と western blot CREB と CRTC2 の RNAi は Invitrogen 社の siRNA をエレクトロポレーション法にて T 細胞へ導入することにより行った。CREB の western blot 解析は T 細胞の細胞抽出液を使用し一次抗体として抗 CREB 抗体、抗リン酸化 CREB 抗体、抗 CRTC 2 抗体、抗 GAPDH 抗体 (内因性コントロール) を用い化学発光法による検出を行った。

5) Th 1 炎症モデル

Th 1 主体の炎症モデルとしてマウス接触性皮膚炎 contact hypersensitivity (CHS) および rag2^{-/-}マウスへの T 細胞移入による腸炎モデル adoptive transfer colitis を用いた。

PGE₂-EP3 経路の気道上皮に対する作用の研究

BEAS-2B 培養ヒト気道上皮細胞を用い、この細胞での EP3 受容体と GPR17 受容体の基底状態と Th2 サイトカイン刺激時、EP3 アゴニスト刺激時での発現を検討した。また、Th2 サイトカイン刺激時の BEAS-2B 細胞よりの PGE₂ 合成、MCP-1 誘導とこれにたいするアスピリン及び EP3 アゴニストの効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした検討は含まれていない。実験動物を使用した検討については、動物実験の実験計画は動物愛護法‘実験動物の飼養・保管・苦痛軽減に関する基準’に準拠し作製され、京都大学実験動物委員会にて審

査を受け認証されている。また、遺伝子改変動物の使用については、カルタヘナ法に基づき計画され京都大学組換えDNA実験安全管理委員会において審査を受け承認を受けている。

C . 研究結果

PGE₂ の Th1 細胞分化促進の分子機構の研究

前年度見出した結果に加え、以下の結果を得た。

1. CREB の co-activator である CRTC2 が cAMP-PKA の下で活性化され、CREB とともに働き IL-12Rβ2 遺伝子の発現を促進した。

2. 上記、EP2/4-cAMP/PKA-CREB/CRTC2 経路は、IL-12Rβ2 に加え interferon γ の受容体である INF γ R1 の遺伝子の誘導促進を起こし、INF γ のシグナルを増強すること、これにより、更に、IL-12Rβ2 の発現誘導が更に増強した。

3. cAMP 単独であると、従来明らかであった T 細胞活性化の阻害が強く見られ Th1 分化は抑制されるが、これに CD28 の共刺激や EP2/EP4 からの PI-3-キナーゼ活性化が加わると、cAMP による T 細胞抑制が解除され、Th1 分化促進作用が顕著になった。

4. T 細胞特異的に EP4 を欠損させたマウスを用いた接触性皮膚炎や Rag2 KO マウスへの T 細胞移入による腸炎症では、Th1 細胞分化の阻害と炎症の減弱とが見られ、上記 PGE₂ 経路が個体の病態でも Th1 分化促進と炎症亢進に働いていることが確認された。

PGE₂-EP3 経路の気道上皮に対する作用の研究

1. EP3 受容体は基底状態の BEAS-2B 細胞で発現が見られ、これは IL-4、IL-13、IL-4+IL-13 (各 20 ng/ml) の Th2 サイトカイン刺激で半分程度に低下し、これに EP3 作用薬 ONO-AE248 を加えることにより回復した。GPR17 も基底状態の BEAS-2B 細胞で発現が

見られたが、この発現に対する Th2 サイトカインや AE248 の効果は軽度であった。

2. BEAS-2B 細胞を IL-4、IL-13、IL-4+IL-13 (各 20 ng/ml) で処理したところ、約 10 pg/ml 程度の PGE₂ 産生が見られた。基底状態での PGE₂ 産生は検出限界以下であった。

3. IL-4、IL-13、IL-4+IL-13 などの Th2 サイトカインは、BEAS-2B 細胞でケモカイン MCP-1 の発現を 30%程度増加させた。IL-4 と IL-13 で相加効果は示さなかった。アスピリンは、Th2 サイトカインの効果を軽度、有意に上昇させ、これに EP3 作用薬を添加すると、Th2 サイトカインとアスピリンの効果は抑制された。

D . 考察

PGE₂ の Th1 細胞分化促進の分子機構の研究

上記結果と前年度の結果を合わせ、PGE₂ による Th1 分化促進が EP2/4-cAMP/PKA-CREB/CRTC2 経路を介した IL-12Rβ2 遺伝子と INF γ R1 遺伝子の転写誘導により担われていることが明らかになった。また、この作用が、CD28 共刺激や EP2/4 による PI-3-キナーゼの活性化で保障されていることも明らかになった。また、in vivo のモデル実験からこの経路による Th1 分化が免疫炎症の発現に貢献していることも明らかとなった。アスピリン喘息においては、研究代表者らの以前の検討により全身の PGE₂ 低下が確認されていることから、アスピリン喘息の病態に PGE₂ 低下による Th1 分化誘導促進作用の減弱とそれに伴う Th2 反応の亢進が関与していることが示唆される。

PGE₂-EP3 経路の気道上皮に対する作用の研究

上記の結果は、気道上皮細胞で Th2 サイトカインが PGE₂ を産生し、この PGE₂ が EP3 受容体に働き、Th2 サイトカインの MCP-1 誘導

を抑制するという我々の仮説と一致するが、BEAS-2B 細胞での Th 2 サイトカインの MCP-1 誘導は、たかだか 30% 程度の増加に留まっている。今後、Th2 サイトカイン作用の指標となるより大きな誘導を起こす遺伝子の同定、或は、より大きな増加を示す新規細胞系の確立が、PGE₂-EP3 経路 やその他の抑制経路の相互作用の解析には重要であると考えられた。

E . 結論

PGE₂ の Th1 分化誘導促進作用を解析することにより、EP2/4-cAMP/PKA-CREB/CRTC2 経路を介した IL-12Rβ2 遺伝子と INFγR1 遺伝子の転写誘導が Th1 分化を促進していること、この経路が個体での in vivo の Th1 炎症の発症に働いていること、を見出した。

また、気道上皮細胞を用いて、PGE₂ と Th2 サイトカインの negative な cross talk が見出された。これは、NSAIDs 過敏性の in vitro 実験系の予備的検討である。今後、このアッセイ系を確立して、PGE₂-EP3 経路以外の抑制経路の同定に用いる他、NSAIDs 過敏性気道疾患患者の鼻粘膜上皮を用いた過敏性の検討や、上記で同定される経路の NSAIDs 過敏性気道疾患患者での異常の有無などの検討に繋げたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Tomohiro Aoki, and Shuh Narumiya (2012) Prostaglandins and chronic inflammation. Trends Pharmacol. Sci., 33(6), 304-311.

2) Chengcan Yao, Takako Hirata, Kitipong Soontrapa, Xiaojun Ma, Hiroshi Takemori and Shuh Narumiya (2013) Prostaglandin E₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signaling by cAMP and PI3-Kinase. Nature Commun., in press

2 . 学会発表

なし

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

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

発生工学を用いたアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明

研究分担者 長瀬 隆 英 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 教授
研究協力者 石井 聡 秋田大学大学院医学系研究科教授

研究要旨：

アスピリン喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。また、アスピリン喘息については、国内外において動物モデルが報告されていない。近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されているが、気管支喘息の発症分子機序の解明についても実験動物としての遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。本研究では、炎症メディエーターに関する遺伝子改変マウスを作成し、喘息モデルを用いてアスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明を目指した。NSAIDs 過敏症の一型であるアスピリン喘息は、発症頻度や緊急性・重篤性において極めて重大な疾患であり社会的にも注目されているが、今後、遺伝子改変マウスを活用することにより、さらに各々の遺伝子・蛋白質系の病態生理学的意義・重要性が解明され、NSAIDs 過敏症・アスピリン喘息治療への貢献が期待される。

A．研究目的

NSAIDs 過敏症の一型であるアスピリン喘息は、発症頻度や緊急性・重篤性において極めて重大な疾患であり社会的にも注目されている。気管支喘息は極めて多数の因子から病像が形成されており、その発症機序については未だ解明されていないことも多い。さて、気管支喘息の病態的・生理学的特徴として、慢性的な気道炎症・気道過敏性・可逆的な気流制限が挙げられる。気道過敏性の機序はこれまで不明の部分が多かったが、喘息特有の気道炎症に起因していることが明らかになってきた。気道炎症の機序は、炎症細胞と気道構成細胞が放出する炎症メディエーター・サイトカインなどの生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられている。しかしながら、気管支喘息、特にアスピリン喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。また、アスピリン喘息については、世界的にも動物モデルが報告されていない。近年、遺伝子改変マウ

スが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。気管支喘息の発症分子機序の解明についても、実験動物としての遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。本研究では、炎症メディエーターに関する遺伝子改変マウスを作成し、アスピリン喘息発症機序に関する基礎的研究と病態解明を目指す。

B．研究方法

本研究では、本研究者らが独自に開発した遺伝子改変マウスを使用する。LTC₄/D₄/E₄ など cysteinyl LT は、気管支喘息における主要な炎症メディエーターであり、アスピリン喘息発症に大きく関与することが想定される。cysteinyl LT の受容体(CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-R は大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、この CysLT2-R を標的としたノックアウトマウ

スの新規作成に着手する。このような遺伝子改変マウスを用いて、脂質性メディエータと気管支喘息(特にアスピリン喘息)との関連について評価・検討を加える。

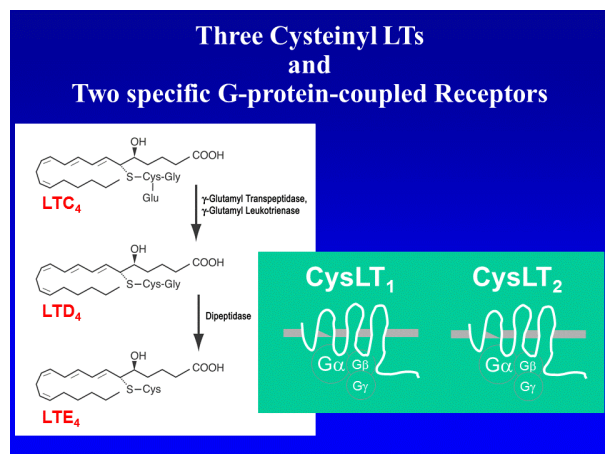


図1 cysteinyl LT 受容体の模式図

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解(インフォームドコンセント)について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成16年9月10日の東京大学医学部組換えDNA実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚系神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

