

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 免疫アレルギー研究分野))

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23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成 26 (2014) 年 3 月

目次

総合研究報告書

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. NSAIDs 不耐症に関する初めての正確かつ大規模な疫学調査研究：
一般日本人における頻度とそのリスク因子
大発作入院における頻度
喘息難治化因子としての意義

谷口正実 19

2. アスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成

磯谷澄都 23

3. NSAIDs 過敏喘息の、難治化機序研究と、フェノタイプの提唱

谷口正実 31

4. NSAIDs 過敏喘息の新規診断方法の開発：
新規静注負荷試験、尿や血液検体を用いた in vitro 診断法の
試み

谷口正実 35

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 39

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 45

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 51

8. NSAIDs 過敏喘息の病態における炎症性細胞の関与：
1) マスト細胞、2) 好塩基球、3) 血小板、の役割に関する研究

谷口正実 55

9. NSAIDs 過敏喘息の病態におけるエイコサノイド不均衡: 1) CysLT 過剰産生病態の意義 2) LTB4 産生亢進、 3) 抗炎症性エイコサノイド産生低下 (PGE2 とリポキシン) 4) 自然 COX2 誘導 [喫煙] の影響、に関する研究	谷口正実	61
10. 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次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析(RNA-Seq)による解析	藤枝重治	65
11. NSAIDs 過敏副鼻腔炎の難治化メカニズムに関する研究	岡野光博	73
12. 好酸球性副鼻腔炎での呼気 NO の評価と IgE 抗体の関与について	春名真一	77
13. 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
14. NSAIDs 不耐症に関するガイドライン作成(国際刊行物)と情報発信(HP)	谷口正実	87
-1. 研究成果の刊行に関する一覧表 平成 23 年度		91
-2. 研究成果の刊行に関する一覧表 平成 24 年度		99
-3. 研究成果の刊行に関する一覧表 平成 25 年度		105

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 免疫アレルギー研究分野))
総合研究報告書

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 特任教授
	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
	玉利真由美	理化学研究所 統合生命医科学研究センター 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー
	藤枝重治	福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授
	春名眞一	獨協医大耳鼻咽喉・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、多くの新知見を得た。また HP や国際刊行物（英文教科書、GL）で情報発信できた。

- 1) 大規模かつ正確な疫学調査：日本人における NSAIDs 不耐症の有症率、危険因子（谷口）、大発作入院における AIA 頻度（谷口）(AI 2013)、AIA における難治化しやすい臨床背景因子（CEA 2012 Fukutomi サブ解析）(谷口)
 - 2) 臨床像の国際比較、負荷試験の検証と改良（磯谷）
 - 3) AIA の難治化機序と AIA フェノタイプ解析（谷口）(投稿中)
 - 4) AIA 診断方法の新規開発：静注負荷試験の有用性（谷口）と血液や尿検体での新規診断法開発（CEA2012 Yamaguchi サブ解析などから）(谷口)
 - 5) AIA 患者の遺伝的背景（遺伝子多型の解析）(玉利)
 - 6) AERD 類似細胞モデル（PGE₂、COX 低下）における細胞、動物モデル病態解析（成宮）
 - 7) CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析（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
 - 8) AIA における炎症性細胞の関与、特異的血小板活性化や好塩基球の関与（谷口）(投稿中)
 - 9) AIA におけるエイコサノイド不均衡とヒト COX 2 誘導（喫煙）と AIA（谷口）
 - 10) 鼻茸病態からの検討：AIA 患者の鼻茸の網羅的蛋白解析と次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析（藤枝）
 - 11) 鼻茸病態からの検討：AIA 鼻茸難治化機序、各種サイトカイン、エイコサノイド、AhR の関与（岡野）
 - 12) 鼻茸病態からの検討：好酸球性副鼻腔炎における呼気 NO と IgE の関与（春名）
 - 13) NSAIDs 不耐症皮膚型の病態解明、特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析 [相原]
 - 14) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成と HP 上の公開（谷口、全体）と NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行（Springer 社）(世界 AIA 研究グループ、谷口)
- 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) 大規模かつ正確な疫学調査：日本人における NSAIDs 不耐症の有症率、危険因子(谷口)、大発作入院における AIA 頻度(谷口)(AI 2013)、AIA における難治化しやすい臨床背景因子(CEA 2012 Fukutomi サブ解析)(谷口)
- 2) 臨床像の国際比較、負荷試験の検証と改良(磯谷)
- 3) AIA の難治化機序と AIA フェノタイプ解析(谷口)(投稿中)
- 4) AIA 診断方法の新規開発：静注負荷試験の有用性(谷口)と血液や尿検体での新規診断法開発(CEA2012 Yamaguchi サブ解析などから)(谷口)
- 5) AIA 患者の遺伝的背景(遺伝子多型の解析)(玉利)
- 6) AERD 類似細胞モデル(PGE2、COX 低下)における細胞、動物モデル病態解析(成宮)
- 7) CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析(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
- 8) AIA における炎症性細胞の関与、特異的血小板活性化や好塩基球の関与(谷口)(投稿中)
- 9) AIA におけるエイコサノイド不均衡とヒト COX 2 誘導(喫煙)と AIA(谷口)

鼻茸病態からの検討

- 10) AIA 患者の鼻茸の網羅的蛋白解析と次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析(藤枝)
- 11) AIA 鼻茸難治化機序、各種サイトカイン、エイコサノイド、AhR の関与(岡野)
- 12) 好酸球性副鼻腔炎における呼気 NO と IgE の関与(春名)
- 13) NSAIDs 不耐症皮膚型の病態解明、特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析[相原]
- 14) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成

と HP 上の公開(谷口、全体)と NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行(Springer 社)(世界 AIA 研究グループ、谷口)

B．研究方法

別紙 図参照のこと。

(倫理面への配慮)

「 . 分担研究報告書」参照のこと。

C．研究結果

別紙 図と「 . 分担研究報告書」参照のこと。

D．考察

- 1) 大規模かつ正確な疫学調査：

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)の全国実態調査とそのリスクファクター解明：NSAIDs 過敏症は 2 - 3%。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併だけでなく、最近の体重増加(6 kg 以上)が有意な因子。

大発作入院における AIA 頻度(AI 2013)：国立病院機構相模原病院に大発作で入院した患者 204 中、AIA は 35 - 64 歳で 29%、65 歳以上で 21%であった。しかし大発作全体における NSAID が誘因となったケースは 2%であり、比較的少なかったが、全国前向き調査では 9 であった。

AIA における難治化しやすい臨床背景因子(CEA 2012)：欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の共通した難治化因子と判明した。

- 2) 臨床像の国際比較、負荷試験の検証と改良：AIA の臨床像が欧米と同様であることが判明した。吸入負荷試験では偽陰性が 30%以

上存在し、また内服試験の診断基準は多彩な誘発症状ゆえにスコア化することがより客観的かつ正確な判定になると考えられた。

3) AIA の難治化機序と AIA フェノタイプ解析:好酸球性炎症(末梢血好酸球数、呼気 NO)、U-LTE4 安定期、マスト細胞炎症(9 α ,11 β -PGF₂)が難治例で有意に亢進(増加)していた。特に U-LTE4 が強い因子であった。ペリオスチンは AIA で非 AIA に比し有意に高値であった。これらを標的とした難治化機序解明や治療が今後は重要である。また AIA は 3 病型のフェノタイプに分けることが可能であり、この分類は AIA での個別化医療に役立つと思われる。

4) AIA 診断方法の新規開発:静注負荷試験の有用性と血液や尿検体での新規診断法開発:静注試験は安全、簡便、高感度や確実性(気道外症状の同定など)ですべての負荷試験の中で最も優れていた。血液や尿検体での AIA 診断法開発:U-LTE4 単独、尿中 LTE4/LX_s、血小板活性化指標(末梢血)の 3 者では、尿中 LTE4/LX_s が最も特異度、感度ともに優れていた。簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される(CEA2012 Yamaguchi)

5) AIA 患者の遺伝的背景(遺伝子多型の解析):ゲノムワイド水準($P < 5 \times 10^{-8}$)を満たす SNP はなかったが、HLA 領域($P = 4.8 \times 10^{-6}$)、2q21($P = 1.9 \times 10^{-5}$)の 2 つの領域で強い関連を認めた。空中環境真菌であるアルテルナリアは好酸球性副鼻腔炎への関与が示唆されている。マイクロアレイにより気道上皮細胞において、アルテルナリア刺激により IL-8, CXCL3, EDN1 の発現が 1.9~2.5 倍増加することが明らかとなった。

6) AERD 類似細胞モデル(PGE₂、COX 低下)における細胞、動物モデル病態解析(成宮):PGE₂-EP₂/EP₄-cAMP 経路が転写因子 CREB/CRTC2 を介して IL-12 や IL-23 の受容体を遺伝子レベルで誘導し、これらのサイトカ

インの作用を増強していることが明らかになった。このことはこれまで独立に働くとされていたサイトカインとプロスタグランジンが密接にクロストークしていることを示したものである。これまで、アレルギー喘息はヘルパー 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、Th1 細胞と Th2 細胞は相互に抑制しあうことが知られている。本研究の結果から、アスピリンによる PGE₂ の低下は、Th1 分化誘導促進の抑制を起し、その結果、Th2 分化誘導が促進されて喘息の病態形成に関与している可能性が示唆された。

7) CysLT 系 KO マウスを用いた病態解析(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:発生物学的手法により 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。

8) AIA における炎症性細胞の関与、特異的血小板活性化や好塩基球の関与:安定期のアスピリン喘息には血小板活性化が強く特異的に関与しており、特に血小板と顆粒球、好酸球との細胞間作用により CysLT などのメディエーター過剰産生や強い炎症病態に関与していると推定された。しかし好塩基球の関与はなく、マスト細胞はアスピリン誘発時に強く活性化することが初めて明らかとなった。

9) AIA におけるエイコサノイド不均衡とヒト COX 2 誘導(喫煙)と AIA 鼻茸病態からの検討:AIA の基本重要病態として CysLT 過剰産生と抗炎症性メディエーター産生低下を見出した。またエイコサノイド不均衡が必須病態で

あることも確認した。これらの特徴的な病態にシクロオキシゲナーゼ、特に COX2 の低下が関与していると推定した。また自然界の COX2 誘導因子である喫煙が AIA 発症を抑制している可能性を発見した。これらはすべて新知見であり、AIA 病態の世界的な解明に寄与すると確信する。

10) AIA 患者の鼻茸の網羅的蛋白解析と次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析 (藤枝): 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。機能としては好酸球の遊走に関与していることが判明した。これまでのアスピリン負荷試験などリスクを伴う診断法以外の方法として、L-plastin が有用である可能性が示唆された。

一方で鼻茸中の Whole transcriptome (RNA-seq) を、次世代シーケンサー (NGS) を用いて解析し、新規トランスクリプトを同定した。その結果、アスピリン喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎群において特異的に発現量が多く、かつ有意差のあった遺伝子が 112 個同定された。NGS によって、好酸球性副鼻腔炎に関与する遺伝子を検索することができた。

11) AIA 鼻茸難治化機序、各種サイトカイン、エイコサノイド、AhR の関与 (岡野): TLR を介する微生物曝露による病態の増悪メカニズムにおける NSAIDs の関与について鼻茸細胞を用いて解析した。その結果、NSAIDs を添加した場合には、鼻茸細胞は TLR4 リガンドであるリポ多糖 (LPS) の刺激に対して有意な IL-5 および IL-13 の産生を示した。この産生は PGE2 の添加により有意に抑制された。以上より、TLR を介した微生物曝露による NSAIDs 過敏気道疾患の増悪メカニズムのひとつに、NSAIDs による COX 阻害に伴う内因性 PGE2 の合成阻害が関与する可能性が示唆された。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。その結果、IL-22 の発現は NSAIDs 過敏の有無で差を認めなかったが、エンテロトキシン刺激に対して誘導される鼻茸細胞からの IL-22 産生は NSAIDs 添加により有意に抑制されたことから、NSAIDs 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。

鼻副鼻腔粘膜における芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) の発現を観察し、NSAIDs 過敏の有無による AhR 発現の差異について、免疫染色およびリアルタイム PCR にて検討した。その結果、NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸では NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸と比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。NSAIDs 過敏の発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

12) 好酸球性副鼻腔炎における呼気 NO と IgE の関与 (春名): 好酸球性副鼻腔炎の術前および術後の病態評価のために、呼気 NO 測定を検討した。術前においては、鼻ポリープによる鼻腔閉鎖のため、重症度との相関はなかった。術後、各副鼻腔が開放された状態では、好酸球数と相関が認められ、上気道の評価に使用できる可能性が示された。

また、好酸球性副鼻腔炎での経口ステロイド薬以外の治療法を探索するために、喘息において有効性が指摘されている抗 IgE 療法の有効性について検討した。副鼻腔粘膜にも多数の IgE の存在が指摘され、抗 IgE 療法の有効性の可能性が想定された。

13) NSAIDs 不耐症皮膚型の病態解明、特に NSAIDs 蕁麻疹患者の凝固異常の解析 [相原]: NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹および急性蕁麻疹の病態には凝固線溶系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においては抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

14) NSAIDs 不耐症、診断治療の手引きの作成と HP 上の公開 (谷口、全体) と NSAIDs 不耐症に関する国際刊行物の発行 (Springer 社) (世界 AIA 研究グループ): 初めての NSAIDs 不耐症に関する国際 GL (教科書) を責任編集者として刊行予定している。NSAIDs 不耐症に関する最も詳細かつ正確な情報公開を HP 上で行っている。これらは、多くの医療現場や患者 QOL 向上に寄与していると確信する。

E . 結論

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。これらの成果は NSAIDs 不耐症の機序や病態解明に貢献すると確信する。また専門医から患者まで広く正確な HP 情報公開ができ、世界初の国際 AIA ガイドラインに関する英文書物の発行までこぎつけたことは大きな成果と考える。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

< 国内 >

主なもの

- 1) 谷口正実: アスピリン喘息. 今日の診療サポート 第 2 版. エルゼビア(東京), 2013. (印刷中)
- 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)
- 3) 谷口正実: アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). 谷口正実(監修), 医療情報科学研究所 (編集) チーム医療を担う医療人共通のテキ

スト病気がみえる Vol.4 呼吸器 第 2 版, pp164, 2013.

4) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特集 気管支喘息の研究 アップデート . アスピリン喘息の病態, 機序 - 最近の知見から. アレルギー・免疫 Vol.20, No.7, 56-66, 2013.

5) 谷口正実, 石井豊太: 特集 unified airway からみた鼻副鼻腔病変. 気道疾患と鼻副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変. JOHNS Vol. 29 No.5, 867-870. 2013.

6) 谷口正実: 特集 気管支喘息: 診断と治療の進歩 トピックス . 喘息の亜型・特殊型・依存症 4 .アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 日本内科学会誌 第 102 巻 第 6 号, 平成 25 年 6 月 10 日, 1426-1432. 2013.

7) 谷口正実, 三井千尋, 林浩昭, 伊藤潤, 南崇史, 渡井健太郎, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 秋山一男: 講座 ピットフォール アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). 呼吸, 32(9), 848-855, 2013.

8) 谷口正実: 特集 = アレルギーをめぐる課題 気管支喘息 ~ 抗 IgE 抗体療法のポイント. MEDICAMENT NEWS, 第 2137 号, 1-5, 2013.

9) 谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森晶夫, 秋山一男: 【重症喘息の背景因子と治療戦略】 重症喘息の背景因子. 臨床免疫・アレルギー科. 59(3). 338-345. 2013.

10) 福富友馬, 谷口正実: 【難治性気管支喘息

の最前線】難治性喘息の概念・定義・疫学. 呼吸器内科. 23(2): 123-129, 2013.

11) 東憲孝, 福富友馬, 山口裕礼, 三田晴久, 谷口正実: 【成人気管支喘息の難治化要因とその対策】NSAIDs 過敏喘息は、なぜ重症・難治性喘息なのか?. アレルギー・免疫. 20(4): 538-545, 2013.

12) 谷口正実: 【気管支喘息: 診断と治療の進歩】喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息). 日本内科学会雑誌. 102(6): 1426-1432, 2013.

13) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 【気管支喘息の研究 アップデート】アスピリン喘息の病態、機序 最近の知見から. アレルギー・免疫. 20(7): 56-66, 2013.

14) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男: 喘息発症・難治化リスクとしての肥満. IgE practice in Asthma 7(1) 通巻 16: 21-24, 2013.

15) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 岡本美孝, 塩原哲夫, 谷口正実, 永田 真, 平田博国, 山口正雄, Ruby Pawankar: アナフィラキシーの評価および管理に関する世界アレルギー機構ガイドライン. アレルギー 62(11): 1464-1500, 2013

16) 松倉節子, 池澤善郎, 相原道子: 食物アレルギー 経皮感作と NSAIDs の影響. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 7:21-26, 2013

17) 池澤優子, 相原道子: アスピリン不耐症. 皮膚科の臨床 11 月号臨時増刊号 皮膚科 日常診療 レベルアップエッセンス, 55:1686-1689, 2013.

18) Isogai S, Hayashi M, Yamamoto N, Morishita M, Minezawa T, Okamura T, Hoshino T, Okazawa M, Imaizumi K. Upregulation of CD11b on Eosinophils in Aspirin Induced Asthma. Allergol Int. 2013 Sep;62(3):367-73.

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

- 25) 春名眞一: 慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.耳鼻咽喉科臨床. 105(10): 899-909, 2012.
- 26) 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 .
- 27) 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.
- 28) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久: アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息)の病態とその治療戦略を探る. 編集 大田健 ~抗体治療時代の~ 気管支喘息治療の新たなストラテジー, 先端医学社(東京), pp78-85, 2011.
- 29) 谷口正実: アスピリン喘息. アレルギー・リウマチ膠原病診療ガイドライン. 総合医学社(東京), 2011.
- 30) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: Review 2 好酸球性副鼻腔炎と喘息. Allergy From the Nose to the Lung9(1): 8-13, 2011.
- 31) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 秋山一男: 【気管支喘息の病態、診断と治療;最近の進歩】 アスピリン喘息(NSAIDs 過敏喘息)の病態と救急対応. 救急医学(0385-8162)35(5): 562-566, 2011.
- 32) 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: テーマ「気管支喘息治療の最前線」1. 成人喘息におけるロイコトリエンの関与 - NSAIDs 過敏喘息も含めて - . 東京都医師会雑誌. 64(6): 13-20, 2011.
- 33) 谷口正実: 今月のことば 413 臨床の現場から,世界へ情報発信する. アレルギーの臨床. 31(11): 13, 2011.
- 34) 谷口正実: 研究の周辺から 難治性病態を臨床現場から追求する. 呼吸. 30(10): 851-852, 2011 .
- 35) 秋山一男, 檜澤伸之, 谷口正実: 座談会 成人喘息の多様性と重症喘息の治療戦略 - 患者の分類、分子標的治療の現況、抗 IgE 抗体療法のアウトライン - . IgE practice in asthma. 13: 2011 . (印刷中)
- 36) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 三井千尋, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: <アレルギー疾患の病態> 脂質メディエーターの新展開 - 炎症性メディエーターと抗炎症性メディエーター - . 小児内科. 43(11): 1834-1838, 2011 .
- 37) 春名眞一: 【好酸球性副鼻腔炎の病態と治療】好酸球副鼻腔炎の概説.臨床免疫・アレルギー科.55(4):422-428,2011.
- 38) 守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎: NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析. アレルギー, 60:699-707, 2011.
- < 海外 >
主なもの
1) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y,

Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-specific characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation. *Allergol Int.* 62(3):331-6. 2013.

2) Yao C, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, Narumiya S. Prostaglandin E₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat Commun.* 4:1685. 2013

3) Saito A, Suzuki HI, Horie M, Ohshima M, Morishita Y, Abiko Y, Nagase T. An integrated expression profiling reveals target genes of TGF- β and TNF- α possibly mediated by microRNAs in lung cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e56587.

4) Noguchi S, Hijikata M, Hamano E, Matsushita I, Ito H, Ohashi J, Nagase T, Keicho N. MxA transcripts with distinct first exons and modulation of gene expression levels by single-nucleotide polymorphisms in human bronchial epithelial cells. *Immunogenetics* 2013; 65: 107-114

5) Noguchi S, Hamano E, Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Nagase T, Keicho N. Differential effects of a common splice site polymorphism on the generation of OAS1 variants in human bronchial epithelial cells. *Hum Immunol* 2013; 74: 395-401.

6) Narumoto O, Niikura Y, Ishii S, Morihara H, Okashiro S, Nakahari T, Nakano T, Matsumura H, Shimamoto C, Moriwaki Y, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N. Effect of

secreted lymphocyte antigen – 6 / urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 ; 438: 175-179.

7) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int.* 2013 in press

8) 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.

9) Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M: Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clinical & Experimental Allergy*: 1–8 (doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x), 2012.

10) 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*: 1–9 (doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03880.x), 2012.

- 11) Hirata T, Narumiya S. (2012) Prostanoids as regulators of innate and adaptive immunity. *Adv Immunol.* 116:143-74. Refereed
- 12) Hirata, T., Narumiya, S. et al. (2012) Moesin-deficient mice reveal a non-redundant role for moesin in lymphocyte homeostasis. *Int Immunol.* 24(11):705-17. Refereed.
- 13) Aoki T, Narumiya S. (2012) Prostaglandins and chronic inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 33(6):304-11. Refereed
- 14) Tanaka K, Narumiya, S., et al. (2012) Prostaglandin E2-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J Neurosci.* 32(12):4319-29. Refereed
- 15) Shinohara R, Narumiya, S., et al. (2012) A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors. *Nat Neurosci.* 15(3):373-80. Refereed
- 16) 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 (in press)
- 17) Noguchi S, Hijikata M, Hamano E, Matsushita I, Ito H, Ohashi J, Nagase T. Keicho N.MxA transcripts with distinct first exons and modulation of gene expression levels by single-nucleotide polymorphisms in human bronchial epithelial cells. *Immunogenetics* 2012 (in press)
- 18) 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.
- 19) Horie M, Saito A, Mikami Y, Ohshima M, Morishita Y, Nakajima J, Kohyama T, Nagase T. Characterization of human lung cancer-associated fibroblasts in three-dimensional in vitro co-culture model. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423: 158-163.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Watanabe K, Emoto N, Hamano E, Sunohara M, Kawasaki M, Kage H, Kitano K, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Nagase T. Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Genome structure-based screening

identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 2580-2590.

23) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Cho SH, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Excessive Fibrin Deposition in Nasal Polyps Caused by Fibrinolytic Impairment through Reduction of t-PA Expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]

24) 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. doi: 10. 1016 /j. jaci.2012.02.046. Epub 2012 Apr 24.

25) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K : Increase in salivary cysteinyl-leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma. *Allergol Int*. 60(1): 37-43, 2011.

26) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima

JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*. 43(9): 893-6, 2011.

27) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M: ARTICLE IN PRESS Letter to the Editor Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2011.

28) Taniguchi M, Ono E, Tsuburai T, Higashi N, Mita H, Akiyama K.: Current research for exhaled breath condensate in relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceeding of Airway Secretion Researchi*. Vol.XIII: 29-40, 2011.

29) Fujita, T., *Narumiya S. et al. (2011) A GPR40 agonist GW9508 suppresses CCL5, CCL17 and CXCL10 induction in keratinocytes and attenuates cutaneous immune inflammation. *J. Invest. Dermatol.*, 131, 1660-1667 Refereed

30) Soontrapa, K., Shimizu, T., *Narumiya S. et al. (2011) Prostaglandin E₂-EP4 signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108, 6668-6673. Refereed

31) Aoki, T., *Narumiya S. et al. (2011) PGE₂-EP2 signaling in endothelium is activated to hemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an

amplifying loop via NF- κ B. Br. J. Pharmacol., 163, 1237-1249 Refereed

32) Kitano K, Watanabe K, Emoto N, Kage H, Hamano E, Nagase T, Sano A, Murakawa T, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. CpG island methylation of microRNAs is associated with tumor size and recurrence of non-small-cell lung cancer. Cancer Sci 2011; 102: 2126-2131.

33) Sunohara M, Kawasaki M, Kage H, Watanabe K, Emoto N, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Polymerase reaction without primers throughout for the reconstruction of full-length cDNA from products of rapid amplification of cDNA ends (RACE) Biotechnol Lett 2011 ; 33: 1301-1307.

34) Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Suppression of transforming growth factor β 1 in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. Exp Lung Res 2011; 37: 175-185.

35) Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T. Simultaneous stimulation with TGF- β 1 and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells.

Int Arch Allergy Immunol 2011; 155: 119-128.

36) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S,

Masuyama K, Takenaka H. : Clinical Epidemiological Study of 553 Patients with Chronic Rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2011 Dec;60(4):491-6. Epub 2011 Jul 25.

37) Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S. : Interleukin-19 Downregulates Interleukin-4-Induced Eotaxin Production in Human Nasal Fibroblasts. Allergol Int. 2011 Dec;60(4):449-57. Epub 2011 May 25.

2 . 学会発表

< 国内 >

主なもの

1) 谷口正実: 教育講演 3 NSAIDs 不耐症の病態、どこまで解明されたか. 第 44 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 神奈川県, 2013.

2) 谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森 晶夫, 長谷川眞紀: イブニングシンポジウム 1 重症喘息の病態と治療戦略: 抗 IgE 抗体療法 Update ES1-1 重症喘息の背景因子と抗 IgE 療法. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013.

3) 谷口正実: S21-4 好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息, エイコサノイド不均衡の観点から. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013.

4) 三井千尋, 谷口正実, 林 浩昭, 伊藤 潤, 梶原景一, 渡井健太郎, 福原正憲, 南 崇史, 谷本英則, 福富友馬, 関谷潔史, 粒来崇博, 三田晴久, 森 晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: MS9-2 アスピリン喘息診断における sCD40L,

sCD62P の有用性の検討. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2013.

5) 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, 伊藤潤, 押方智也子, 釣木澤尚実, 福富友馬, 大友守, 前田裕二, 粒来崇博, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP609 喘息大発作症例の臨床的検討(年齢階級別の検討). 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2013.

6) 林浩昭, 谷口正実, 三井千尋, 福富友馬, 渡井健太郎, 南崇史, 谷本英則, 押方智也子, 伊藤潤, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川眞紀, 秋山一男. P-080 Aspirin Intolerance Asthma(AIA) と喫煙歴は関連するか. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013.

7) 柴田夕夏, 福富友馬, 三井千尋, 谷口正実, 秋山一男: P/O-301 日本における薬剤アレルギーおよびアナフィラキシーの有病率およびリスクファクター. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川県, 2013.