C. 研究結果

発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成された。

Targeted Disruption of Mouse CysLT₂ Gene in C57BL/6 ES Cells

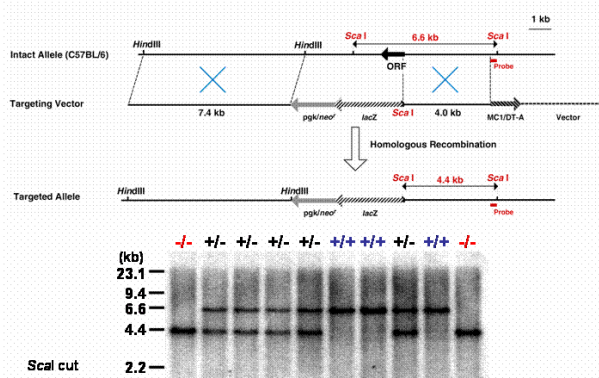


図2 CysLT2 受容体 ノックアウトマウスの作成

発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成された。CysLT2-R ノックアウトマウスでは胎生致死が認められず、ホモ接合体の生存個体が得られた。また、外表所見上の著明な異常は認められず、発育・成長・生殖も正常と考えられた。また、アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB₄ 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された。

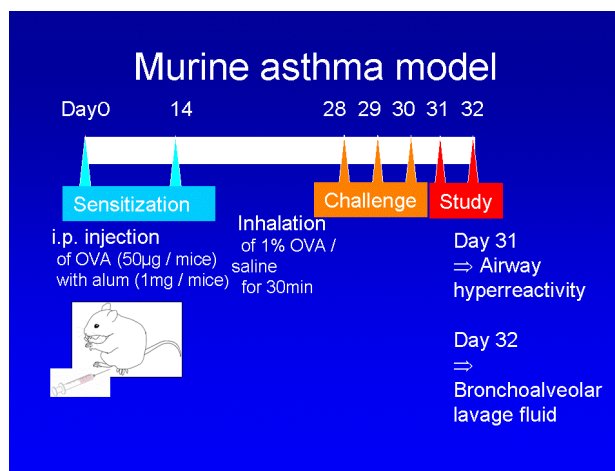


図3 アレルギー性気管支喘息モデルの作成

D. 考察

気管支喘息は、気道炎症を病態の特徴としており、その発症には多数の生理活性物質の関与が想定される。特に CysLT2 受容体は、肺・気管支に多量に存在することが示唆されている

が、その機能はほとんど解明がなされていない。今回 CysLT2-R ノックアウトマウスとのホモ接合体が得られたことにより、気管支喘息(特にアスピリン喘息)における気道過敏性・末梢気道炎症への関与を検証することが可能となった。気管支喘息・アスピリン喘息に関わる候補物質・遺伝子を評価する手段として、分子生物学・発生工学を駆使したトランスレーショナル・リサーチによる研究アプローチが有用と思われる。今後、さらに各々の遺伝子・蛋白質の生理的意義・重要性が解明されることにより、気管支喘息・アスピリン喘息に対する有効な治療法・管理法の開発および実用化が期待される。

E . 結論

発生工学的手法により CysLT2-R ノックアウトマウスが作成され、CysLT2 とアスピリン喘息との関連について評価・検討を行うことが可能となった。また、アレルギー性気管支喘息モデルを用いた解析により、LTB₄ 受容体と cysteinyl LT 受容体は、異なる生理活性を示すことが示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, Kase M, Jo T, Takizawa H, Kohyama T, Nagase T. Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 428: 451-457.

2) Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, Nagase T. Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7: 259-269.

3) Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, Abe K, Horiguchi K, Nagase T, Yamashita N. Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling. *Exp Mol Pathol* 2012; 93: 18-25.

4) Kawakami M, Narumoto O, Matsuo Y, Horiguchi K, Horiguchi S, Yamashita N, Sakaguchi M, Lipp M, Nagase T, Yamashita N. The role of CCR7 in allergic airway inflammation induced by house dust mite exposure. *Cell Immunol* 2012; 275: 24-32.

2 . 学会発表

1) Cellular and molecular models of lung diseases. The 17th APSR Meeting, Hongkong. (長瀬隆英、招待講演), 2012.

2) 高齢者の慢性閉塞性肺疾患の管理：第 54 回日本老年医学会総会 (長瀬隆英、教育講演), 2012.

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

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

CysLT 過剰産生病態は AIA 病態の必要条件であるが十分条件でない

研究代表者 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 小野恵美子 ハーバード大学・プリガムウィミンズホスピタル 研究員
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
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: CysLT は好酸球性気道炎症や気道アレルギーにおける強力な最終メディエーターと考えられている。すでに我々は、アスピリン喘息 (AIA) において、CysLT 過剰産生が AIA 病態の特徴であり、安定期でも非 AIA の数倍、COX1 阻害時にはさらに数 10 倍に U-LTE4 が増加することを報告してきた (JACI2002,2003,2004,2010,2011)。またその値と喘息難治化が有意に関連することを報告した (別項参照)。しかし、その一方で、U-LTE4 増加病態が AIA や喘息以外でも生じることを見出した。例えばアナフィラキシー (Allergy2008,CEA2009)、血管炎 (JACI2002) などにおける増加である。また NSAIDs 過敏蕁麻疹/血管性浮腫 (JACI2002) や肺局所での増加 = 好酸球性肺炎や過敏性肺炎での U-LTE4 増加 (ERJ2005,2008) も見出したが、実はこれらでは肺機能低下や喘息症状はほとんど伴わない。

目的: 今回の目的は我々の過去に蓄積された CysLTs 過剰産生病態の中から、「好酸球性炎症やマスト細胞活性化非喘息病態 = 好酸球性肺炎やアナフィラキシー症例の急性期 U-LTE4」と「AIA のアスピリン誘発時」、「非 AIA の自然喘息発作時」の 3 者の U-LTE4 の比較をし、CysLTs 過剰産生と喘息発出現との関連を明らかにすることである。

結果・結論: 肺末梢での好酸球性炎症である好酸球性肺炎、さらに全身のマスト細胞活性化であるアナフィラキシーの両者において、U-LTE4 が著名に増加しても、喘息発作や肺機能低下は生じていなかった。この事実は、肺や全身で CysLTs 過剰産生が生じても気道閉塞が誘発されないことを示唆している。この病態・機序は AIA の本質に関与しているため、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

CysLT は好酸球性気道炎症や気道アレルギーにおける強力な最終メディエーターと考えられている。

すでに我々は、アスピリン喘息 (AIA) において、CysLT 過剰産生が AIA 病態の特徴であり、安定期でも非 AIA の数倍、COX1 阻害時にはさらに数 10 倍に U-LTE4 が増加することを報告してきた (JACI2002, 2003, 2004, 2010,

2011)。またその値と喘息難治化が有意に関連することを報告した (別項参照)。しかし、その一方で、U-LTE4 増加病態が AIA や喘息以外でも生じることを見出した。例えばアナフィラキシー (Allergy2008,CEA2009)、血管炎 (JACI2002) などにおける増加である。また NSAIDs 過敏蕁麻疹/血管性浮腫 (JACI2002) や肺局所での増加 = 好酸球性肺炎や過敏性肺炎での U-LTE4 増加 (ERJ2005,2008) も見出

したが、実はこれらでは肺機能低下や喘息症状はほとんど伴わない。

今回の目的は我々の過去に蓄積された CysLTs 過剰産生病態の中から、「好酸球性炎症やマスト細胞活性化非喘息病態 = 好酸球性肺炎やアナフィラキシー症例の急性期 U-LTE4」と「AIA のアスピリン誘発時」、「非 AIA の自然喘息発作時」の 3 者の U-LTE4 の比較をし、CysLTs 過剰産生と喘息発作出現との関連を明らかにすることである。

B . 研究方法

対象：アスピリン負荷試験で確定診断し、U-LTE4 を測定した AIA 4 5 例、および非 AIA 喘息発作時、好酸球性肺炎急性期、アナフィラキシー急性期 10 ~ 20 例の U-LTE4 を蓄積データから解析した。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C . 研究結果

【AIA におけるアスピリン誘発時の U-LTE4 濃度推移】

図 1 に示すように AIA 4 1 例全てで前値 (基礎値) の数倍から数 10 倍の U-LTE4 増加が確認された。

【健常人、喘息発作時、アナフィラキシー、好酸球性肺炎急性期における U-LTE4 濃度】

図 2 に示すように、アナフィラキシー、好酸

球性肺炎とともに非 AIA 喘息自然発作時の 5-10 倍以上の U-LTE4 増加を示し、図 1 の AIA 誘発時の増加程度とほぼ同等であった。しかしながら、これらの症例では、喘息合併例も含まれたが、臨床的に喘息発作は認めず、気道閉塞も生じていなかった。

図 1 : AIA におけるアスピリン負荷時の U-LTE4 推移

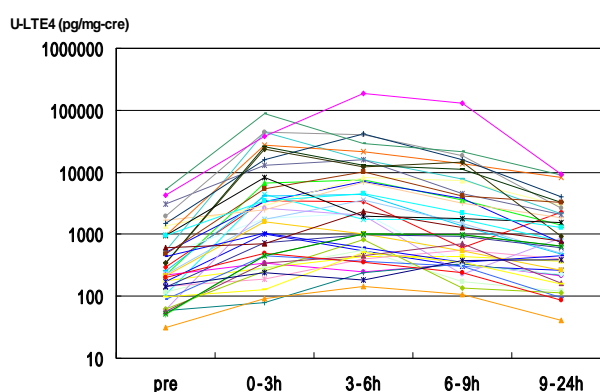
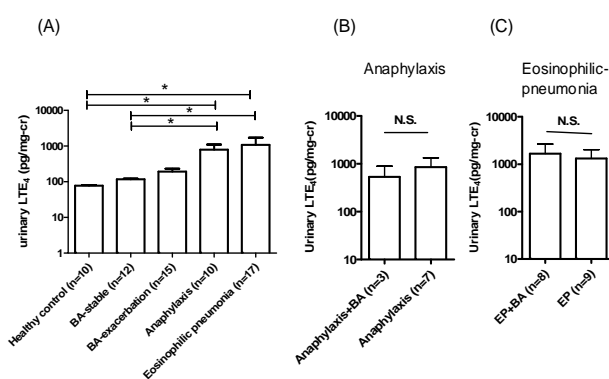