8) 春名眞一. 中山元次. 好酸球性副鼻腔炎の術後経過. 第 52 回日本鼻科学会. 福井, 2013, September.

9) 磯谷澄都, 峯澤智之, 山口哲平, 岡村拓哉, 三重野ゆうき, 星野多美, 林正道, 中西亨, 岡澤光芝, 今泉和良. 当院における気管支喘息患者に対する NSAIDs 負荷試験(吸入・内服)試験の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) 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.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 谷口正実: 基調講演 2 成人喘息からみた One Airway, One Disease、特に好酸球性鼻副鼻腔炎と喘息について. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉県, 2011.
- 22) 谷口正実: JP1-4 「日本耳鼻咽喉科学会と共同企画」成人喘息からみた One Airway, One Disease、特に好酸球性鼻副鼻腔炎と喘息について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011.
- 23) 谷口正実, 福富友馬, 秋山一男: 最新の喘息治療と今後の展望 EVS1-2 日本人成人喘息における最新の疫学. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011.
- 24) 谷口正実, 福富友馬, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 粒来崇博, 美濃口健治, 秋山一男: 重症喘息に対する抗 IgE 抗体治療 EVS6-1 重症喘息の背景因子. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京都, 2011.
- 25) 東憲孝, 山口裕礼, 山口知子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 谷口正実, 秋山一男: PP208 アスピリン喘息(AIA)の鼻茸・副鼻腔組織におけるアラキドン酸(AA)代謝産物の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011.
- 26) 三井千尋, 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 石井豊太, 森晶夫, 三田晴久, 長谷川眞紀, 秋山一男: PP211 NSAIDs 過敏喘息の難治化と CysLTs 過剰産生. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京都, 2011.
- < 海外 >
主なもの
- 1) Taniguchi M: Morning session Mast cell activation in aspirin-intolerant asthma. EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA 2013, Cracow/Kraków, Poland, 2013.
- 2) Taniguchi M, Mitsui C, Higashi N, Ono E, Ishii T, Fukutomi Y, Akiyama K:

Epidemiology of eosinophilic otitis media with asthma and eosinophilic nasal polyposis in Japan. EAACI SERIN 2013 (Symposium on Experimental Rhinology and Immunology of the Nose), Leuven, Belgium, 2013.

3) Hayashi H, Taniguchi M, Mitsui C, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Tanimoto H, Oshikata C, Ito J, Sekiya K, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Mori A, Hasegawa M, Akiyama K.: 1247 Aspirin-intolerance and smoking history in Japanese patients with adult asthma. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013.

4) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mistui C, Tanimoto H, Takahashi K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K.: P3-4 Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. The 23th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Tokyo, Japan, 2013.

5) Fukutomi Y, Taniguchi M, Akiyama K: Symposium Lifestyle and Asthma Obesity and asthma. 22th Congress of Interasthma Japan/North Asia, Fukuoka, Japan. 2012.

6) Taniguchi M: Panel Discussion 11 Eosinophilic otitis media. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Nagasaki, Japan, 2012.

7) Taniguchi M: "Mast cell and asthma". EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA 2012, Cracow/Kraków, Poland, 2012

8) Taniguchi M: Symposium opening in memoriam of Andrew Szczeklik. EICOSANOIDS, ASPIRIN AND ASTHMA 2012, Cracow/Kraków, Poland, 2012.

9) 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.

10) 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

11) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mistui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K: Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. The 21th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Gifu, Japan, 2011.

12) Mitsui C, Taniguchi M, Higashi N, Ono E, Kajiwara K, Fukutomi Y, Tanimoto H, Takahashi K, Oshikata C, Sekiya K, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Minoguch K, Ishii T, Mori A, Mita H, Hasegawa M, Akiyama K: Poster Relationship between aeroallergen sensitization and asthma severity in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. XXII World Allergy Congress 2011, Cancun, Mexico, 2011.

13) Sekiya K, Taniguchi M, Tanimoto H, Akiyama K: Age-specific background in inpatients with severe asthma exacerbation. European Respiratory Society Annual Congress Amsterdam 2011, Amsterdam, Netherland, 2011.

H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 . 特許取得

1) 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) 特願 2013-189897

「インターロイキン 10 産生促進剤」

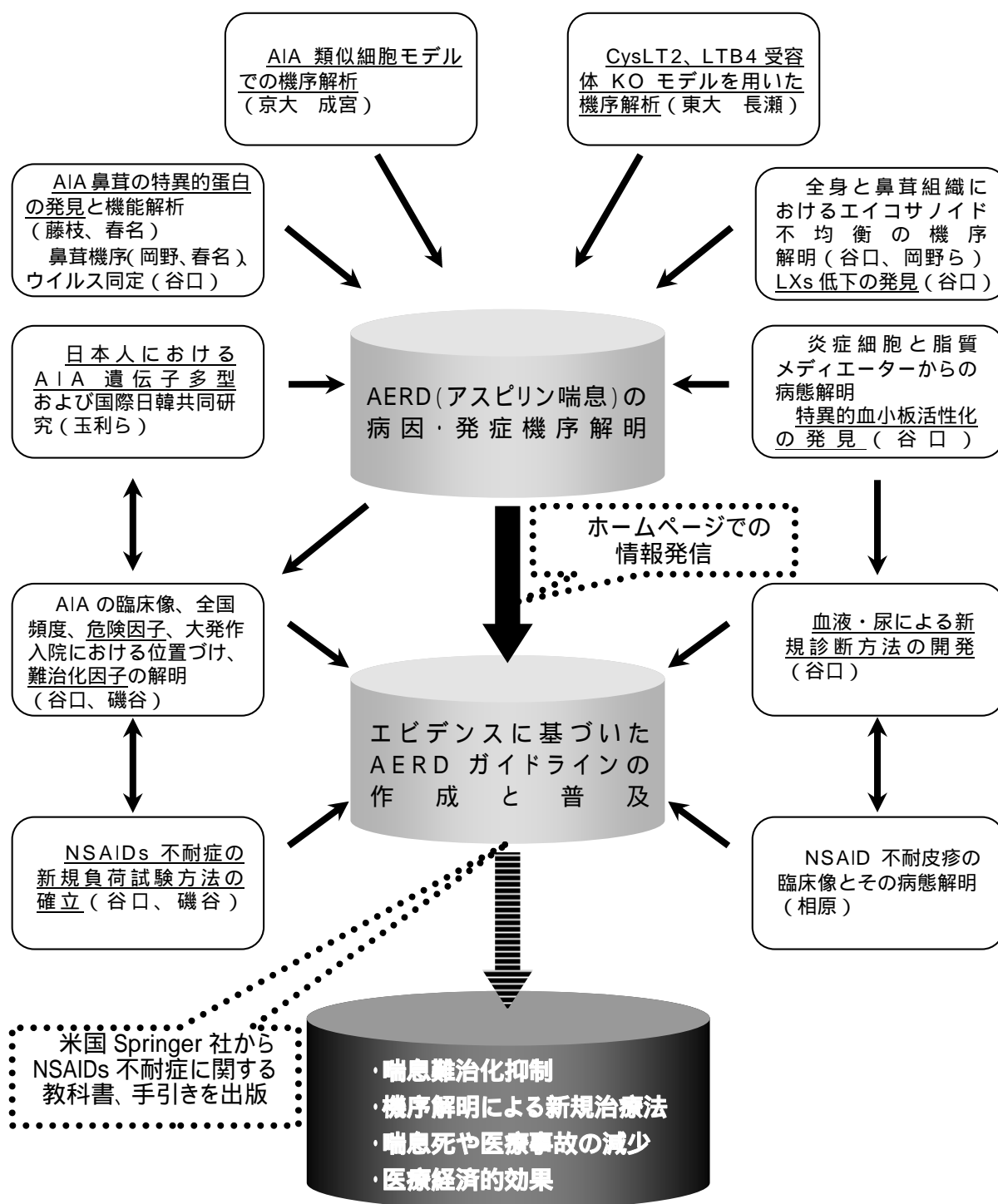
2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

図：研究成果（ は遂行し公表まで完成、 は完成、 は進行中）



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
- 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
- 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
- 石 井 豊 太 国立病院機構相模原病院 耳鼻咽喉科 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
- 出 原 賢 治 佐賀医科大学医学部生化学講座 教授
- IAA 研究会 大発作調査研究班
代表 札幌医大呼吸器内科(現 医大前内科) 田中裕二
副代表 国立病院機構相模原病院 谷口正実 その他、全 16 施設
- 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 統合生命医科学研究センター 呼吸器・アレルギー疾患研究チーム
研究員
- 徳 永 貴 広 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 医員
- 鈴 木 弟 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 医員
- 田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助教
- 高 林 哲 司 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 助教
- 月 舘 利 治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
- 吉 村 剛 獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科 講師
- 中 山 次 久 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
- 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
- 林 正 道 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 講師
- 岡 村 拓 哉 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 助教
- 峯 澤 智 之 藤田保健衛生大学医学部 呼吸器内科学 I 助教
- 丹 羽 義 和 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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 不耐症に関する初めての正確かつ大規模な疫学調査研究：
一般日本人における頻度とそのリスク因子
大発作入院における頻度
喘息難治化因子としての意義

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 医長
粒 来 崇 博 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
秋 山 一 男 国立病院機構相模原病院床研究センター センター長

研究要旨：

(背景) 前年度までの我々の前向き調査病院研究で成人喘息の 9.1%が NSAIDs 過敏と判明しているが、NSAIDs 不耐症の一般日本人での頻度やそのリスクファクター(発症因子) は不明である。

NSAIDs 過敏喘息は致死的大発作や喘息死に関連するとされるが、その実態や頻度は不明である。

欧州や北米での成人喘息の難治化因子として NSAIDs 不耐症があげられているが、日本人成人喘息における意義は明らかでない。

(目的) 一般の日本人成人における NSAIDs 過敏(皮疹型含む) の頻度と危険因子を明らかにする。

全国の大発作入院例が多い 17 施設における大発作入院における NSAIDs 過敏頻度を 1 年間前向き調査と国立病院機構相模原病院入院例における NSAIDs 過敏頻度を後ろ向き 10 年間調査する。

(結果・考察) 今回初めて日本人成人における NSAIDs 過敏症(主に皮疹型) の頻度が 2 % 台であり、少なくないことや、その危険因子が、喘息や鼻茸、食物アレルギーだけでなく、体重増加が影響していることが判明した。体重増加は以前から、喘息の危険因子であることが判明していたが、NSAIDs 過敏症 [皮疹型] にも影響している結果は、NSAIDs 過敏症が喘息共通の機序・病態を有していることを示唆している。また以上の結果は、国際的にも初めての成績であり、今後はさらに大規模な調査が望まれる。また NSAIDs 過敏症は日本人では最もありふれた過敏症であることが再確認され、今後その対策も重要であろう。

成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国調査では 9 % であった。また十分対策が取られている相模原病院では 2 % にとどまった。これらは防止できる大発作であり、今後、NSAIDs 誤使用防止対策と積極的な NSAIDs 過敏症診断が必要と思われた。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29% をしめており、通院安定患者での頻度 (5 - 10%) を大きく上回っていた。NSAIDs が誘因でなくても、喘息大発作入院に占める割合が多いことが判明し、今後の難治化対策、難治化機序解明に基づく治療法の開発が急務と考えられた。

州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の難治化因子と判明した。

・さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。

(結論) 今回初めて Web 調査により日本人成人における NSAIDs 過敏症の頻度が、男性で 2.0%、女性で 2.4% であることが判明した。男女差は有意でなかった。また NSAIDs 過敏症の有意なリスク

ファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併がだけでなく、体重増加が有意な因子であった。今回初めて成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国前向き 1 年間の調査では 9%と判明した。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度 (5 - 10%) を大きく上回っていた。今後の NSAIDs 誤使用防止対策が重要な課題であり、さらなる AIA 難治化機序解明 + 対策が望まれる。アスピリン喘息は欧州、北米、日本における共通した成人喘息の最も重要な難治化因子である。

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)の日本人での頻度やそのリスクファクター(発症因子)は不明である。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。また全国前向き調査などで正確な本格的調査を確立している。また相模原病院喘息データベースによる 3800 例の成人喘息データベースがすでに構築されており、それを利用し難治性喘息と NSAIDs 喘息の関連が検討しうる。

(目的) 日本人における NSAIDs 過敏症の頻度とその危険因子を明らかにする。

大発作入院における NSAIDs 不耐症(直接 NSAIDs が原因例と NSAIDs 過敏合併例)

難治性喘息における NSAIDs 過敏の意義、の 3 者を明らかにする

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、全国の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。さらに他のアレルギー疾患、肥満、喫煙、体重増加などの危険因子との関連を検討した。なおこの研究の

調査会社は最も会員が多く、本研究など医学研究の調査に慣れているマクロミルインターネット調査会社を用いた。

1) 国立病院機構相模原病院に低酸素血症 (SpO₂ が 90%未満)を呈した大発作入院患者における AIA と NSAIDs が誘因となった大発作患者%を、2004 年から 2011 年までの入院カルテから後ろ向きに調査する。

2) IAA 研究会大発作入院調査研究班による全国大発作入院研究において、NSAIDs が原因となった患者%を前向き調査する(サブ解析)