図 2 : 健常人、喘息 (安定期と発作時)、アナフィラキシー、好酸球性肺炎における U-LTE4



D . 考察

肺末梢での好酸球性炎症である好酸球性肺炎、さらに全身のマスト細胞活性化であるアナフィラキシーの両者において、U-LTE4 増加が非 AIA の発作時の 10 倍程度、AIA のアスピリン

誘発時と同程度観察されたが、喘息発作や肺機能低下は生じていなかった。この事実は、肺や全身で CysLTs 過剰産生が生じても気道閉塞が誘発されないことを示唆している。すなわち CysLTs だけでは喘息が生じないことが証明された。この病態・機序は AIA の本質に関与しているため、今後の検討が必要である。

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

E . 結論

肺末梢での好酸球性炎症である好酸球性肺炎、さらに全身のマスト細胞活性化であるアナフィラキシーの両者において、U-LTE4 が著名に増加しても、喘息発作や肺機能低下は生じていなかった。この事実は、肺や全身で CysLTs 過剰産生が生じても気道閉塞が誘発されないことを示唆している。この病態・機序は AIA の本質に関与しているため、今後の検討が必要である。

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

アスピリン喘息における気道と全身のPGE2産生低下：
 アスピリン喘息の最も基本的な必須病態は何か？

研究代表者 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
 石井豊太 国立病院機構相模原病院耳鼻咽喉科 医長
 小野恵美子 ハーバード大学・ブリガムウィミンズホスピタル 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
 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
 秋山一男 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：

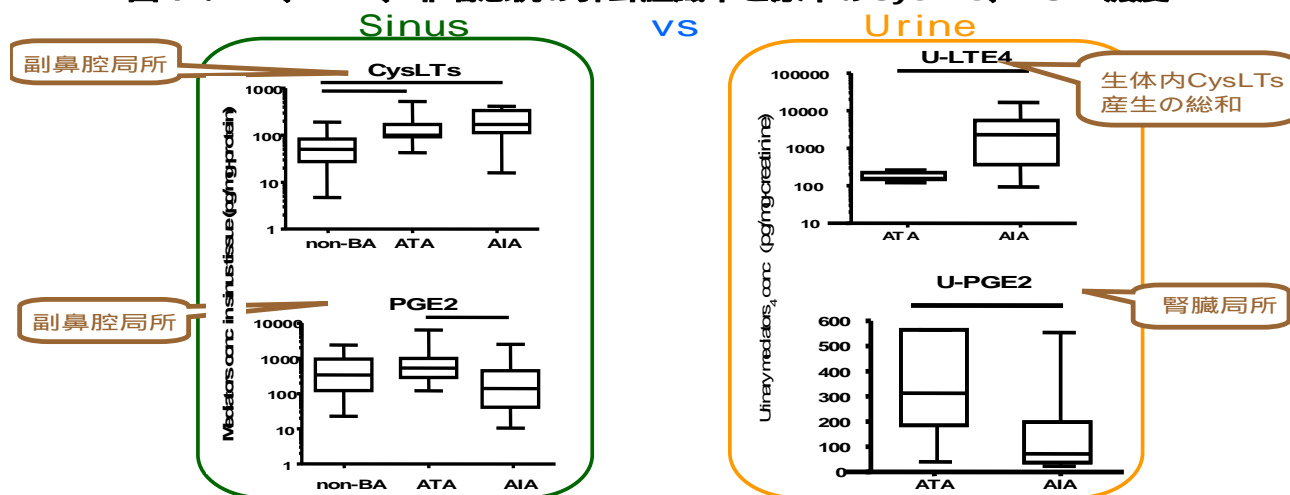
背景、目的：アスピリン喘息の特徴的病態として、CysLTs 過剰産生を我々は証明してきた (JACI 2004 2003 AI2007 2012 など)。しかし、その抑制因子である PGE2 の産生能については、結論が得られていない。そのため、本研究では、気道局所(鼻茸組織中)と尿中 PGE2 代謝産物の濃度を AIA、非 AIA、非 AIA 喘息例で比較検討する。また根柢のメカニズムに関し、文献的考察(過去文献 300 以上)も含め、行う。

結果：図 1 に示したように、副鼻腔炎組織ならびに尿中の PGE2 はアスピリン喘息で低下し、LTs は、アスピリン喘息において有意に両検体で増加していた。また文献的には、COX 2 低下が全ての不均衡に関与している可能性が最も矛盾ない基本病態と考えられた。

結論：

- 1) アスピリン喘息では、気道局所だけでなく、全身性の PGE2 産生低下が特徴的である。
- 2) AIA の基本病態は、PGE2 産生を制御する(気道における) COX 2 活性の低下を推察した。

図 1：AIA、ATA、非喘息例の鼻茸組織中と尿中のCysLTs、PGE2濃度



Higashi N, Mita H, Taniguchi M, et al 投稿中データ

図2 : 通常の副鼻腔炎、鼻茸、AIA鼻茸の差



A . 研究目的

アスピリン喘息の特徴的病態として、CysLTs 過剰産生を我々は証明してきた (JACI 2004 2003 AI2007 2012 など)。しかし、その抑制因子である PGE₂ の産生能については、結論が得られていない。そのため、本研究では、気道局所 (鼻茸組織中) と尿中 PGE₂ 代謝産物の濃度を AIA、非 AIA、非 AIA 喘息例で比較検討する。

B . 研究方法

既報の方法 (JACI 2010) による測定方法で、鼻茸組織中と尿中の PGE₂ 濃度 (代謝産物含め) + CysLTs 濃度を測定した (図 1)。また過去の研究論文 300 編以上から、AIA の基本病態を考察した (図 2)。

(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C . 研究結果

図 1 に示したように、副鼻腔炎組織ならびに尿中の PGE₂ はアスピリン喘息で低下し、LTs は、アスピリン喘息において有意に両検体で増加していた。

また文献的には、COX 2 低下が全ての不均衡に関与している可能性が最も矛盾ない基本病態と考えられた。

D . 考察

図 2 に示したように、アスピリン喘息では、PGE₂ 低下病態が必須病態となり、各種炎症性化学伝達物質やサイトカインの増加を生じ (文献考察含め)、LTs の増加もきたしていると推定された。またその根底には、COX の低下、それも COX 2 の低下が強く関与している可能性を推定した。

E . 結論

- 1) アスピリン喘息では、気道局所だけでなく、全身性の PGE₂ 産生低下が特徴的である。

2) AIA の基本病態は、PGE2 産生を制御する
(気道における) COX 2 活性の低下を推察し
た

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

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

アスピリン喘息では抗炎症性メディエーター、リポキシンの特異的産生低下がある

研究代表者 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 山 口 裕 礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師
 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
 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：Lipoxin/15-epi-Lipoxin (LX/15-epi-LX)は、炎症細胞浸潤を抑制し、LT 受容体に対して拮抗作用を示すことから、抗炎症性脂質メディエーターとして注目されつつある。

さらに、近年、生体内における LX 産生能が低いことが重症喘息の喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。

目的：アスピリン喘息(AIA)での安定期の産生能を評価し、さらに診断に有用か否かも併せて検討した。

結果・結論：AIA においてはじめて尿中の LXs 代謝産物の産生抑制が初めて確認された。また炎症メディエーター(LT)産生亢進だけでなく、抗炎症メディエーター(LX/15epi-LX)産生抑制の imbalance が アスピリン過敏体質に大きく関わっている可能性が示唆された。

この U-LTE4/LXs 比は、アスピリン喘息を負荷試験なしで診断できる可能性を初めて示した(CEA 2012)。この低下のメカニズムは不明であるが、非常に特異性が高いため、COX2 低下が関与している可能性があるが、さらなる検討が必要である。

A．研究目的

Lipoxin/15-epi-Lipoxin (LX/15-epi-LX)は、炎症細胞浸潤を抑制し、LT 受容体に対して拮抗作用を示すことから、抗炎症性脂質メディエーターとして注目されつつある。

さらに、近年、生体内における LX 産生能が低いことが重症喘息の喀痰・気管支肺胞洗浄液を用いた検討により報告されている。

今回は、アスピリン喘息(AIA)での安定期の産生能を評価し、さらに診断に有用か否かも併せて検討した。

B．研究方法

- 1) アスピリン負荷試験にて陽性であった AIA16例を対象とした。対照群として 非AIA (ATA)患者 15名 Healthy control (HC)群 10名も検討した。
- 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。

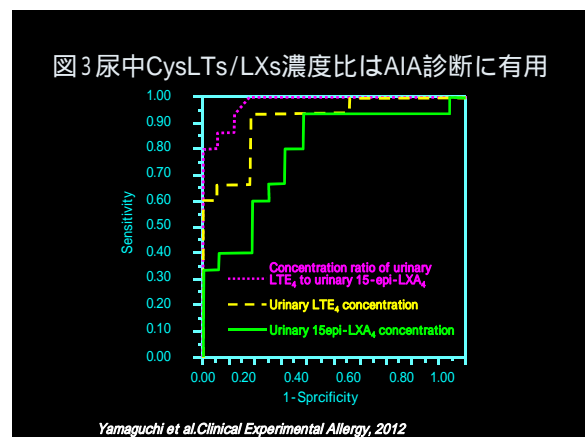
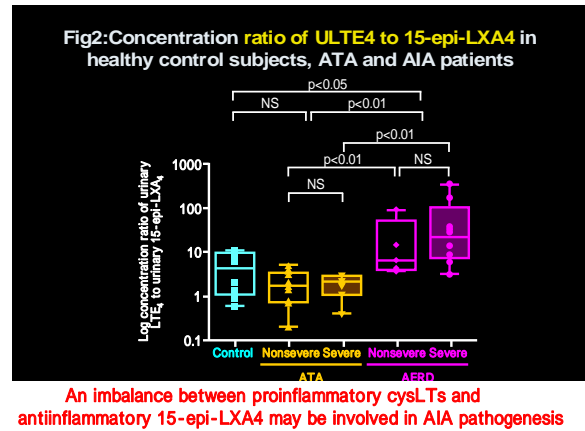
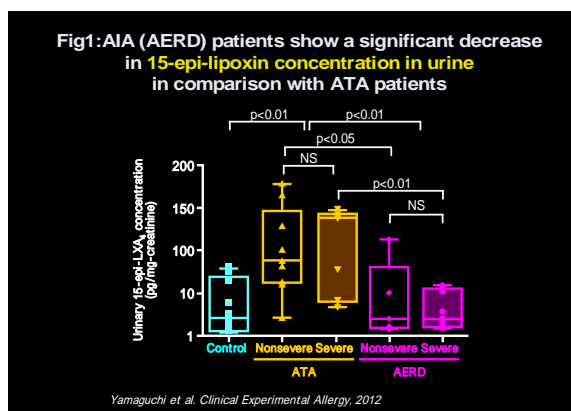
測定項目	マーカーの意義	Methods
LTE4	CysLTsの主要な代謝産物	Empore C18 >HPLC > EIA (Cayman chemical)
LX	腎臓由来	Empore C18 >HPLC > ELIA (NeogenI)

(倫理面への配慮)

倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C . 研究結果

- 1) 尿中 LX 濃度は尿中 15-epi-LXA4 と正の相関が見られるが、腎臓での 15-PGDH の代謝を受け有意に低値で 15-epi-LX の方が、感度の面で尿のバイオマーカーとして有用であった。
- 2) 尿中 15-epi-LX 濃度は、末梢血好酸球数と有意に負の相関を示した(図表省略)
- 3) 尿中 15-epi-LX 濃度は、AIA 群は非 AIA 群と比較して有意に低値 (median, 21.5 pg/mg-cre vs 95.3 pg/mg-cre, $p<0.05$,) Fig1、LTE4/15epi-LX 比は有意に高値であった (14.5 vs 1.9, $p<0.01$)Fig2。
- 4) 重症持続型の 2 群比較においても尿中 15-epi-LX 濃度は AIA 群で有意に低値であった。(26.7 pg/mg-cre vs. 100.7pg/mg-cre, $p<0.05$)(Fig1)
- 5) 図 2 などの成績からアスピリン喘息の診断に尿中 LTE4/15-epi-LXA4 が非常に有用である可能性がある (ROC 曲線などは図 3 参照)。



D . 考察

AIA においてはじめて尿中の LXs 代謝産物の産生抑制が確認された。また炎症メディエーター(LT)産生亢進だけでなく、抗炎症メディエーター(LX/15epi-LX)産生抑制の imbalance がアスピリン過敏体質に大きく関わっている可能性が示唆された。

この U-LTE4/LXs 比は、アスピリン喘息を負荷試験なしで診断できる可能性を示している (CEA 2012)。

この低下のメカニズムは不明であるが、COX2 低下が関与している可能性がある (別項)。

E．結論

アスピリン喘息では CysLTs 過剰産生だけでなく、抗炎症性メディエーターであるリポキシンの産生低下も証明された。この両者の不均衡が AIA の病態に関与している可能性がある (CEA 2012)。

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

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

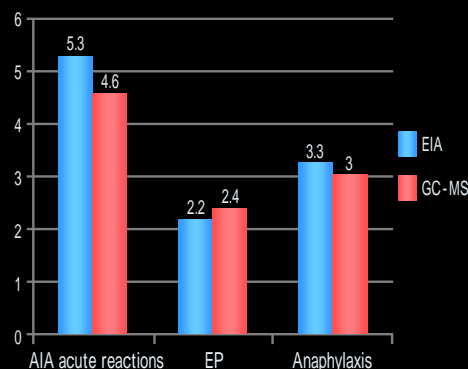
- 1) 尿中 LTC₄, D₄, E₄ はそれぞれ各群で検出可能であった。各 CysLTs の濃度は、各群で有意差はなかった (表 1)
- 2) 尿中 LTE₄ 濃度と尿中 LTC₄+D₄ 濃度比率を図示すると、アスピリン喘息で優位にその比率が増加しており、アスピリン喘息は LTE₄ 優位病態を示すことが示唆された (図 2)
- 3) GC-MS での測定も比較検証したが、従来の我々の既報方法と結果は同様であった (表 1)

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

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

NSAIDs 過敏喘息の病態における好塩基球の関与

研究代表者	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	小野恵美子	ハーバード大学・ブリガムウィミンズホスピタル	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
	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

研究要旨:

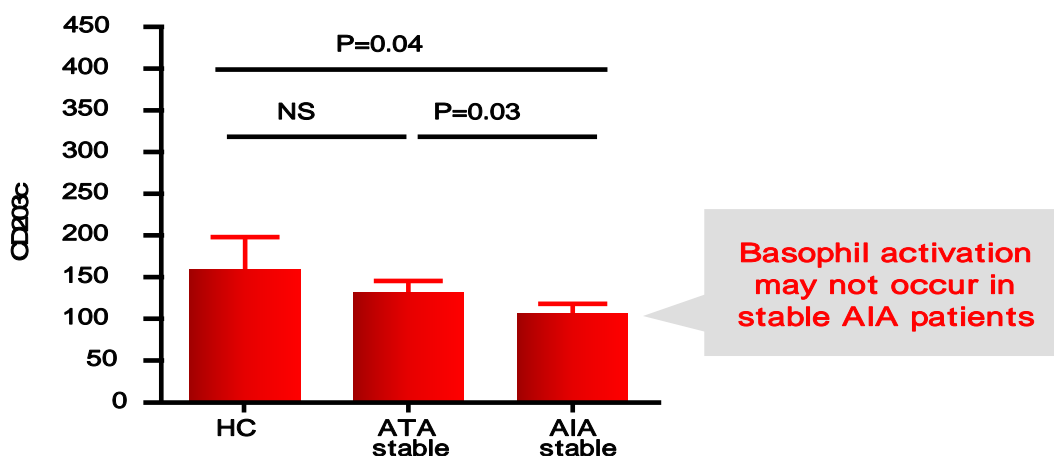
背景: アスピリン喘息(AIA)では、過剰な CysLTs 産生がその病態の中心である。CysLTs 産生細胞は、ヒトにおいて主にマスト細胞、好塩基球、さらに好酸球が主体と考えられている。

すでに AIA 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。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 Sanak ら、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。

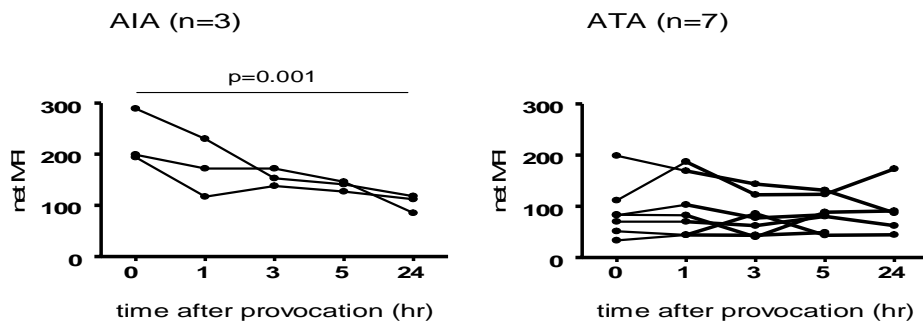
目的: 好塩基球には活性化の特異的バイオマーカーが無いため、今回、細胞表面マーカーの変動からその活性化を検討した。

結果・考察: 今回の前検討で、ヒト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がはじめて示された(JACI 2010、図示なし)。また AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化細胞が少なく(図上)、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示唆された(図下)。これらの結果は少なくとも、ヒト喘息において、好塩基球が関与していること、さらにアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆している。

Fig1: Spontaneous CD203c expression on peripheral basophils in HC, ATA, and AIA patients in stable condition (unpublished data)



アスピリン負荷試験時のCD203c発現の推移



A．研究目的

アスピリン喘息（AIA）では、過剰な CysLTs 産生がその病態の中心である。CysLTs 産生細胞は、ヒトにおいて主にマスト細胞、好塩基球、さらに好酸球が主体と考えられている。すでに AIA 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。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 Sanak ら、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。

しかし、好塩基球には活性化の特異的バイオマーカーが無いため、今回、細胞表面マーカーの変動からその活性化を検討した。

B．研究方法

1)対象： 喘息発作患者 24 例。安定喘息患者 16 例、健常者 11 例。 アスピリン喘息 14 例も追加検討した（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）

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C．研究結果

今回の前検討で、ヒト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がはじめて示された（JACI 2010、図示なし）。また AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化細胞が少なく（図上）、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示唆された（図下）。これらの結果は少なくとも、ヒト喘息において、好塩基球が関与していること、さらにアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆している。

D．考察

AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化細胞%が少なく（図上）、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示唆された（図下）。これらの結果はアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆している。

今後、さらなる症例数の追加で、この結果を検証する必要がある。

E．結論

AIA の安定期、アスピリン誘発時では、ともに好塩基球活性化は生じていない可能性が高い。

F．健康危険情報

特になし

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

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

アスピリン不耐症喘息患者における難治性鼻茸の網羅的蛋白解析と機能解析

研究分担者 藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 鈴木 弟 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 病院助教
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助手
春 名 眞 一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
月 館 利 治 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

研究要旨：

アスピリン不耐症喘息(AIA)の機序は不明な点が多い。またアスピリン不耐症喘息患者には鼻茸の合併が多く、かつ難治性である。われわれはアスピリン不耐症患者と慢性副鼻腔炎患者のそれぞれの鼻茸について、プロテオーム解析を行い、AIA 鼻茸において L-plastin の発現がアスピリン耐性喘息(ATA)鼻茸に比べ増加し、その発現は主に好酸球であることを見出した。また、L-plastin 陽性細胞を AIA 鼻茸組織と ATA 鼻茸組織で比較すると、有意に AIA 群で増加しており、これまでアスピリン負荷試験などリスクを伴う診断法以外の鑑別方法として有用であることが示唆された。L-plastin の好酸球における機能は、好酸球細胞株 EoL-1 細胞を用いて検討した。その結果 L-plastin は、好酸球の遊走、生存に関連し、CysLT1R の発現亢進に関与していた。これらより、L-plastin は AIA において重要な役割を担い、診断や治療に有用である可能性が示唆された。