国立病院機構相模原病院にて通院中の 3767 例の成人喘息間患者のうち、米国 TENOR 研究の分類に従い、中等症から重症で抗喘息薬で安定化している 1825 例と重症喘息の治療を十分しても安定化しない難治性喘息 461 例(全体の 18.3%が該当)を比較した。その背景と難治化因子を検討した。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。その国際比較を行った。また性別、アトピーの有無で検討した。国際比較は ENFUMOSA、SARP 研究結果と比較した。

(倫理面への配慮)

Web 調査対象には、その調査内容と同意を Web 上で行っている。この調査結果は調査会社からデータとした時点で前もって暗号化されており、個人情報には完全に保護されている。その他の調査も、カルテ調査などであり、個人情報の保護に十分配慮し、暗号化している。またそれぞれ国立病院機構相模原病院の倫理審査委員会の承認を得た研究である。

C . 研究結果

NSAIDs 過敏症は男性で 2.0%、女性で 2.4% であった。男女差は有意でなかった。NSAIDs 過敏症における有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併が有意であったが、さらにだけでなく(表)、ここ 5 年間で体重増加(6 kg 以上)が抗菌薬では認めない有意な因子であった(詳細は各年度報告を参照)。

国立病院機構相模原病院に 2004~2011 年の 8 年間で大発作で入院した患者総数は 204 例あった。そのうち AIA は 34 歳以下では 3.5% と少ないものの、35 - 64 歳では 29%、65 歳以上では 20.8% と高率であることが判明した。また大発作全体における NSAID が誘因となったケースは 2% であり、比較的少なかった。全国 16 施設での成人大発作入院 196 例において、NSAIDs 使用が大発作の誘因となったのは 4.5% であった。また全数における AIA の割合は(問診による診断) 13.5% であった。

1. 成人喘息の難治化因子として、欧州、北米とともに AIA、非アトピーが世界共通の難治化因子であった(表 アレルギー免疫 2013)。
2. 日本人 AIA では、女性でのみ、特に非アトピーで非常に強い難治化因子(OR26.2)であることが初めて証明された。しかし男性、女性のアトピーでは有意因子ではなかった(図 CEA 2012)。

D . 考察

今回初めて日本人成人における NSAIDs 過敏症(主に皮疹型)の頻度が 2% 台であり、少なくないことや、その危険因子が、喘息や鼻茸、食物アレルギーだけでなく、体重増加が影響していることが判明した。体重増加は以前から、喘息の危険因子であることが判明していたが、NSAIDs 過敏症[皮疹型]にも影響している結果は、NSAIDs 過敏症が喘息共通の機序・病態を有していることを示唆している。また以上の

結果は、国際的にも初めての成績であり、今後はさらに大規模な調査が望まれる。また NSAIDs 過敏症は日本人では最もありふれた過敏症であることが再確認され、今後その対策も重要であろう。

成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国調査では 9% であった。また十分対策が取られている相模原病院では 2% にとどまった。これらは防止できる大発作であり、今後、NSAIDs 誤使用防止対策と積極的な NSAIDs 過敏症診断が必要と思われる。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29% をしめており、通院安定患者での頻度(5 - 10%) を大きく上回っていた。すでに AIA では通院での難治例が多いことは報告したが(H24 年度報告) NSAIDs が誘因でなくても、喘息大発作入院に占める割合が多いことが判明し、今後の難治化対策、難治化機序解明に基づく治療法の開発が急務と考えられた。

欧州、北米との国際比較で AIA が重要な成人喘息の難治化因子と判明した。

- ・さらに日本人成人喘息では、特に女性の非アトピー型喘息において AIA が最も強い難治化因子であることが初めて証明された。
- ・今回 AIA が有意な難治化因子として特に女性において明確になった理由として、アスピリン過敏性を今回のほとんどの対象で正確に診断できていたためと考える。
- ・今後、女性、非アトピーの 2 つの重症化因子と AIA の病態機序との関連性を検討する必要がある。

E . 結論

今回初めて Web 調査により日本人成人における NSAIDs 過敏症の頻度が、男性で 2.0%、女性で 2.4% であることが判明した。男女差は有意でなかった。また NSAIDs 過敏症の有意なリスクファクターは、食物アレルギー、喘息、慢性蕁麻疹、鼻茸などのアレルギー疾患合併

だけでなく、体重増加が有意な因子であった。

今回初めて成人喘息大発作入院において NSAIDs が直接の誘因となったケースは全国前向き 1 年間の調査では 9%と判明した。また十分対策が取られている相模原病院では 2%にとどまった。さらに AIA が大発作入院患者の 23-29%をしめており、通院安定患者での頻度(5 - 10%)を大きく上回っていた。今後の NSAIDs 誤使用防止対策が重要な課題であり、さらなる AIA 難治化機序解明+対策が望まれる。

アスピリン喘息は欧州、北米、日本における共通した成人喘息の最も重要な難治化因子である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総合研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総合研究報告書」

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

アスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成

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
	林 正 道	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	講師
	岡村 拓 哉	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助教
	峯澤 智 之	藤田保健衛生大学医学部	呼吸器内科学 I	助教
	丹羽 義 和	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が、臨床背景に関し重症度別にまとまった報告は少ない。診断方法としては 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。

この3年間の研究にて AIA の臨床像の詳細な特徴、NSAIDs 負荷試験の問題点について検討してきた。今回、3年間の成果としてアスピリン喘息の臨床像と診断指針の作成という形でまとめ、1)AIA と非 AIA の臨床像の比較、2)アスピリン過敏に関わる因子、3)アスピリン内服試験の問題点、4)NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景の4点について概括した。

A．研究目的

AIA (アスピリン喘息: aspirin-intolerant asthma) 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: non-steroidal anti-inflammatory drugs)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が、不明な点も未だ多い。今回、H23年度からH25年度の研究のまとめとして、1)AIA と非 AIA (ATA: aspirin-tolerant asthma)の臨床像の比較、2)アスピリン過敏に関わる因子、3)アスピリン (ASA) 内服試験の問題点、4)NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景の関連因子に関する4点に関し改めて総括した。

B．研究方法

1) AIA と非 AIA (ATA)の臨床像の重症度別比較

診療録を基にして性別、年齢、喫煙状況、

気管支喘息歴、投薬状況、重症度、肺機能などについて後ろ向きに抽出を行った。対象としては当科通院歴のある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 108 名(男性 50 名、女性 58 名、平均年齢 45.1±16.0 歳)を対象とした。

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行った。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 アスピリン喘息とした。これらの全てが陰性の場合 ATA とした。また AIA、ATA とも重症度を intermittent, mild, moderate, severe 群に分類した (JGL ガイドラインによる)。

2) アスピリン喘息の臨床像 (特にアスピリン過敏に関わる因子)

1)の患者を基に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。さらにアスピリン喘息の臨床像を統計的に検討した。

3) ASA 内服試験の問題点

AIA の診断基準としては 1 秒量が基準値の 20%以上低下、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、1 秒量が基準値の 15%以上低下しなくても Fig.1 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 点以上の場合は陽性と判断した。（谷口, Nizankowska E らの改変）。

4) NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

当院通院歴のある非 AIA 患者 783 名患者でトルメチンおよびスルピリン吸入負荷試験ある患者で、診療録から性別、年齢、鼻合併症の有無、投薬状況、重症度、NSAIDs 負荷試験の結果などについて後ろ向きに調査、検討した。

（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) AIA と非 AIA(ATA)の臨床像の重症度別の比較

ATA 患者と AIA 患者の比較では、鼻炎の有病率はそれぞれ 24.8%、34.0%で有意差は認めなかったが、副鼻腔炎は 17.3%、38.3%($p<0.0001$)で、鼻茸は 14.3%、

41.0%($p<0.0001$)で AIA 患者において有病率は有意に高かった。投薬内容については吸入ステロイド剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤では有意差は認めなかったが、全身ステロイド剤使用歴は 11.4% (ATA)、52.2% (AIA) ($p<0.0001$)と著明に AIA 患者で使用頻度が高かった。肺機能では一秒率 (FEV1%) が 72.7 ± 11.2 (ATA)、 65.7 ± 14.6 (AIA) ($p<0.001$)で AIA 患者で有意に低かった。メサコリンによる気道過敏性試験では logMch PC20($\mu\text{g}/\text{ml}\pm\text{SD}$) において、それぞれ 2.8 ± 0.6 、 2.4 ± 0.6 ($p=0.0007$)で、AIA 患者において気道過敏性が亢進していた。（別紙：Fig.2）

重症喘息群 (severe 群) で ATA 患者と AIA 患者を比較検討すると、副鼻腔炎合併は ATA 17.3%、AIA 43.6%と AIA 患者で頻度が高かった ($p<0.001$)。投薬内容については吸入ステロイド剤では両群間で差はなく、全身ステロイド剤使用歴は ATA 33.5%、AIA 61.4%と AIA 患者で著明に高く ($p=0.0002$)、ロイコトリエン受容体拮抗剤使用歴は ATA 29.5%、AIA 42.1%で明らかな有意差はないものの ($p=0.07$)、AIA 患者で高い傾向であった。肺機能では一秒率 (FEV1%) が ATA 70.2 ± 13.6 、AIA 61.7 ± 15.5 と AIA 患者で低下を示し ($p=0.0003$)、メサコリン気道過敏性試験 (logMch PC20) は、 2.8 ± 0.6 (ATA)、 2.4 ± 0.6 (AIA)と AIA 患者において気道過敏性が亢進していた ($p=0.0003$)。（別紙：Fig.3）

2) アスピリン喘息の臨床像（特にアスピリン過敏に関わる因子）

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。当科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。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。

（別紙：Table 1）

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 (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。(別紙：Table 2)

3) ASA 内服試験の問題点

a) AIA 診断基準に関して

NSAIDs 負荷試験における NSAIDs の投与方法には吸入・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%前後でやや劣る点が難点である。当科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。一方、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、非常に有用である。しかし、1 秒量の低下が軽度の場合、判断に難渋し主治医の主観が診断に影響する可能性もある。そこで、そのような際にも客観的に AIA か否かを判断できるよう、アスピリン内服負荷試験症例を追加し、判定基準に関しての見直しを検討した。

b) 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、1 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 1 秒量の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 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、1 秒量測定を行う。

診断基準としては現在谷口らの基準による

と 1 秒量が基準値の 20%以上低下、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、1 秒量は低下しないものの、他の症状(鼻、消化器、皮膚症状、胸痛、咳など)が明らかに出現し負荷量の増量とともに、その症状の悪化を認めた場合 となっている。

の場合は判断に迷うことはないと思われるが、

の場合、やや客観性に乏しいため判断が難しく、主治医の主観が影響する懸念もある。そこで、Nizankowska E らの診断基準を取り入れ、を若干変更し、1 秒量が基準値の 15%以上低下しなくても Fig.1 に記載した鼻、眼、腹部、皮膚症状などを認め、これらの症状を点数化し、24 点満点中 12 点以上の場合には陽性と判断した。これにより、1 秒量の低下が軽度の場合でも、より客観的に AIA か否かを判断がしやすくなると考えられる。この基準を用いた当科における ASA 内服試験では感度 96.0%、特異度 100%であり、感度が従来の報告よりさらに上昇した。(別紙：Fig.4)

4) NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

トルメチン吸入負荷試験では偽陽性者は 18 名(約 4%)、スルピリン吸入負荷試験では 28 名(約 6%)存在した(別紙：Fig.5)。単変量解析では、トルメチン吸入負荷試験の偽陽性者は全身ステロイド使用群、重症者、1 秒量が低い患者に関連性があり(別紙：Table 3)。スルピリン吸入負荷試験の偽陽性者も、単変量解析では 1 秒量が低い患者群に多かった(別紙：Table 4)。多変量解析では 1 秒量が低い事のみが吸入負荷試験偽陽性に関連していた。(別紙：Table 5、6)

D. 考察

1) AIA と非 AIA(ATA)の臨床像の重症度別の比較

AIAは中高年の女性にやや多く、ATAと比し重症例が多いと言われている。当院の検討では平均年齢では45歳前後で、ATAと比し年齢・性別とも差を認めなかった。副鼻腔炎・鼻茸の合併率はやはりAIA患者で高い結果となったが、AIAにおいては約90%に鼻茸を高率に合併するという報告もあるが、当院の検討では重症喘息群(severe群)のAIAにおいても45%と約半分であった。ただし、AIAにおいては鼻症状がなくても耳鼻科未受診者の患者に改めて耳鼻科に受診させると鼻合併症の有病率は増加した(data未掲載)。肺機能ではAIA,ATAの両群間において、intermittent群からsevere群まで含めた全体においても、重症喘息群(severe群)だけにおいてもAIA患者ではより肺機能が低下していた。気管支喘息はAIAでも非AIAでも鼻合併症を生じている可能性が高い。診療を続けながら、適度なところで耳鼻科受診することや気道過敏性試験を含む肺機能を適宜施行していく必要があると思われた。

重症喘息群(severe群)ではAIA群においてロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率が高い傾向であった。これは、ロイコトリエンがアスピリン喘息の難治性あるいはアスピリン過敏の原因の1つと考えられていることが影響していると考えられた。

2) アスピリン喘息の臨床像(とくにアスピリン過敏に関わる因子)

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あげられる。また、ロイコトリエン受容体拮抗剤の使用率もAIAで高い傾向を示した。

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改めて詳細な問診を行い、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EGPA(Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis)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(gastro-esophageal 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。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。