A．研究目的

アスピリン不耐症喘息(AIA)患者における鼻茸の難治性・再発性の解明のために、我々はこれまで網羅的蛋白解析(プロテオーム解析)を行ってきた。その結果、アスピリン耐性喘息(ATA)と比較し AIA 群で有意に発現が亢進している蛋白と発現が減少している蛋白が判明した。その中で、AIA 群において有意に発現亢進している蛋白で、浸潤好酸球に発現している L-plastin に着目した。前年までの研究では、好酸球細胞株 EoL-1 における L-plastin の発現変化を、好酸球生存等に重要なサイトカイン、LPS 刺激にて検討した。今年度は L-plastin の好酸球における役割及びアスピリン喘息との関係を検討した。

B．研究方法

1) 好酸球細胞株 EoL-1 細胞の生存率測定：
EoL-1 細胞に L-plastin と negative control に対する siRNA を各々トランスフェクションし

た。トランスフェクション 1 日目、2 日目、3 日目でトリパンブルー染色し各々の生存率を計測した。細胞数計測には、Countess™ Automated Cell Counter を使用した。

2) 好酸球細胞株 EoL-1 細胞の遊走能測定：
CytoSelect™ 24-well Cell Migration (3 μm), Fluorometric を用いて、L-plastin と negative control の siRNA をトランスフェクションした各々の EoL-1 細胞の細胞遊走能を検討した。遊走刺激因子として、GM-CSF : 0、10、100、1000ng/ml で刺激した。

3) 好酸球細胞株 EoL-1 細胞における CysLT1R の発現：
EoL-1 細胞に L-plastin 及び negative control の siRNA を各々トランスフェクションし、リアルタイム PCR を用いてシステニルロイコトリエン 1 受容体 (CysLT1R) mRNA の発現変化を測定した。

(倫理面への配慮)

「慢性好酸球性炎症疾患の網羅的遺伝子解析と網羅的蛋白に関する研究」, 「慢性副鼻腔炎に関する疫学的調査と遺伝子解析研究」の題名で福井大学医学部倫理委員会の承認を受け、本研究を行った。また、データシート作成は、個人を同定できる情報を削り、代わりに符号をつけて区別管理した。

C . 研究結果

1) L-plastin に対する siRNA をトランスフェクションした EoL-1 細胞は、negative control の siRNA 導入した細胞群より、導入 2 日目で生存率が低かった。

2) L-plastin の siRNA 導入により、EoL-1 細胞の GM-CSF 刺激による遊走能は低下した。しかし、GM-CSF1000ng/ml の高濃度刺激では遊走能に差が認められなかった。

3) L-plastin の siRNA 導入により、EoL-1 細胞における CysLT1R mRNA の発現が低下した。

D . 考察

これまでの我々の研究で、AIA 鼻茸では ATA 鼻茸や慢性副鼻腔炎鼻茸に比べ、L-plastin の陽性細胞数が有意差に増加していた。このことは、L-plastin が AIA と ATA の鑑別に有用であることを示しており、また重要な役割を担っていると考えられる。細胞の二重染色では、L-plastin は好酸球細胞の細胞質に局在していた。以上から、L-plastin は好酸球の機能と関連している可能性が考えられた。

好酸球細胞株 EoL-1 細胞において L-plastin の発現低下とともに、好酸球細胞株の生存率及び遊走能も低下した。このことは、AIA においては、L-plastin の発現が亢進していること

で、好酸球の局所への遊走及び生存を促し、好酸球炎症を惹起していると考えられる。これに加え、L-plastin と好酸球 CysLT1R の発現も関連あることが示された。これまでの報告で、CysLT1R は AIA と深く関連が示されており、L-plastin はこの点からも AIA にとって重要な役割を担っていると考えられる。また、前回の検討で、好酸球細胞株にアスピリンで刺激すると LTC₄ の発現が亢進することがわかった。AIA においては、L-plastin 発現亢進することによって、生存延長し、CysLT1R の発現が亢進した好酸球が局所へ遊走され、自身がアスピリン刺激により産生したロイコトリエンで負の循環に陥っていることが、AIA 発症や AIA 鼻茸が難治性である原因の一つではないかと考えられた。これらより、L-plastin は AIA の診断と治療にも結び付く可能性が示唆された。

E . 結論

好酸球における L-plastin の発現亢進は、好酸球の生存・遊走に重要な役割を担い、なおかつ CysLT1R の発現を亢進させることにより、AIA 発症及び AIA 鼻茸の生成・難治性に関与している可能性を見出した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2012

Aug;130(2):410-20.e5.

2) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M.:

Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. Nat Genet. 2012 Oct 7;44(11):1222-6.

3) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S.: Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2012 Mar-Apr;33(2):e9-16.

4) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, Ichimura K, Enomoto T, Kawauchi H, Masuyama K, Goto M, Suzaki H, Okamoto Y, Takenaka H. : Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. Auris Nasus Larynx. 2012 Dec;39(6):553-6. Epub 2012 Mar 7.

2 . 学会発表

1) Susuki D, Tanaka Y, Ito Y, Yamada T, Nomi N, Kodama S, Suzuki M, Tsukidate T, Haruna S, Fujieda S. Proteomics analysis of nasal polyps in aspirin intolerant asthma (AIA) and chronic rhinosinusitis (CRS). The 14th Japan-Korea Joint Meeting of

Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, April, 13 , 2012, Kyoto.

2) Fujieda S. Susuki D, Tanaka Y, Tsukidate T, Haruna S, Yamada T. Proteomics analysis of nasal polyps from patients with aspirin intolerant asthma (AIA). Collegium oto-rhino-laryngologicum micitiae sacrum. August 27,2012, Roma.

3) 鈴木 弟 : アスピリン不耐症患者と慢性副鼻腔炎患者における鼻茸の相違・網羅的蛋白解析による検討・第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会 シンポジウム 千葉市 2012 . 9.28 . 千葉

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

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

アスピリン喘息合併副鼻腔炎における IL-22 の発現と NSAIDs による制御機構

研究分担者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者 春名威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
野山和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨:

NSAIDs 過敏症における Th22 の役割については不明な点が多い。今回我々は代表的な Th22 型サイトカインである IL-22 に注目し、NSAIDs 過敏気道疾患である鼻茸粘膜における IL-22 の発現と、鼻茸細胞による IL-22 産生の NSAIDs による調節作用について検討した。鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも IL-22 の発現を認めた。IL-22 は主に粘膜下の浸潤細胞に発現していた。NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸と NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸はいずれも非喘息患者由来鼻茸に比べ IL-22mRNA 発現量が有意に亢進した。NSAIDs 過敏の有無では有意な差を認めなかった。また DNPCs はエンテロトキシン刺激に対して濃度および時間依存的に有意な IL-22 産生を示した。さらにこの産生は NSAIDs 添加により有意に抑制された。以上の結果より、NSAIDs 過敏気道疾患の病態に IL-22 が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、Th1/Th2/Treg/Th17 に続く新しいリンパ球サブセットとして Th22 が同定された。Th22 は多彩な作用を有するが、気道や皮膚あるいは消化管の慢性炎症や組織修復に関与する可能性が示唆されている。しかしながら、NSAIDs 過敏症における Th22 の役割については不明な点が多い。今回我々は代表的な Th22 型サイトカインである IL-22 に注目し、NSAIDs 過敏気道疾患である鼻茸粘膜における IL-22 の発現と、鼻茸細胞による IL-22 産生の NSAIDs による調節作用について検討した。

B. 研究方法

内視鏡下副鼻腔手術の際に、NSAIDs 過敏喘息患者および NSAIDs 耐性喘息患者、および非喘息患者から鼻茸を採取した。コントロールとして、副鼻腔炎患者および非副鼻腔炎患者より鉤状突起(非鼻茸組織)を採取した。免疫

染色にてこれらの粘膜組織における IL-22 の発現を観察した。また鼻茸および鉤状突起粘膜より mRNA を抽出した。IL-22mRNA 量をリアルタイム PCR にて定量化し、各副鼻腔炎フェノタイプでの IL-22mRNA 発現量を比較した。鼻茸分離細胞(DNPCs)を樹立し、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B(SEB)刺激による IL-22 産生の有無と、IL-22 産生に対する NSAIDs の制御作用を検討した。

(倫理面への配慮)

副鼻腔炎患者からの検体(鼻茸粘膜)採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け(課題名:慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372)、承認されている。

C . 研究結果

鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも IL-22 の発現を認めた。IL-22 は主に粘膜下の浸潤細胞に発現していた。IL-22mRNA の発現量は、鉤状突起粘膜の間では炎症の有無で有意な差を認めなかったが、鼻茸では非副鼻腔炎患者由来の鉤状突起に比較して有意に亢進した。さらに 3 群間で鼻茸での IL-22mRNA 量を比較すると、NSAID s 過敏喘息患者由来鼻茸と NSAID s 耐性喘息患者由来鼻茸はいずれも非喘息患者由来鼻茸に比べ IL-22mRNA 発現量が有意に亢進した。NSAID s 過敏の有無では有意な差を認めなかった。また DNPC s はエンテロトキシン刺激に対して濃度および時間依存的に有意な IL-22 産生を示した。さらにこの産生は NSAID s 添加により有意に抑制された。

D . 考察

今回の結果では、IL-22 の発現が特に喘息患者由来鼻茸で亢進していることが示された。喘息患者では血清中 IL-22 濃度が高値を示すことが報告されており (Besnard AG, et al. AJRCCM 2011)、局所粘膜においても同様の結果が得られた。一方、喘息患者の中では NSAID s 過敏の有無での IL-22mRNA 発現量に有意な差を認めなかった。IL-22 は気道炎症に抑制的に関与する可能性がいくつか報告されている。例えば、マウス喘息モデルにおいては、IL-22 の遺伝子導入は好酸球性炎症に抑制的に働き、この作用には IL-10 が関与する (Nakagome K, et al. J Immunol 2011)。今回の結果からは、喘息合併患者由来鼻茸では、NSAID s 過敏の有無に関わらず IL-22 が Negative Regulator として作用している可能性が考えられる。鼻茸細胞は SEB 刺激に対して有意な IL-22 産生を示すことから、IL-22 の産生誘導因子として微生物への曝露が疑われた。興味深いことに、IL-22 産生は NSAIDs

の添加により有意に抑制された。このことは、NSAID s 過敏の発現メカニズムのひとつとして IL-22 の産生抑制作用がある可能性が考えられた。

E . 結論

NSAID s 過敏気道疾患の病態に IL-22 が関与する可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergology International* 61; 295-304, 2012.

2) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. COX/PGE₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.

3) Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M. Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope* 122: 2169-2174, 2012.

- 4) Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K. Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology* 160: 275-286, 2012.
- 5) Higaki T, Okano M, Makihara S, Fujiwara T, Haruna T, Noda Y, Kariya S, Nishizaki K. Early interventional treatment with intranasal corticosteroids is superior to post-onset treatment in pollinosis. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 109: 458-464, 2012.
- 6) Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K. Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media. *Laryngoscope* 2012 (doi: 10.1002/lary.23795).
- 7) 岡野光博. 代替医療として有効なものに何かがあるか? *JOHNS* 28: 85-88, 2012.
- 8) 岡野光博. ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫* 19; 28-35, 2012.
- 9) 岡野光博. こどものアレルギー性鼻炎. *耳鼻咽喉・頭頸部外科* 84: 23-28, 2012.
- 10) 岡野光博. Q29.アレルギー性鼻炎の診断. *小児科学レクチャー* 2: 643-649, 2012.
- 11) 岡野光博. 抗 PGD₂・TXA₂ 薬. *アレルギーの臨床* 32: 319-324, 2012.
- 12) 岡野光博. アレルギー性鼻炎. *日本胸部臨床* 71: S112-8, 2012.
- 13) 岡野光博. 序～真菌とアレルギー・炎症～. *アレルギー・免疫* 19; 1041-1042, 2012.
- 14) 岡野光博. 慢性副鼻腔炎における真菌の関与. *アレルギー・免疫* 19; 1080-1087, 2012.
- 15) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における治療の問題点. *アレルギー・免疫* 19: 1693-1700, 2012.
- 16) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 58: 689-696, 2012
- 17) 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. *日医雑誌* 141: 2191-2194, 2013.
- 18) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け. *アレルギーの臨床* 33: 37-41, 2013
- 19) 岡野光博. 鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性. *医薬ジャーナル* 49: 75-82, 2013.
2. 学会発表
- 1) 岡野光博. スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012 年 (シンポジウム).
- 2) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における鼻噴霧用ステロイド薬の位置づけ-早期介入の意義-. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪. 2012 年.

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

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

好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカー (Nitric oxide) の有用性

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 中山 次久 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
相良 博典 獨協医科大学呼吸器内科 教授

研究要旨:

好酸球性副鼻腔炎は内視鏡下鼻内副鼻腔手術後に再燃を来やしやすく、非好酸球性副鼻腔炎と異なった術後管理の必要性がある。現在、術後評価には自覚症状、鼻内視鏡所見、CT 検査が中心であるが、他覚的定量化できるものはサッカリンテストのみである。最近、気管支喘息においては、oralFeNO が好酸球性炎症の指標になるとされ、病態の活動性の評価および薬物療法の適応の目安に汎用されている。NO は副鼻腔においても多く発生していることは知られており、術後、副鼻腔が単洞化された状態での nasalFeNO が好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカーとなるかを検討した。慢性副鼻腔炎 3 例の術後に好酸球性副鼻腔炎(ES)と非好酸球性副鼻腔炎(nonES)とに対比して比較した。術後経過良好時には nasalFeNO は ES のほうが有意に nonES に比べ高い値を示した。術後経過不良時には nonES では変化は少なかったが、ES の nasalFeNO と oralFeNO はともに上昇した。したがって、FeNO は ES の術後における副鼻腔呼吸粘膜機能を評価できると考えられた。

A . 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の術後臨床評価は自覚症状、鼻内内視鏡所見と CT が中心で、薬物治療の選択がなされている。しかしながら、粘膜線毛機能障害に対してサッカリンテストなどの呼吸粘膜改善機能で評価することが重要であるが簡便さに欠ける。最近では喘息病態の指標として NO の測定がルーチン化している。FeNO (呼気 NO) は、好酸球性気道炎症を反映する指標の一つであり、未治療の喘息では上昇することが多く、吸入ステロイド薬により低下する (Barnes PJ, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest 2010; 138:682-92. Ichinose, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. Am J Respir Crit Med 2000;162-701-6. Smith AD, et al. use of exhaled nitric oxide measurement to guide

treatment in chronic asthma. N Engl J Med 2005;352:2163-73.). 以前より副鼻腔粘膜から多量の NO が産生され、粘液線毛機能と関連すると報告され (Lundberg,1996) 好酸球炎症状態では高値を示すことが予期される (Noda N, Takeno S, Fukuiri T, Hirakawa K. Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxidate in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study. Am J Rhinol Allergy 26:255-259,2012.). また、最近ではポータブルな NO 測定装置が市販され、臨床で頻回の使用が可能になっている。そこで、好酸球性副鼻腔炎の手術後に副鼻腔単洞化することで副鼻腔から多量の NO が鼻腔に放出されると予想される。術後における oral FeNO と nasal FeNO を測定し、その正常値の規定と薬物療法の選択の指標になるかを検討した。

B . 研究方法

携帯型 NO 測定器 (Nobreath, Bedfont 社) を用いて oral FeNO (呼気流速 50ml/秒) と nasal FeNO を口の閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。

同時に血中および組織中好酸球数と血中総 IgE、内視鏡所見と CT 画像と比較した。術後に数回測定し、正常値以下になる場合にはステロイドを減量あるいは中止できるかもを評価した。

術後に数回測定し、正常値以下になる場合にはステロイドを減量あるいは中止できるかもを評価した。

対象は内視鏡下副鼻腔手術を施行した慢性副鼻腔炎 35 例 (男性 22 例、女性 13 例) とした。喘息合併例は 12 例であった。また正常例としてアレルギー性鼻炎を合併しなく、副鼻腔炎のない内視鏡下垂体手術例 7 例を用いた。

(倫理面への配慮)

- 1 . 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
- 2 . 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。

測定は非侵襲性であり、患者の負担は少ない。

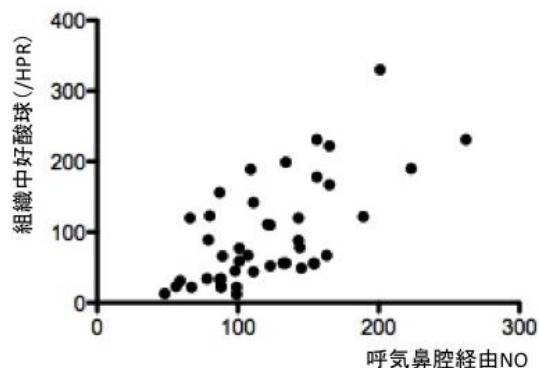
研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。

協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

C . 研究結果

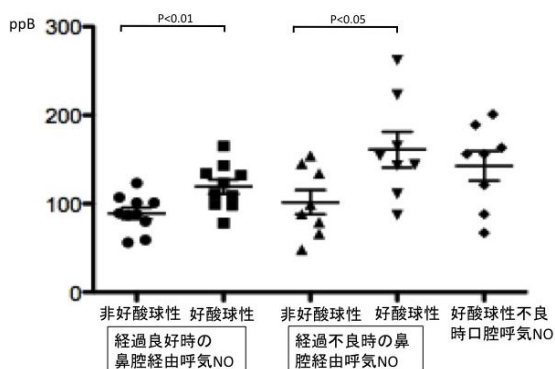
下垂体手術後の oral FeNO と nasal FeNO は前者が平均 31.5ppm で後者は平均 50.5ppB であった。

慢性副鼻腔炎術後の nasal FeNO 値は組織好酸球と正の相関を示した。



非好酸球性慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎の経過良好での nasal FeNO は有意に好酸球性が高かった。

また、術後経過不良時では両者に有意差が認められ、好酸球性副鼻腔炎の良好例と不良例の間には有意差はないが増加する傾向が認められた。



D . 考察

下垂体手術後の oral FeNO と nasal FeNO は前者が平均 31.5ppm で後者は平均 50.5ppB であった。現在、oral FeNO はカットオフ値 37ppB とされ、それ以上では喘息と診断することが可能になっている (Matsunaga K, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. Allergol Int 59:363-7,2010.)。しかしながら、個体間で測定値のばらつきもあり注意が必要とされる (Petsky HI, et al. A

systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax 67:199-208,2010.)。一方、nasal FeNO は oral FeNO より高い値を示したが、従来から副鼻腔手術に閉鎖されていた副鼻腔からの NO 値を計測した結果と考えられる。

経過良好時の非好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO の中央値は約 100ppB であり、oralFeNO 値が 50ppB であり、非好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO 値は 100ppB 前後であると予想された。経過良好時の好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO は、非好酸球性副鼻腔炎に比べ有意に高い値を示し、内視鏡所見や CT で良好でも両者の粘膜機能に差異のあることが示唆された。また全体の手術の NO と手術で採取した組織中の好酸球数とも有意な相関があり、iNOS も副鼻腔粘膜で発現していることを考えると副鼻腔の好酸球炎症を反映していると考えられた。

術後経過不良時、好酸球性副鼻腔炎の nasal FeNO は増加する傾向が認められ、同時に好酸球数も増加するので NO の増加は経過不良の指標になると考えられた。しかし、同時に oralFeNO も増加しているので、増加した nasalFeNO が下気道 NO の影響を受けている可能性はあり注意が必要であると考えられた。好酸球性副鼻腔炎術後は、感冒を契機に再燃することが指摘され、その改善には経口ステロイド薬が著効する。しかし、副作用があるので、何時減量あるいは中止するのは、内視鏡所見や CT での評価しかなく、簡便な客観的評価法が望まれていた。FeNO は非侵襲性であり、最近ではポータブルな機器のため、頻回に計測できる。したがって、今回の結果から FeNO を指標して、経口ステロイド薬を減量あるいは中止の良き指標となると考えられた。今後は長期的に FeNO を測定し、術後の指標として確立できるかどうかを検証していきたい。

E . 結論

慢性副鼻腔炎術後の評価に鼻内内視鏡所見、CT とともに oral と nasalFeNO から副鼻腔呼吸粘膜機能を評価できると考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 春名眞一.慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.耳鼻臨床 105:899-909,2012.

Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H.Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps.ANLS39: 583-587,2012.

2 . 学会発表

1) Haruna S. Revision surgery treatment of Eosinophilic sinusitis.5th World Congress for endoscopic surgery of the brain,skull base & spine combined the first global update on FESS, the sunuses & the nose,2012.3 Vienna.

2) Haruna S. Clinical evidence for macrolide therapy in chronic sinusitis and SOM.APAC, 2012.4.Seoul.

3) Haruna S.Workshop:Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis.31th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, 24th Congress of the European Rhinologic Society.2012.6.Toulouse.

4) 春名眞一.好酸球性副鼻腔炎のマネージメント.第55回北海道耳鼻咽喉科懇話会.2012.6.旭川.

5) 春名眞一.慢性副鼻腔炎と下気道疾患との関連.第13回 Tochigi Airway Conference.2012.10.宇都宮.

6) 春名眞一.小児副鼻腔炎の診断のポイント.Allergic rhinitis forum.2012.11.横浜.

7) 春名眞一.好酸球性副鼻腔炎の up to date.第18回石川県鼻アレルギー研究会.2013.1.金沢.

8) 中山次久,春名眞一,他.慢性副鼻腔炎における鼻呼気NO濃度測定の意義.第32回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会,2013,2.倉敷.

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

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

鼻茸は NSAIDs 過敏性の発現に関与している

研究代表者 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
石 井 豊 太 国立病院機構相模原病院耳鼻咽喉科 医長
秋 山 一 男 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:

背景: アスピリン喘息(AIA)の最も特徴的病態として、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎(以下鼻茸)がある。すでにわれわれは、鼻茸の手術により、生体内のシステニルロイコトリエン(Cys-LTs)産生の指標である尿中LTE4(U-LTE4)が有意に減少することを見出した(JACI 2004, AI 2008 など)。

目的: 内視鏡下副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、を全て前向きに検討した。

結果: AIA 14例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が全例で著明に抑制されることを確認した(平均1秒量最大低下が25%~6%)(図中)。さらにU-LTE4の上昇も著しく抑制された($p < 0.01$)(図下)。典型例の経過を図上に示した。すなわち、鼻茸Op後に、基礎値の尿中ロイコトリエン値が著明に低下し、アスピリン感受性とアスピリン誘発肺機能低下が観察された。

考察・結論: 安定期のAIAにおいて、鼻茸手術により、U-LTE4基礎値は著明に減少し、鼻茸はCys-LTsの重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、アスピリン感受性も顕著に抑制された。この成績から、鼻茸から産生されたCys-LTsが、AIAのCys-LTs過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息(AIA)の最も特徴的病態として、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎(以下鼻茸)がある。すでにわれわれは、鼻茸の手術により、生体内のシステニルロイコトリエン(Cys-LTs)産生の指標である尿中LTE4(U-LTE4)が有意に減少することを見出した(JACI 2004, AI 2008 など)。

その結果をふまえ、今回は、内視鏡下副鼻腔手術が、アスピリン感受性に影響を与えるか否か、以上の3つの研究内容を全て前向きに検討した。

B. 研究方法

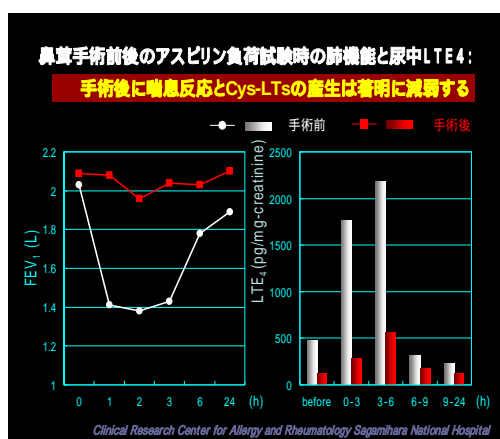
内視鏡下副鼻腔手術をした安定期のAIA116例において、手術直前と2週間後にアスピリン感受性と負荷時のU-LTE4産生亢進を検査し、その変化について内科的治療内容を変えずに前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

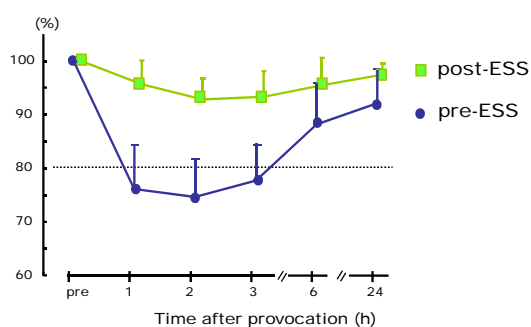
・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努めた。
・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得た。また検体は通常の手術で得られる検体であり、新たに採取や処理はしない。

C. 研究結果

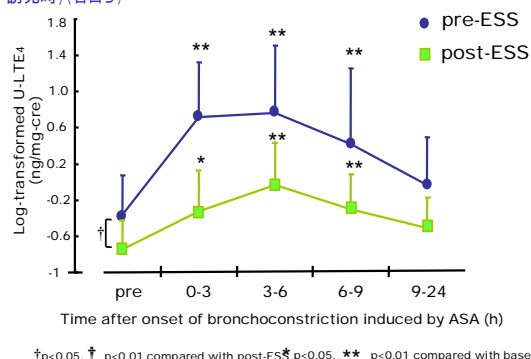
AIA 14例の鼻茸手術後において、アスピリン負荷時の肺機能低下が全例で著明に抑制されることを確認した(平均1秒量最大低下が25% 6%)(図中)。さらにU-LTE4の上昇も著しく抑制された($p < 0.01$)(図下)。典型例の経過を図上に示した。すなわち、鼻茸Op後に、基礎値の尿中ロイコトリエン値が著明に低下し、アスピリン感受性とアスピリン誘発肺機能低下が観察された。



Time-course of fall in FEV₁ after iv administration of threshold dose of L-ASA
Taniguchi M et al. unpublished data



鼻茸手術により、AIAのU-LTE4は著明に低下する(安定期とNSAIDs誘発時)(谷口ら)



D. 考察

安定期の AIA において、鼻茸手術により、U-LTE4 基礎値は著明に減少し、鼻茸は Cys-LTs の重要な産生源であることが証明された。また鼻茸の手術により、アスピリン感受性も顕著に抑制された。この成績から、鼻茸から産生された Cys-LTs が、AIA の Cys-LTs 過剰産生に関与するだけでなく、アスピリン感受性をも調整している可能性が示唆された。この事実はアスピリン喘息の病態の本質は鼻茸に有ることを示している。

E. 結論

アスピリン喘息の鼻茸手術により、アスピリン感受性、ロイコトリエン産生ともに著明に減少した。今後、さらなる詳細な研究が必要である。

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

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

NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者における凝固系異常の解析

研究分担者 相原道子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授
研究協力者 松倉節子 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
小森絢子 横浜市立大学医学部皮膚科 診療医

研究要旨:

慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹と血液凝固系異常の関係を明らかにすることを目的とした。慢性蕁麻疹患者の末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE 値に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 α -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。対象となった患者は 37 例であり、すべての患者が凝固系検査のいずれか、または複数が異常値を示した。特に皮疹が重篤なものは異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗ヒスタミン薬による治療により、症状の改善とともにそれらの値は正常化するものが多かったが、抗ヒスタミン薬無効例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常としては他の蕁麻疹より症状の割に FDP と d-ダイマーの異常が著しい傾向があり、治療によっても正常化しなかった。さらに NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷試験において蕁麻疹や血管性浮腫の症状誘発時の PT, PTT の延長をみたところ、半数に延長がみられた。

A. 研究目的

慢性蕁麻疹患者では血液凝固線溶系の異常がみられるとする報告があり、それらの患者ではヘパリンが抗ヒスタミン薬による治療に難治な患者に有用である可能性が示唆されている。しかし、その変動の程度は患者によって異なり、蕁麻疹の臨床型による違いも明らかにされていない。昨年度に引き続き、慢性蕁麻疹患者のうち、NSAIDs 不耐症による蕁麻疹を有する患者とその他の蕁麻疹患者の血液凝固系の異常の比較検討を行い、NSAIDs 不耐症患者における血液凝固系異常が蕁麻疹の慢性化・難治化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。また、NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷試験において症状誘発時の凝固系の変動をみた。

B. 研究方法

対象:平成 23 年 4 月から 24 年 11 月に横浜市大附属病院および市民層合医療センターの 2 病院を受診した慢性蕁麻疹患者で、凝固系に影響を及ぼすような薬剤を投与されていない症例とした。また、平成 23 年 4 月から 25 年 1 月に横浜市大附属病院に入院し、アスピリン負荷試験を行なった NSAIDs 不耐症患者とした。
検討項目:慢性蕁麻疹の治療前と治療後の血液凝固系の変動をみた。具体的には蕁麻疹の皮疹およびかゆみの程度を観察するとともに、末梢血好酸球数、血小板数、血清 IgE に加えて、FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 α -トロンボグロブリンを測定し、その治療経過における変動をみた。結果は NSAID 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。結果は NSAIDs 不耐症による蕁麻疹患者とそれ以外の蕁麻疹患者で比較検討した。さらに、NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷

による誘発試験において、症状誘発時の凝固系 (PT,PTT) の変動をみた。

(倫理面への配慮)

本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認(承認番号 B110512028)を得て行ない、所定の説明書と同意書を用いて同意を得た上で行なった。