3) ASA内服試験の問題点

今回作成したNizankowska Eらの報告を取り入れた内服試験での陽性判定基準を用いれば、1秒量の低下が軽度の場合でも、客観的にAIAか否かを判断しやすくなると考えられると思われる。しかしASA内服試験を実際に行っているとNizankowska Eらの診断基準にも記載のない、咳や下痢・腹痛などを認める事がしばしばあり、これらの症状も基準に含めるか、今後さらに検討の必要がある。

4) NSAIDs吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

NSAIDs気管支吸入負荷試験において非AIA患者でも吸入負荷試験陽性となる偽陽性症例(約5%前後)の臨床背景として重症例や気道過敏性がより亢進している症例が多いのではないかと推察し解析を行ったが、重症度、気道過敏性あるいは鼻合併症(鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸)や投薬内容などは有意な関連は得られず、1秒量が低い事のみが吸入負荷試験偽陽性と関連した。今後、NSAIDs吸入試験を行う際、1秒量の低い患者における判定は慎重に行う必要があると考えられた。

E . 結論

1) AIA と非 AIA (ATA)の臨床像の重症度別の比較

ATA の難治例、あるいは難治性喘息といわれているアスピリン喘息の臨床背景を検討していくことにより、難治性喘息、アスピリン過敏の関連性が解明される可能性がある。

2) アスピリン喘息の臨床像 (特にアスピリン過敏に関わる因子)

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アスピリン過敏と関連しており、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。

3) ASA 内服試験の問題点

内服試験が現時点では最も有用性が高いと考えられるが、気管支外症状を認める事もしばしばあり、1 秒量の低下が軽度の場合の診断基準を本邦において標準化する必要があると思われる。

4) NSAIDs 吸入試験における偽陽性者の臨床的背景

1 秒量の低い患者での NSAIDs 吸入試験における AIA の診断は慎重な判断を要する。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Isogai S, Hayashi M, Yamamoto N, Morishita M, Minezawa T, Okamura T, Hoshino T, Okazawa M, Imaizumi K. Upregulation of CD11b on eosinophils in aspirin induced asthma. Allergol Int. 2013

2 . 学会発表

1) 当院におけるアスピリン喘息と非アスピリン喘息の臨床背景の検討. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪

2) エトドラク内服試験で NSAIDs による誘発症状が認められたアスピリン喘息の 2 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜

3) 当院における気管支喘息患者に対する NSAIDs 負荷試験 (吸入・内服) の検討. 第 53 回呼吸器学会学術講演会. 東京都

4) アスピリン喘息 (AIA) の診断とその問題点. 2013 年アスピリン不耐性・難治性喘息研究会. 東京都

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

別紙：図表一覧

Fig.1 アスピリン喘息の診断基準(内服試験)
※ 谷口, Nizankowska E5の改変

- 1秒量が基準値の20%以上低下
- 1秒量が基準値の15%以上の低下、ならびに気管支外症状(鼻閉、鼻汁、顔面紅潮、結膜充血など)を認めた場合
- 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

- ①rhinorrhoea
- ②nasal congestion
- ③redness of the face and the upper chest
- ④ocular injection and/or periorbital swelling
- ⑤nausea
- ⑥stomach cramps

※ ①から⑥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 アスピリン(ASA)内服試験の検討

	AIA	ATA
内服試験陽性	24	0
内服試験陰性	1	22

sensitivity :96.0%

specificity :100%

Positive Predictive Value : 100%

Negative Predictive Value : 95.7%

Fig.2

ATAとAIAの臨床背景の比較:全体

	ATA全体(n=571)	AIA全体(n=108)	p
Gender (M/F)	282/289	50/58	N.S.
rhinitis, % (n)	24.8%(73)	34.0%(34)	N.S.
rhinosinusitis % (n)	17.3%(49)	38.3%(38)	p<0.0001
nasal polyps N (%)	14.3% (41)	41.0% (41)	p<0.0001
oral steroids %(n)	11.4%(61)	52.2%(35)	p<0.0001
inhaled steroids (S.D.)	340 ± 207.6	369.4 ± 204.6	N.S.
Use of LT drugs % (n)	22.9%(123)	26.9%(29)	N.S.
FEV1 (L/s, SD)	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.7	N.S.
FVC (L/s, SD)	3.2 ± 0.9	3.1 ± 0.8	N.S.
FEV1%	72.7 ± 11.2	65.7 ± 14.6	p<0.0001
logPC20 (µg/ml ± SD)	2.9 ± 0.7	2.6 ± 0.6	p=0.0007
IgE, IU/mL (S.D.)	860.5 ± 2336.1	436.5 ± 837.1	N.S.

Fig.5 NSAIDs吸入負荷試験の結果

スルピリン吸入負荷試験

	AIA	ATA
吸入試験陽性	85	29
吸入試験陰性	48	420

Sensitivity : 63.9

Specificity : 93.8%

false-positive rate : 6.3%

トルメチン吸入負荷試験

	AIA	ATA
吸入試験陽性	86	18
吸入試験陰性	36	407

Sensitivity : 70.5

Specificity : 95.8%

false-positive rate : 4.2%

AIA=aspirin-intolerant asthma
ATA=aspirin-tolerant asthma

Fig.3

ATAとAIAの臨床背景の比較: severe群において

	ATA(severe群 n=190)	AIA(severe群 n=58)	p
Gender (M/F)	97/91	30/28	N.S.
rhinitis, % (n)	22.9%(22)	30.9%(17)	N.S.
rhinosinusitis % (n)	17.3%(16)	43.6%(24)	p=0.005
nasal polyps % (n)	13.8% (13)	36.3% (20)	P=0.002
oral steroids %(n)	33.5%(61)	61.4%(35)	p=0.0002
inhaled steroids (S.D.)	460.8 ± 255.9	466.9 ± 219.4	N.S.
Use of LT drugs % (n)	29.5%(54)	42.1%(24)	# p=0.07
FEV1 (L/s, SD)	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.8	# p=0.06
FVC (L/s, SD)	3.2 ± 0.9	3.1 ± 0.8	N.S.
FEV1%	70.2 ± 13.6	61.7 ± 15.5	p=0.0003
logMch PC20 (µg/ml ± SD)	2.8 ± 0.6	2.4 ± 0.6	p=0.0003
IgE (IU/mL ± SD)	962.5 ± 2950.1	562.7 ± 1087.5	N.S.

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	0.0082
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	2.389	1.139	4.926	0.0210
重症度	1.776	1.173	2.689	0.0066

Table3.

ATA患者におけるトルメチン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析

	odds ratio(95% C.I.)	p値
鼻炎	8.917(NA.)	0.9757
全身ステロイド使用	3.964 (1.337-11.751)	0.0130
重症度	2.374 (1.102-5.111)	0.0271
鼻茸	1.487 (0.458-4.824)	0.5086
Eo(%)	1.020 (0.939-1.109)	0.6367
ICS (inhaled corticosteroid)	1.002 (0.999-1.005)	0.1110
IgE	1.000 (0.999-1.000)	0.7107
喫煙	0.967 (0.350-2.675)	0.6003
logPC20(Mch)	0.703 (0.276-1.788)	0.4596
副鼻腔炎	0.533 (0.117-2.423)	0.4157
anti-LTRA (Leukotriene receptor antagonist)	0.460 (0.104-2.038)	0.3064
FEV ₁	0.350 (0.163-0.750)	0.0069

Table4.

ATA患者におけるスルピリン吸入負荷試験陽性に関わる因子 単変量解析

	odds比(95% C.I.)	p値
全身ステロイド使用	2.095 (0.753-5.829)	0.1565
副鼻腔炎	1.117 (0.425-2.934)	0.8225
鼻茸	1.026 (0.366-2.876)	0.9616
ICS	1.001 (0.998-1.004)	0.4640
IgE	0.999 (0.998-1.000)	0.1657
重症度	0.974 (0.624-1.519)	0.9073
Eo(%)	0.949 (0.861-1.046)	0.2949
鼻炎	0.906 (0.347-2.382)	0.8394
logPC20	0.703 (0.276-1.788)	0.4596
喫煙	0.548 (0.226-1.328)	0.1832
FEV ₁	0.350 (0.163-0.750)	0.0069
anti-LTRA	0.119 (0.026-1.501)	0.1173

Table5.

ATA患者におけるトルメチン吸入負荷試験陽性に関わる因子 多変量解析

	odds ratio(95% C.I.)	p値
全身ステロイド使用	3.362 (0.781-14.465)	0.1034
重症度	1.707 (0.721-4.043)	0.2240
FEV ₁	0.200 (0.056-0.722)	0.0140



FEV₁が低いほどトルメチン吸入負荷試験偽陽性になる可能性が高い

Table6

ATA患者におけるスルピリン吸入負荷試験陽性に関わる因子 多変量解析

FEV₁低下と関係ありそうな喫煙歴症例、気道過敏性などと多変量解析を施行

	odds比(95% C.I.)	p値
FEV ₁	0.168 (0.063-0.448)	0.0004



FEV₁が低いほどスルピリン吸入負荷試験偽陽性になる可能性が高い

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の、 難治化機序研究と、 フェノタイプの提唱

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
三 田 晴 久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
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
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・治療薬研究室 室長
石 井 豊 太 国立病院機構相模原病院 耳鼻科 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・目的) アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した(CEA 2012)。しかし、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、何が難治化に關与しているのかは全く不明である。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景から明らかにし、難治化機序を解明する。

アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。前年度までの我々の前向き調査病院研究で成人喘息の 9.1%が NSAIDs 過敏と判明しているが、NSAIDs 不耐症の一般日本人での頻度やそのリスクファクター(発症因子)は不明である。NSAIDs 過敏喘息は致死的大発作や喘息死に關連するとされるが、その実態や頻度は不明である。欧州や北米での成人喘息の難治化因子として NSAIDs 不耐症があげられているが、日本人成人喘息における意義は明らかでない。

(結果・考察) AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く關与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が關与していることが初めて証明された。ペリオスチン(IL4/13 炎症)との關連は認めなかった。さらに CysLT 産生亢進には好酸球性炎症が有意に關連していた。その他にはアトピーが防御因子と判明した。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AIA 難治化機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

AIA に 3 つのフェノタイプが存在し、今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

(結論) AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く關与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が關与していることが初めて証明された。AIA に 3 つフェノタイプが存在し、性別、重症度などにより分類できた。今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。

A. 研究目的

アスピリン喘息(以下 AIA)が、海外だけでなく日本人成人喘息においても最も重要な難治化因子であることを報告した(CEA 2012)。しかし、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、何が難治化に關与しているのかは全く不明である。AIA の難治化因子を炎症性指標や臨床背景か

ら明らかにし、難治化機序を解明する。

アスピリン喘息(以下 AIA)は、好酸球性副鼻腔炎の合併や喘息難治例が多く、中年期の女性に発症しやすい。しかし、男性例、軽症例、非典型例も存在する。AIA においてもフェノタイプがあると仮定し、クラスター解析からその病型分類を試みた。

B. 研究方法

対象： アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例。AIA 群は ATS 基準での非重症例 61 例、難治例 41 例の 2 群にわけ、炎症性マーカー（A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標（PGD2M））さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U-LTE4、背景因子などの比較を行った。年齢、性別、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 77 例を対照とした。

アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 102 例で、炎症性マーカー（A 末梢血好酸球数、B 呼気 NO、C 尿中 LTE4、D マスト細胞活性化指標（PGD2M））さらにペリオスチン、アスピリン誘発閾値、アスピリン誘発時の U-LTE4、各種臨床背景因子でクラスター解析を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

図 1 : By multi-logistic analysis, we determined that U-LTE4 concentration is a most important risk factor for severe uncontrolled asthma in AIA.