C . 研究結果

患者は 47 例であり、そのうち経過の追えたものは 37 例(19 歳～76 歳、男性 9 例、女性 28 例)であった。それらの患者の蕁麻疹の分類は、NSAIDs 不耐症に合併する蕁麻疹 7 例、その他 30 例であり、その他の蕁麻疹は特発性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、機械的蕁麻疹であった。経過中に免疫抑制薬やステロイド薬の全身投与を受けたものはなかった。それぞれの値は FDP ; 0.4～284 μ g/ml、D-ダイマー ; 0.5 以下～124 μ g/ml 以上、血小板第 4 因子は 6～30.9 ng/ml、 β -トロンボグロブリンは 23～85.8 ng/ml であった。異常値を示した症例は、FDP は 31 例、D-ダイマーは 21 例、血小板第 4 因子は 11 例、 β -トロンボグロブリンは 16 例であった。対象となった患者のすべてが FDP、D-ダイマー、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリンのいずれか、または複数が異常値を示した。特に皮疹が重篤なものや急性増悪時は異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。抗ヒスタミン薬による治療により、それらの値は症状の改善とともに正常化するものが多かったが、抗ヒスタミン薬が有効でない 8 症例の多くは、凝固系異常の改善がみられなかった。NSAIDs 不耐症に特徴的な検査異常は症例がまだ少ないため明らかではなかったが、他の蕁麻疹より症状の割に FDP と d-ダイマーの異常が著しい傾向があり、治療によっても正常化しなかった。また、NSAIDs 不耐症患者のアスピリン負荷に

による誘発試験において、症状が誘発された 4 名の誘発時の凝固系 (PT,PTT) の変動をみたところ、PT は 1 例、 PTT は 2 例に延長がみられた。

D . 考察

2006 年に慢性蕁麻疹と血液凝固系の関係が着目されるようになり、研究が進められるようになった。蕁麻疹は活性化された肥満細胞から分泌されるヒスタミンが組織に作用して膨疹を形成するものである。肥満細胞は細胞表面の IgE 抗体を介して活性化されるほか、好酸球由来の Major basic protein(MBP)の作用によっても活性化されることが分かった。さらに肥満細胞は好酸球が産生する組織因子 (Tissue Factor)から始まる外因系により駆動されたトロンピンによっても活性化されることが明らかになった。

しかし、慢性蕁麻疹患者において血液凝固線溶系の異常はみられるとする報告と正常人と有意な差がないとする報告とがある。その違いの原因のひとつは、対象となった患者の慢性蕁麻疹の原因の違いによると思われる。そこで、本研究では、慢性蕁麻疹患者の血漿中の凝固マーカーを測定し、NSAIDs 不耐症に伴う蕁麻疹における血液凝固能異常を他の機序による慢性蕁麻疹患者と比較した。マーカーとしては凝固系カスケードでトロンビンの下流に位置する DFP およびその分解産物である D-ダイマーを測定した。さらに、血小板の活性化をみるために CXC ケモカインである血小板第 4 因子および β -トロンボグロブリンを測定した。これらは血小板特異的蛋白質で血小板の活性化とともに血漿中に放出されることから、血小板活性化マーカーになる。これらのケモカインは圧蕁麻疹で上昇するという報告や、特発性蕁麻疹やアレルギー性鼻炎では変動がないとする報告がわずかにみられるが、慢性蕁麻疹ではほとんど検討されていない。今回の結果では、対

象者全員に何らかの凝固系マーカーの検査異常がみられたことから、多くの慢性蕁麻疹では凝固系の異常が病態に關与すると考えられた。

NSAIDs 不耐症においては、アスピリン喘息の発作時に線溶系の異常がみられるとする報告が過去にわずかにみられるのみであり、NSAIDs により誘発された蕁麻疹においては凝固系の変化についてこれまでに検討されていない。今回、NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹では凝固系異常の程度が他の慢性蕁麻疹に比べて著しい傾向がみられたことおよび誘発試験における PT, PTT の異常から、NSAIDs がより難治な蕁麻疹を生じる原因の一つである可能性が考えられた。

E . 結論

NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹の病態には血液凝固系の異常が關与している可能性が示唆された。今後 NSAIDs による症状誘発試験の際にそれらの変動の有無をより詳細に確認することにより、NSAIDs 不耐症と凝固系異常との関係を明らかにすることが重要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 松倉節子, 池澤善郎, 相原道子: 経皮感作と NSAIDs の影響、J Environ Dermatol Cutan Allergol, 7:21-26, 2013.

2) 渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 前田修子, 山根裕美子, 池澤善郎, 相原道子: 過去 6 年間における薬疹患者の統計的観察 - 横浜市立大学附属病院受診

例について - . 日皮会誌, 122:2495-2504, 2012.

3) 長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎: アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシン 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 6:14-21, 2012 .

2 . 学会発表

1) 松倉節子, 相原道子, 池澤善郎: シンポジウム 3 食物アレルギー-up to date 食物アレルギー: 経皮感作と NSAIDs の影響について. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012, 7, 15.

2) 相原道子: シンポジウム 薬剤アレルギー-その実態と対策 最近の薬疹とその対策. 第 43 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 東京, 2012, 6, 15.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子.	アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs過敏 喘息)	足立 満 他	アレルギー・リ ウマチ膠原病診 療 最新ガイド ライン 第1版.	総合医学社	東京	2012	24-30
岡野光博.	副鼻腔CTにて高吸 収域を認める例.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	49-52
岡野光博.	咽喉頭違和感、口唇 浮腫.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	123-124
岡野光博.	嗅覚障害を訴える 喘息例.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	37-40
岡野光博.	難治性副鼻腔炎.	市村恵一	Q&A耳鼻科診 療のピットフォ ール	金芳堂	京都	2012	53-54

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K.	Aspirin - Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites.	Allergol Int.	61(3)	393-403	2012
Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K.	Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women.	Clinical & Experimental Allergy.	42(5)	738-46	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男.	【気管支喘息に合併する病態】 鼻茸・アスピリン喘息.	喘息	(0914-7683) 25(1)	45-53	2012
三井千尋, 山口裕礼, 東憲孝, 三田晴久, 谷口正実.	【難治性喘息研究の新展開】 アスピリン喘息 病態解明と治療 戦略.	呼吸器内科	(1884-2887) 21(1)	24-30	2012
福富友馬, 谷口正実, 秋山一男.	【難治性喘息研究の新展開】喘息 亜型とのかかわりからみた難治性 喘息 国内外大規模臨床研究から の知見.	呼吸器内科	(1884-2887) 21(1):	61-68	2012
谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男.	NSAIDs不耐症の病態、診断 治療.	呼吸	(0286-9314) 31(3)	209-218	2012
谷口正実, 福富友馬.	高齢者の重症喘息の特徴と悪化 要因.	日本医事新報	(0385-9215) 4595	52-53	2012
谷口正実.	専門医のためのアレルギー学講座 XII. アレルギー診療とチーム医 療 1.アレルギー疾患対策と医療 連携.	アレルギー (平24)	61(7)	913-918	2012
谷口正実.	アスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘 息) - プライマリケアでの診断・ 初期対応.	日本医事新報	第4611号	77-81	2012
谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男.	特集 特異的なアレルギーの 発症機序:最近の知見 アスピリン 喘息の発症機序 - 最近の知見 から.	臨床免疫・ アレルギー科	56(6)	621-629	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chengcan Yao, Takako Hirata, Kitipong Soontrapa, Xiaojun Ma, Hiroshi Takemori, Shuh Narumiya.	Prostaglandin E ₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signaling by cAMP and PI3-Kinase.	Nature Communications	In press		2013
Tomohiro Aoki, Shuh Narumiya.	Prostaglandins and chronic inflammation.	Trends Pharmacol Sci	33(6)	304-311	2012
Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, Kase M, Jo T, Takizawa H, Kohyama T, Nagase T.	Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial–mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells.	Biochem Biophys Res Commun	428	451-457	2012
Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, Nagase T.	Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	7	259-269	2012
Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, Abe K, Horiguchi K, Nagase T, Yamashita N.	Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling.	Exp Mol Pathol	93	18-25	2012
Kawakami M, Narumoto O, Matsuo Y, Horiguchi K, Horiguchi S, Yamashita N, Sakaguchi M, Lipp M, Nagase T, Yamashita N.	The role of CCR7 in allergic airway inflammation induced by house dust mite exposure.	Cell Immunol	275	24-32	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
春名眞一.	慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.	耳鼻臨床	105	809-909	2012
Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H.	Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps.	ANL	39	583-587	2012
松倉節子, 池澤善郎, 相原道子.	経皮感作とNSAIDsの影響.	J Environ Dermatol Cutan Allergol	7	21-26	2013
渡邊裕子, 佐野沙織, 村田奈緒子, 長島真由美, 白田阿美子, 前田修子, 山根裕美子, 池澤善郎, 相原道子.	過去 6 年間に於ける薬疹患者の統計的観察 - 横浜市立大学附属病院受診例について - .	日皮会誌	122	2495-2504	2012
長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子, 池澤善郎.	アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシン 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討.	J Environ Dermatol Cutan Allergol	6	14-21	2012
Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K.	Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial.	Allergology International	61	295-304	2012
Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K.	COX/PGE ₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps.	Clinical and Experimental Allergy	42	1417-1226	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M.	Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis.	Laryngoscope	122	2169-2174	2012
Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K.	Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.	International Archives of Allergy and Immunology	160	275-286	2012
Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K.	Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media.	Laryngoscope		doi: 10.1002/lary.2 3795	2013
岡野光博.	代替医療として有効なものに何かあるか？	JOHNS	28	85-88	2012
岡野光博.	ヒノキ花粉症についての知見.	アレルギー・免疫	19	28-35	2012
岡野光博.	こどものアレルギー性鼻炎.	耳鼻咽喉・頭頸部外科	84	23-28	2012
岡野光博.	Q29.アレルギー性鼻炎の診断.	小児科学 レクチャー	2	643-649	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡野光博.	抗PGD2・TXA2薬.	アレルギーの臨床	32	319-324	2012
岡野光博.	アレルギー性鼻炎.	日本胸部臨床	71	112-118	2012
岡野光博.	序～真菌とアレルギー・炎症～.	アレルギー・免疫	19	1041-1042	2012
岡野光博.	慢性副鼻腔炎における真菌の関与.	アレルギー・免疫	19	1080-1087	2012
岡野光博.	アレルギー性鼻炎における治験の問題点.	アレルギー・免疫	19	1693-1700	2012
岡野光博.	スギ・ヒノキ花粉症に対する免疫療法.	臨床免疫・アレルギー科	58	689-696	2012
岡野光博.	好酸球性副鼻腔炎の病態と治療.	日医雑誌	141	2191-2194	2013
岡野光博.	鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置付け.	アレルギーの臨床	33	37-41	2013
岡野光博.	鼻噴霧用ステロイド薬の初期治療としての可能性.	医薬ジャーナル	49	75-82	2013