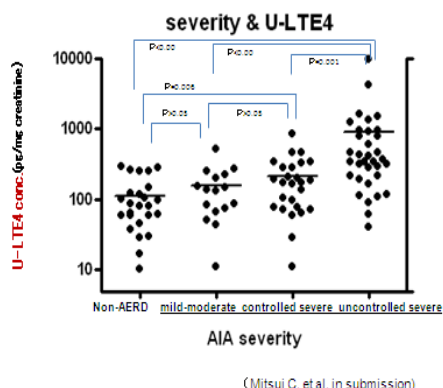
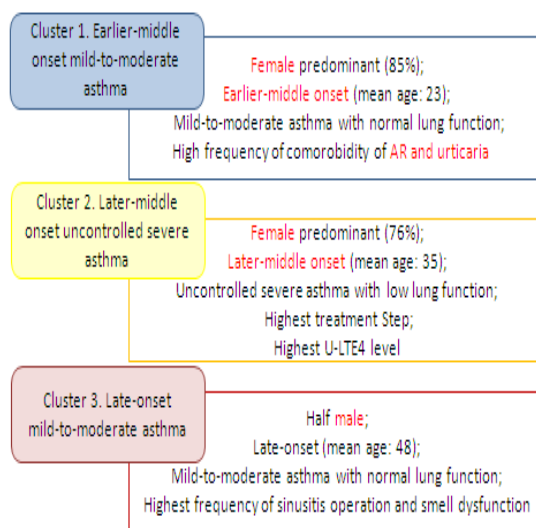


図 2: アスピリン喘息は 3 つのクラスターに分かれる (Mitsui C, et al. in submission)



好酸球性炎症（末梢血好酸球数、呼気 NO）、U-LTE4 安定期、マスト細胞炎症（ $9\alpha, 11\beta$ -PGF₂）が難治例で有意に亢進（増加）していた。特に尿中 LTE4 が強い難治化因子と判明した（図 1）。しかし各種背景、アスピリン負荷閾値などは難治化への関与はなかった。ペリオスチンは AIA で非 AIA に比し、有意に高値であったが難治化因子ではなかった。

クラスター 1：若年から中年期発症の比較的重症度が軽い群（女性に多く、アレルギー性鼻炎や蕁麻疹併発例が多い）、クラスター 2；中年期以降の発症で難治群（女性に多く、U-LTE4 高値例）、クラスター 3；高年発症の比較的重症度が軽い群（半分は男性で、好酸球性副鼻腔炎症状が強く、中年から高年齢発症）の 3 つに分けられることが判明した（図 2）。

D. 考察

AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された。ペリオスチン（IL4/13 炎症）との関連は認めなかった。さらに CysLT 産生亢進には好酸球性炎症が有意に関連していた。その他にはアトピ

ーが防御因子と判明した。以上の成績は世界初であり、今後別の AERD 集団で検証の必要がある。また以上の結果は、AIA 難治化機序を探る非常に重要なデータとなりうる。また創薬の指標となるであろう。

AIA にもフェノタイプが存在し、今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。今後、この成果は、別集団や別の人種での検証が望ましい。

3 . その他
なし

E . 結論

AIA の難治化に CysLT 過剰産生が強く関与しており、さらに好酸球性炎症、マスト細胞炎症が関与していることが初めて証明された

AIA に3つフェノタイプが存在し、性別、重症度などにより分類できた。今後の AIA の個別化治療にこの情報は有用と思われる。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総合研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総合研究報告書」

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

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の新規診断方法の開発：
新規静注負荷試験、尿や血液検体を用いた in vitro 診断法の試み

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
	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
	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
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	秋山一男	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	センター長

研究要旨：

背景・目的：AIA の確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2 - 3 日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行した AIA 患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。結果：経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者の回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の比較では、どちらも 5 時間から 6 時間で肺機能は負荷前にほぼ戻っており、両者とも迅速に肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定 (GI 症状、上気道症状、皮膚症状) の同定は不可能であった。結論：経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所 (安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能) を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として最も望ましい検査方法として提唱したい。

背景：アスピリン喘息 (AIA) の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。すでに AIA では U - LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した (CEA2012)。別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。目的：AIA での 2 つの特異的病態である尿中メディエーターの不均衡 (CysLT 増加、LXs 低下) 末梢血血小板活性化指標 (別項で報告) と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。結果・結論：U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標 (末梢血) の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。全身負荷試験は患者負担や専門医の経験が必要であり、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法の発展が期待される。

A . 研究目的

背景：AIA の確定診断には、全身負荷試験、それも内服負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし、内服負荷試験には、2 - 3 日の期間が必要であり、時に強い誘発症状や遷延

化した気道症状を呈するため、実施専門医や被験者への負担が大きい。

目的：谷口がすでに考案して過去での実施件数も多い全身負荷試験の静注負荷試験とすでに世界の標準である内服負荷試験、また気管支吸

入負荷試験の比較を、別の機会と同じ患者で施行した AIA 患者で比較し、その有用性、安全性を検討する。

背景：アスピリン喘息（AIA）の診断は、未だに負荷試験、それも全身負荷試験でしか確定できない。しかしその負担は大きい。すでに AIA では U - LTE4 増加とともに尿中 LXs 濃度が特異的に低下していることを発見した（CEA2012）。別項にて AIA では特異的に血小板活性化が生じていることを見出した。

目的：AIA での 2 つの特異的病態である 尿中メディエーターの不均衡（CysLT 増加、LXs 低下）、末梢血血小板活性化指標（別項で報告）と利用して、尿検体、血液検体での AIA の確定診断が可能かを検討する。

B．研究方法

既報の L アスピリン静注負荷試験 [1 日間] とアスピリン内服負荷試験 (2 - 3 日間) また L アスピリン気管支吸入負荷試験 [数時間] の比較を、1 週間異常の間隔で同じ患者で施行した AIA 患者 21 例において比較し、その有用性、安全性を検討する。また経時的に肺機能、症状観察と評価を行い、同時に尿中 LTE4 を既報の方法により測定した。

尿検体での AIA 診断、尿中 LTE4 とリポキシン濃度測定は既報の方法で施行。血液での血小板活性化指標は、より簡便な液性因子で測定した（別項参照）。対象は AIA25 例、非 AIA23 例である。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

全例 6 時間後にはほぼ前値に復し、非常に経過が早く、安全であることが確認できた。図 2 は経口負荷試験と静注方法の同一例での比較であるが、やはり後者が回復が非常に早く、肺機能低下も軽度であった。吸入方法と静注方法の同一人での比較では、どちらも 5 時間から 6 時間で肺機能は負荷前にほぼ戻っており、両者とも迅速は肺機能低下回復を示した。また肺機能低下の程度は両者に差がなかった。しかし気管支吸入では、気管支外症状の同定（GI 症状、上気道症状、皮膚症状）の同定は不可能であった。

AIA では尿中 LTE4/LXs が特異的に低下していることを見出した（CEA2012）。その比で診断を試みたところ、尿中 LTE4 単独よりも、その比を用いることで、診断の特異性感度ともに上昇し、非常に有用な診断指標と判明した。一方、血小板活性化も AIA で特異的に生じていることを見出した。その液性因子を用い、血液での診断を試みたが、それでは、尿中 LTE4 よりもやや診断能力に劣っていたが、尿中 LTE4 と組み合わせることで特異度、感度ともに上昇し、一定の診断能力があることが判明した。ただし尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。

D．考察

経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所（安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能）を有していたことから、最も有用性が高いと判断された。

また静注負荷試験のみ施行例での安全性も確認できたことから、実施臨床で負荷試験として用いるべき検査方法として提唱したい。U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れていた。しかし、

血小板活性化因子も他の測定項目と組み合わせると特異度、感度が上昇した。負荷試験は、かなり一般的でないため、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は、コストの問題さえクリアできれば十分実用的な診断応力を有しており、将来の発展が期待される。

2 . 実用新案登録
なし
3 . その他
なし

E . 結論

経口負荷試験、静注負荷試験、気管支吸入試験の 3 者の比較では、静注負荷試験が、3 者の長所（安全性、早い反応、気管支外症状の同定可能）を有していたことから、最も有用性が高い。

U - LTE4 単独、尿中 LTE4/LXs、血小板活性化指標（末梢血）の 3 者では、尿中 LTE4/LXs が最も特異度、感度ともに優れており、負荷試験が一般的でない現在、このような簡単に採取でき保存可能な検体による AIA 診断方法は将来の発展が期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総合研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総合研究報告書」

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

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 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー
研究協力者 広田朝光 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム 研究員

研究要旨:

アスピリン喘息はしばしば重症喘息および難治再発性の好酸球性副鼻腔炎を合併し、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および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。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 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たす SNP はなかったが、HLA 領域 ($P = 4.8 \times 10^{-6}$)、2q21 ($P = 1.9 \times 10^{-5}$) の2つの領域で強い関連を認めた。空中環境真菌であるアルテルナリアは好酸球性副鼻腔炎への関与が示唆されている。マイクロアレイにより気道上皮細胞において、アルテルナリア刺激により IL-8, CXCL3, EDN1 の発現が 1.9~2.5 倍増加することが明らかとなった。またマイクロアレイによりアスピリン喘息合併鼻ポリープとアスピリン喘息非合併好酸球性副鼻腔炎ポリープ、および非好酸球性副鼻腔炎ポリープとの mRNA の発現量の比較検討を行った。アスピリン喘息合併鼻ポリープで 2 倍以上の mRNA の発現上昇を認める 2,764 個(うち 273 個がケモカイン・サイトカイン関連)の遺伝子群が同定された。

A. 研究目的

アスピリン喘息はしばしば重症喘息および難治再発性の好酸球性副鼻腔炎を合併し、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および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。一方、アスピリン喘息に合併することが多い好酸球性副鼻腔炎に伴う鼻ポリープは重症喘息の病態を反映する組織として注目されている。本研究はGWAS、およびマイクロアレイの手法を用いて、アスピリン喘息の病態に関連する遺伝子群を同定し、疾患発症の機序を科学的に解明し、新しい治療法の開発へ向けてエビデンスを提示していくことを目的とする。

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 HumanHap 610 - 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。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。GWASの結果、 $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した75個のTagSNPs ($r^2 \geq 0.8$)を選出し、本研究班で3年間に収集したアスピリン喘息178例、コントロール24,608例を用いて validation studyを行い、メタ解析を行った。マイクロアレイ解析(PrimeView Human Gene Expression Array)を行った。ヒト正常気管支上皮細胞をアルテルナリア(50 μ g/ml)で4時間および10時間刺激し、発現量の比較を行った。また、好酸球性副鼻腔炎のポリープ(アスピリン喘息合併例および非合併例)、非好酸球性鼻ポリープを採取し発現量の比較検討を

行った。cDNAの合成には3'IVT Express kitを用いた。

(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、 $\lambda_{GC}=1.016$ 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。メタ解析の結果、ゲノムワイド水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たすSNPは認めなかったが、8個のSNPが $P < 1 \times 10^{-4}$ の強さの関連を示した。その内7個はHLA領域内のSNPであり、1個は2q21に存在していた。最も関連が強かったのはHLA領域に存在するSNP (*rs2281389*, $P=4.8 \times 10^{-6}$) であった。

マイクロアレイにより発現を検討した。気道上皮細胞において、アルテルナリア刺激によりIL8, CXCL3, EDN1の発現が1.9~2.5倍増加することが明らかとなった。アスピリン喘息非合併好酸球性副鼻腔炎ポリープと非好酸球性副鼻腔炎ポリープ間で発現量の差が2倍以内、かつアスピリン喘息合併好酸球性副鼻腔炎のポリープで2倍以上のmRNAの発現上昇を認める2,764個(うち273個がケモカイン・サイトカイン関連)の遺伝子群が同定された。

D. 考察

2013年に韓国のグループよりアスピリン喘息のGWASが報告された(Human genetics 2013;132:313-321)。この報告では、HLA-DPB1の*rs1042151*で $P=5.11 \times 10^{-7}$ の最も強い関連が報告されている。日本人の集団で最も関連が強かったSNP(*rs2281389*)はHLA領域に存在し、韓国のグループから報告されたHLA-DPB1領域の*rs1042151*の近傍(約

785kb)に存在していた。今後、これらの結果については、独立に収集したサンプルでの検証が必要である。

アルテルナリアは空中環境真菌の代表であり、近年好酸球性副鼻腔炎への関与が示唆されている。IL8およびCXCL3はグルココルチコイド治療抵抗性(難治性)気管支喘息における気管支肺胞洗浄液(BAL)中の細胞におけるマイクロアレイ解析で3倍以上の発現増加が報告されている(JACI,120:130,2007)。近年、好中球が気管支喘息の重症化に関与しているというエビデンスが増えつつある。アルテルナリアによるIL8の誘導は1つの要因である可能性が考えられた。またEDN1はLaser Microdissection(LMD)法により、ステロイド抵抗性喘息患者の気道上皮細胞においてmRNAおよび蛋白の発現増加が報告されている(JACI,120:130,2007)。これまで、難治性喘息の気道上皮細胞においてEDN1、IL8が増加し、EDN1の発現と平滑筋および線維過形成の程度は比例しているという報告がある。これらの原因については不明だが、避けがたい空中環境真菌であるアルテルナリアへの長期暴露はそのひとつの要因となる可能性が示唆された。

好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープは重症喘息のsurrogate tissueとして注目されている。今後も解析症例数を増やし結果の検証を行っていく。

E. 結論

計331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。本年度は37症例を追加し、Validation studyを行った。韓国のグループが行ったGWASで最も強い関連を示したSNPの近傍(785kb)に日本人でも $P=4.8 \times 10^{-6}$ の関連を示すSNP(*rs2281389*)が存在していた。

マイクロアレイにより気道上皮細胞におい

て、アルテルナリア刺激によりIL8, CXCL3, EDN1の発現が1.9~2.5倍増加していた。アスピリン喘息合併好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープでmRNAの発現上昇を認める2,764個(うち273個がケモカイン・サイトカイン関連)の遺伝子群が同定された。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. In press
- 2) Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 2013: in press.
- 3) Tanaka S, Hirota T, Kamiyo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int*. 2013 Nov 25 in press.
- 4) Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:305-12.
- 5) Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza - Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45:808-12.
- 6) 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.
- 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;44:1222-6.
- 8) 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;17:164-71.
- 9) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, C. G. Irvin, S. P. Peters, B. E. Himes, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nature Genetics,* 2011;43:893-6.
- 10) Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, Lange C, Lazarus R, Sylvia J, Klanderman B, Duan QL, Qiu W, Hirota T, Martinez FD, Mauger D, Sorkness C, Szeffler S, Lazarus SC, Lemanske RF, Peters SP, Lima JJ, Nakamura Y, Tamari M, Weiss ST. Genome-Wide Association of GLCCI1 with Asthma Steroid Treatment Response. *N Engl J Med* 2011;365:1173-1183.
- 11) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44:787-93.
- 12) Tamari M, Tomita K, Hirota T. Genome - Wide Association Studies of Asthma. *Allergol Int.* 2011; 60(3):247-52. 英文総説
- 13) Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome - wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int.* 2013;62;21-28. 英文総説
- 14) 玉利真由美, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器疾患 別冊 医学のあゆみ 呼吸器疾患, 61-63, 2013. 日本語総説
- 15) 広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: アレルギー疾患発症関連遺伝子のトピックス 喘息, 26(1), 13-16, 2013. 日本語総説
- 16) 広田朝光, 玉利真由美: 疾患概念と病因論: ゲノム解析 最新医学(最新医学社) 68(6), 1072-1078, 2013. 日本語総説
- 17) 広田朝光, 玉利真由美: 喘息の全ゲノム関連解析 GWASの解説 -日本の報告と世界の報告- 呼吸器疾患最新の治療 2013-2015(南江堂) 32-38, 2013. 日本語総説
- 18) 玉利真由美, 田中翔太, 角大治朗, 広田朝

光: III. 診断の進歩 ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患 呼吸, 32(3), 274 -284, 2013. 日本語総説

19) 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. 日本語総説

20) 玉利真由美, 田中翔太, 広田朝光: 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析 BioClinica, 27(11), 1044-8, 2012. 日本語総説

21) 広田朝光, 玉利真由美: 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(6), 535-7, 2012. 日本語総説

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

23) 玉利真由美, 富田かおり, 広田朝光: アレルギー疾患の発症や重症化への遺伝子多型の関与 日本耳鼻咽喉科学会会報, 114(5), 477-84, 2011. 日本語総説

24) 玉利真由美, 富田かおり, 広田朝光: 気管支喘息包囲網 - 喘息死ゼロへ向けた最後の10年へ、トピックス: 自然免疫と気管支喘息 内科, 108(3), 485-8, 2011. 日本語総説

2. 学会発表

1) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析-アトピー関連領域と成人喘息関連領域-, 第53回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ 2013, 有楽町 東京. 玉利真由美

2) Genetic Study of Allergic Diseases, Taiwan-Japan Joint Symposium on BioBank and Genomic Medicine in Academia Sinica

2013, 台北 台湾. Mayumi Tamari

3) ゲノムワイド関連解析によるアトピー性皮膚炎関連遺伝子の同定, 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演23 アトピー性皮膚炎: バリア障害による表皮と免疫のクロストーク 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

4) Genomics in Allergic Disease, Symposium 24 World Allergy Forum, Omics in Allergic Disease, European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, ミラノ イタリア. Mayumi Tamari

5) アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析, 第34回日本炎症・再生医学会 シンポジウム4 炎症性疾患の再生のゲノム・エピゲノム解析の現状と展望 2013, 宝ヶ池 京都. 玉利真由美

6) アトピー性皮膚炎のゲノム解析の現状, 特別講演 九州大学皮膚科学教室 かゆみ研究会 2013, 博多 福岡. 玉利真由美

7) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, 8th RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013, Interface between Immune System and Environment 2013, 横浜 神奈川. Mayumi Tamari

8) アレルギー疾患の遺伝的要因 ゲノムワイド関連解析を中心に, 第64回東海小児アレルギー-談話会 特別講演 2013, 名古屋 愛知. 玉利真由美

9) Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, Plenary Lecture 1 第50

回日本小児アレルギー学会 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

10) アレルギー疾患関連遺伝子・ゲノムワイド関連解析を中心に. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育講演9 2012, 品川. 玉利真由美

11) 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

12) 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, 韓国濟州島. Mayumi Tamari

13) Mayumi Tamari Genetic analysis of bronchial asthma. India-Japan Symposium on Global Challenges in Health and Environment, 2011, Indian Embassy Auditorium. Mayumi Tamari

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) 2012.8.31

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

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 京都大学医学研究科 特任教授

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。このため、PGE₂ の T 細胞分化、増殖に対する促進作用、とくに IL-12 依存性 Th1 細胞分化の促進、IL-23 依存性 Th17 細胞増殖の亢進、の分子メカニズムの解明を行った。前者では、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、また、CREB に加え CREB の co-activator である CRTC 2 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 INF-γ 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 PI3kinase 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。後者では、PGE₂ が、TGFβ と IL-6 により誘導された Th17 細胞の IL-23 による増幅を用量依存的に促進すること、この促進作用は、EP2 と EP4 選択アゴニストで再現できること、PGE₂ による Th17 細胞の増幅は PKA (A キナーゼ) 阻害薬で阻害され、dibutyl-cAMP および PKA アゴニストで模倣されたことから cAMP-PKA 経路を通っていること、上記 PGE₂-cAMP 経路は CREB, CRTC2 依存性に IL-23 受容体サブユニット、IL-23R, の誘導を起こすこと、さらに、PGE₂-cAMP による IL-23R mRNA の誘導が蛋白合成阻害薬で抑制されること、を見出した。即ち、本研究によって、PGE₂-EP2/EP4-cAMP 経路が転写因子 CREB/CRTC2 を介して IL-12 や IL-23 の受容体を遺伝子レベルで誘導し、これらのサイトカインの作用を増強していることが明らかになった。このことはこれまで独立に働くと考えられていたサイトカインとプロスタグランジンが密接にクロストークしていることを示したものである。これまで、アレルギー喘息はヘルパー 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、Th1 細胞と Th2 細胞は相互に抑制しあうことが知られている。本研究の結果から、アスピリンによる PGE₂ の低下は、Th1 分化誘導促進の抑制を起し、その結果、Th2 分化誘導が促進されて喘息の病態形成に関与している可能性が示唆された。

A . 研究目的

NSAIDs 過敏気道疾患いわゆるアスピリン喘息は、成人発症重症喘息の代表であるとともに喘息死の主要な原因となる。そのため、アスピリン喘息の病態解明とそれを通じた治療法の開発は社会的に重要である。研究代表者らの一連の検討からアスピリン喘息の病態にアスピリンの標的である cyclooxygenase により産生される炎症性脂質メディエーターの

prostaglandinE₂(PGE₂) の産生低下が深く関与することが示されてきた。一方、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 Th2 分化誘導抑制作用すなわち Th1 分化誘導促進作用がアスピリン喘

息の病態形成に關与している可能性が示唆される。本研究では、”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ため、PGE₂ の Th1 分化誘導促進と Th17 細胞の増殖促進作用の分子機構の解明を行った

B . 研究方法

< PGE₂ の IL-12 依存性 Th1 細胞分化促進作用の分子機構の研究 >

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 CRTC2 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) Th1 炎症モデル

上記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 の IL-23 依存性 Th17 細胞増促進作用の分子機構の研究 >

1) T 細胞の調製と Th17 細胞分化

上記と同様に C57BL/6 マウスより Naïve CD4⁺ T 細胞を調製し、これを抗 CD3/CD28 抗体と TGF β と IL-6 の存在下で 4 日間培養することで Th17 分化を誘導した。

2) IL-23 による Th17 細胞の増幅

上記 Th17 細胞を IL-23 存在で PGE₂ の存在下、非存在下、また、各種試薬や CREB, CRTC2 の RNAi に供し 3 日間培養し、遺伝子発現を解析した。

3) 遺伝子発現解析

上記 Th17 細胞より 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-17、IL-23R、RORC など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。また、上記 RNA を用いて microarray 解析を行った。

(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 細分化促進の分子機構の研究 >

1) PGE₂ による Th1 分化誘導促進作用の標的分子としての IL-12Rβ2 遺伝子の同定。

PGE₂ による Th1 分化誘導促進作用の機構を解析するために、PGE₂ 刺激により Th1 分化誘導に関与する転写因子 T-bet とサイトカイン IL-12 受容体の発現がどのように変化するか検討した。本検討は、抗 CD3/CD28 抗体刺激により活性化された CD4⁺ T 細胞を IL-12 添加により Th1 細胞へ分化誘導する条件下で行った。結果、PGE₂ 刺激は IL-12 刺激による IL-12 受容体の特異的サブユニットである IL-12Rβ2 遺伝子の発現誘導を IL-12 刺激と協調的に増幅することを real time PCR 法により確認した。一方 IL-12 刺激による T-bet 遺伝子の発現誘導は PGE₂ 刺激により影響を受けなかった。この結果から、PGE₂ による Th1 分化誘導促進作用は IL-12 刺激による IL-12 受容体の誘導を増幅した結果として生じていることが示唆された。

2) PGE₂ による IL-12Rβ2 誘導増幅効果に寄与する細胞内情報伝達経路の同定。

次に、PGE₂ による IL-12Rβ2 の発現誘導増幅効果の分子機構の解明を試みた。EP2 および EP4 は、下流の情報伝達経路として cAMP を介して protein kinase A (PKA) を活性化するとともに phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) を介して Akt を活性化することが知られている。そのため、PKA, PI3K, Akt それぞれの選択的阻害薬を使用して cAMP/PKA 経路

と PI3K/Akt 経路の関与を検討した。活性化 CD4⁺ T 細胞において PGE₂ 依存的 IL-12Rβ2 発現誘導は、H-89 (PKA inhibitor), LY294002, Wortmannin (以上 PI3K inhibitor), Akt inhibitor の各種阻害薬により有意に抑制された。また、cAMP アナログである dibutyl-cAMP, Forskolin により PGE₂ による IL-12Rβ2 発現誘導作用が模倣できた。これらの結果から、PGE₂ による IL-12Rβ2 の発現誘導は cAMP/PKA および PI3K/Akt の両者を介して行われることが示唆された。

3) PGE₂ 依存的 IL-12Rβ2 遺伝子発現誘導に対する転写因子 CREB の関与の同定。

引き続き PGE₂ による IL-12Rβ2 の発現誘導を司る転写因子の同定を試みた。この PGE₂ による IL-12Rβ2 の発現誘導経路に cAMP が関与することを見出しているため、我々は、cAMP 依存的転写因子である CREB に注目した。活性化 CD4⁺ T 細胞において、dibutyl-cAMP は CREB のリン酸化を亢進し、PKA 阻害薬 H-89 投与によりその効果は打ち消された。この結果から確かに活性化 CD4⁺ T 細胞では、cAMP/PKA 依存的に CREB が活性化していることが明らかとなった。さらに、我々は PGE₂ 依存的な IL-12Rβ2 の発現誘導に対する CREB の関与を明確にするために、CREB の RNAi を使用した検討を行った。結果、CREB を siRNA で抑制することにより PGE₂ 依存的 IL-12Rβ2 の発現誘導は有意に抑制された。この結果から、PGE₂ は cAMP/PKA を介した CREB のリン酸化による活性化により IL-12Rβ2 の発現を転写レベルで誘導していることが明らかとなった。

4) さらに、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することを、CRTC2 の RNAi、ChiP assay にて確認した。

5) また、上記、EP2/4-cAMP/PKA-CREB/CRTC2 経路による IL-12Rβ2 遺伝子の発現は蛋白合成阻害薬により有意に抑制されることから、直接の誘導に加え、新規蛋白質による間接的な誘導が存在することが想定された。このため、microarray 解析により候補遺伝子として interferon-γ の受容体である INFγR1 を同定、PGE2 はこの遺伝子の誘導促進を起し、IFN-γ のシグナルを増強することにより、更に、IL-12Rβ2 の発現誘導を増強していることを明らかにした。

6) 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 の IL-23 依存性 Th17 細胞増促進作用の分子機構の研究 >

1) PGE₂ は、TGFβ と IL-6 により誘導された Th17 細胞の IL-23 による増幅を用量依存的に促進した。この促進作用は、EP2 と EP4 選択アゴニストで再現できた。

2) 上記 PGE₂ による Th17 細胞の増幅は、PKA(A キナーゼ) 阻害薬で阻害され、dibutyl-cAMP および PKA アゴニストで模倣されたことから cAMP-PKA 経路を通っていることが示唆された。

3) 上記 PGE₂-cAMP 経路による IL-23 作用の増幅のメカニズムとして、これらによる IL-23 受容体サブユニット、IL-23R、の誘導を見出した。さらに、PGE₂-cAMP による IL-23R mRNA の誘導が蛋白合成阻害薬で抑制された。

4) cAMP-PKA 経路の下流にある転写因子

CREB の RNAi による枯渇により cAMP による IL-23R mRNA の誘導は抑制された。

D . 考察

< PGE₂ の Th1 細胞分化促進の分子機構の研究 >

上記結果により、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 INFγR1 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 PI3 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。このことから我々は、本検討から見出された PGE₂ による Th1 分化誘導促進作用を増強し、結果として Th2 反応を抑制することがアスピリン喘息の新規の治療戦略となり得ると考えている。我々は、本年度の研究結果をもとにさらに PGE₂ による Th1 分化誘導促進作用の分子機序の解明を進め、アスピリン喘息の病態解明と薬物治療の標的分子の同定を目指したい。さらに、本検討から見出された知見をもとにアスピリン喘息の病態を模倣する新たな動物モデルの作出を目指したい。

< PGE₂ の IL-23 依存性 Th17 細胞増促進作用の分子機構の研究 >

Th17 細胞は様々な免疫炎症に関与する T 細胞集団であり、TGFβ と IL-6 によって naïve T 細胞より分化し、IL-23 によって安定化され増

幅される。本研究は、後者の Th17 増幅過程を PGE₂ が促進することを示したものであり、炎症局所の微小環境が T 細胞分化の方向に大きな影響を与えることを示唆する。IL-23 は、クローン病や乾癬などで病態形成に働いていることが報告されており、これらでは Th17 と同様に IL-17 を産生する CD4⁺T 細胞や ILC3 細胞が IL-23 依存性に増幅されることが示されている。PGE₂ が Th17 細胞と同様これらの細胞集団の増幅を起こすかは今後の見当が必要である。また、今回の研究で PGE₂ が IL-23 の受容体の誘導を起こすことにより IL-23 の作用を亢進することが示されたことは、PGE₂ の cytokine amplifier としての働きを分子レベルで解明したものである。最近、アレルギー喘息の主たるメディエーターである Th2 細胞と Th17 細胞の間でも、Th2 と Th1 細胞間に見られる相互排除的な転写ネットワークの存在が示唆されており、今回の結果は PGE₂ 低下が Th17 細胞の増幅を抑制により Th2 細胞優位の状況を惹起することを示唆しているかもしれない。

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 / CRT2 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、PGE₂ による Th17 細胞の増幅促進の分子メカニズムが EP2/4 - cAMP / PKA - CREB / CRT2 経路を介した IL-23R 遺伝子の発現誘導によることが解明された。このことは、NSAIDs による PGE₂ の活性低下が Th17 細胞の低下につながることを示唆するものであり、これが Th2 活性の上昇によるアレルギー反応の促進にいたるか、今後検討が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Yao C, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, Narumiya S. Prostaglandin E₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. Nat Commun. 4:1685. 2013

2 . 学会発表

1) 成宮 周 : プロスタグランジンと炎症慢性化、第 5 3 回日本呼吸器学会学術講演会、基調講演、平成 25 年 4 月 19 日、東京

2) 成宮 周 : プロスタグランジン・炎症・心血管系、特別講演、日本ショック学会、平成 25 年 5 月 17 日、東京

3) Narumiya, S.: GPCR-Cytokine Crosstalk: Prostaglandins as a cytokine amplifier. RIKEN RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013 “Interface between Immune System and Environment”, June 26-27, Yokohama.

4) Narumiya, S.: Prostaglandins in chronic inflammation. FASEB SRC “Lysophospholipid and other Related Mediators-From Bench to Clinic”, Niseko, August 4-9, 2013.

5) Narumiya, S.: Prostaglandins and TLR Signaling in Stress Behaviour and Depression. シグナルネットワーク研究会、平成 25 年 8 月 30 日、札幌

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

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：

NSAIDs 不耐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、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、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。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・蛋白系の病態生理学的意義・重要性が解明され、NSAIDs 不耐症・気管支喘息・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 不耐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わるものが想定される。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ー

- 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。

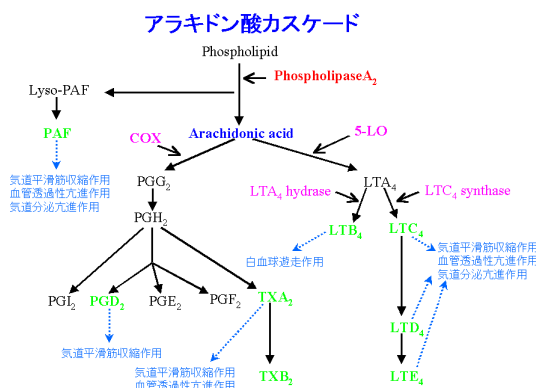


図1 アラキドン酸カスケードの模式図

(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

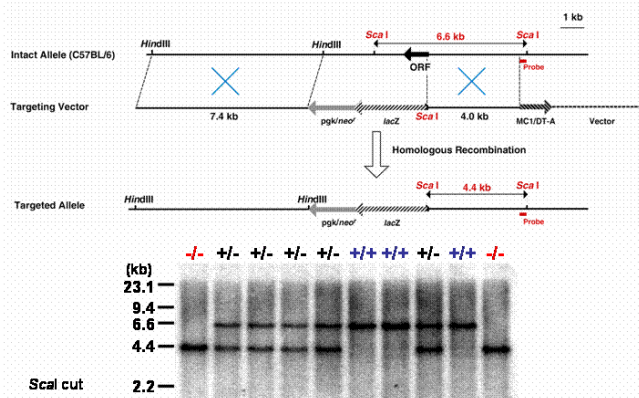


図2 CysLT2 受容体ノックアウトマウスの作成

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。

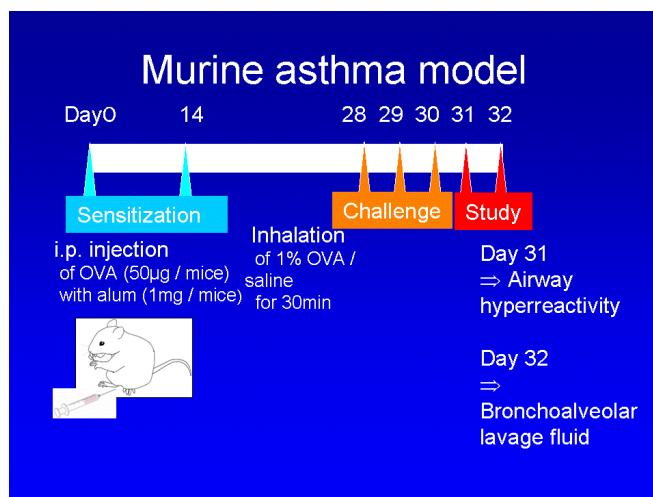


図3 アレルギー性気管支喘息モデルの作成

D. 考察

気管支喘息、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。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 of 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・蛋白系の生理的意義・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) Saito A, Suzuki HI, Horie M, Ohshima M, Morishita Y, Abiko Y, Nagase T. An integrated expression profiling reveals

target genes of TGF- β and TNF- α possibly mediated by microRNAs in lung cancer cells. PLoS One 2013; 8: e56587.

2) Noguchi S, Hijikata M, Hamano E, Matsushita I, Ito H, Ohashi J, Nagase T, Keicho N. MxA transcripts with distinct first exons and modulation of gene expression levels by single-nucleotide polymorphisms in human bronchial epithelial cells. Immunogenetics 2013; 65: 107-114

3) Noguchi S, Hamano E, Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Nagase T, Keicho N. Differential effects of a common splice site polymorphism on the generation of OAS1 variants in human bronchial epithelial cells. Hum Immunol 2013; 74: 395-401.

4) Narumoto O, Niikura Y, Ishii S, Morihara H, Okashiro S, Nakahari T, Nakano T, Matsumura H, Shimamoto C, Moriwaki Y, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N. Effect of secreted lymphocyte antigen - 6 / urokinase - type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2013 ; 438: 175-179.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Suppression of transforming growth factor $\beta 1$ in lung alveolar epithelium-decells using adeno - associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. *Exp Lung Res* 2011; 37: 175-185.

10) Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T. Simultaneous stimulation with TGF- $\beta 1$ -and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 119-128.

2 . 学会発表

1) Cellular and molecular mechanisms of epithelial mesenchymal transition in airway epithelial cells under airway inflammation.

The 18th APSR Meeting, Yokohama. (発表者：山内康宏、招待講演), 2013.

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

3) Molecular mechanisms underlying respiratory diseases. The 16th APSR Meeting, Shanghai. (発表者：長瀬隆英、招待講演), 2011.

4) モデルマウスを用いた呼吸器疾患の病態解明：第 53 回日本呼吸器学会総会 (発表者：長瀬隆英、教育講演), 2013.

5) 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 (発表者：長瀬隆英、教育講演), 2012.

6) 高齢者の呼吸器疾患：第 53 回日本老年医学会総会 (発表者：長瀬隆英、教育講演), 2011.

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息の病態における炎症性細胞の関与：

1) マスト細胞、2) 好塩基球、3) 血小板、の役割に関する研究

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	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
	三 田 晴 久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	特別研究員
	梶 原 景 一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	小 野 恵 美 子	ハーバード大学・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

研究要旨：

1) マスト細胞の関与：我々は過去に、アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応には、好酸球活性化は生じないが、マスト細胞活性化が生じることを証明し報告してきた (CEA2003,2004,Allergy 2004 etc)。しかし、マスト細胞活性化の旧来の指標の増加はわずかであり、本当にマスト細胞活性化が生じているかは十分に解明されていなかった。さらに 2010 年に我々は新規マスト細胞活性化指標である 2,3-dinor-9α11β-PGF2 測定系をまず確立し、旧来の指標以上に新規指標は増加し、その増加と U-LTE4 は強く相関し、アスピリン喘息におけるマスト細胞活性化が証明した(JACI 2010)。しかし、この増加幅は不十分であったため、今回さらなる新規代謝産物を同定し、検討した結果、アスピリン過敏には、マスト細胞活性化が確実に生じてることが確認できた (JACI 2012) これらの成績は国際的にも初めてであり、AIA 機序の本質にせまる今後の研究の一助となる。

2) 好塩基球の関与：好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが (JACI 2010) AIA での関与は不明である。目的：AIA での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。結果・考察：我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることを過去に示しているが (JACI 2010) AIA 安定期では、好塩基球の活性化は認めず、さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された。これらの結果は少なくとも AIA では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。結論：アスピリン喘息の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。

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

以上の成果をまとめると、安定期のアスピリン喘息には血小板活性化が強く特異的に関与しており、特に血小板と顆粒球、好酸球との細胞間作用により CysLT などのメディエーター過剰産生や強い炎症病態に関与していると推定された。しかし好塩基球の関与はなく、マスト細胞はアスピリン誘発時に強く活性化することが初めて明らかとなった。

A．研究目的

1) マスト細胞：喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息（以下 AIA）は COX-1 阻害を有するすべての NSAIDs 投与により、気道収縮反応を誘発する。その反応の主役はマスト細胞と考えられているが、十分な証拠は得られていない。

2) 好塩基球：背景：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（JACI2012 など）。また好酸球からの CysLTs は少なくともアスピリン誘発時はほとんど生じていないことを、我々ら（Mita et al CEA 2005）は証明している。その一方で、好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに一般喘息の自然発作時に好塩基球の活性化が生じることを我々は以前に証明したが（JACI 2010）、AIA での関与は不明である。目的：AIA での好塩基球の関与を安定期と誘発時の末梢血好塩基球活性化指標である CD203c を用いて明らかにする。

3) 血小板：背景：AIA ではアスピリン 100 mg 以下の低用量 COX1 阻害作用で明らかな発作が誘発される。AIA ではアスピリン投与後に 3 - 7 日間の不応期が全例で生じるが、この現象は誘発反応のなかでも非常に特徴的であり、他の誘発後には認めない。仮説とその発案理由： の背景にもっとも矛盾のない機序として AIA 病態での血小板の関与を推定する。すなわち、低用量アスピリンで COX 阻害されるのは、血小板の COX1 のみである。また血小板 COX1 阻害は一度のアスピリン投与でも数日間効果が持続する。目的：仮説の証明、すなわち AIA の安定期における血小板活性化の証明を行う。

B．研究方法

1) マスト細胞：国立病院機構相模原病院アレルギー科受診患者のうち、病歴から AIA が疑われた 18 名を対象に、診断目的で行われたアスピリン負荷試験を行った。負荷試験の結果、AIA10 名と非 AIA8 名であった。アナフィラキシー（AN）発作群 8 名も同様に検討した。負荷試験前後の尿を用いて、すべて HPLC による精製・抽出後 PGF2 α , ent-PGF2 α について EIA にて測定した。

2) 好塩基球：対象：AIA14 例も追加検討した（安定期と負荷時）。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。

3) 血小板：対象：負荷試験にて確定診断のついている AIA 30 名と、年齢、性別、重症度をマッチさせた非 AIA 21 例や慢性好酸球肺炎 6 例、健常人 15 例を対象とした。抗血小板薬内服、糖尿病、血栓症、自己免疫疾患、6 週間以内の感染既往は除外した。また一部は負荷試験において下記の項目を経時的に測定した。

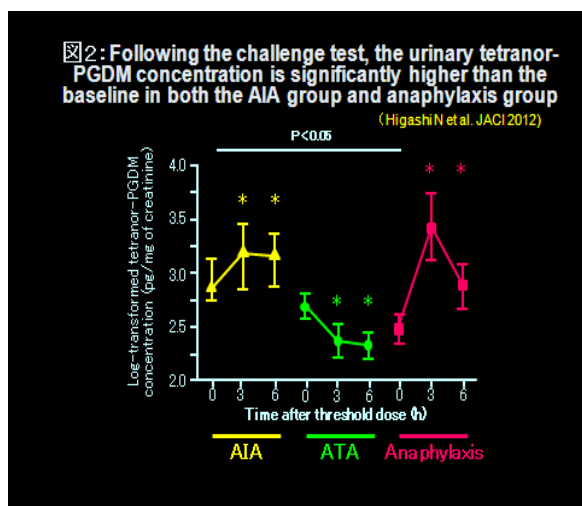
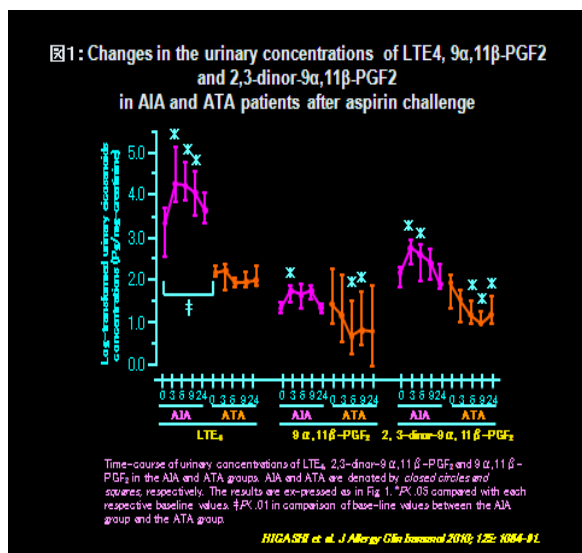
方法：末梢血フリー血小板上の血小板活性化マーカーを FACS で解析、さらに液性因子である末梢血中の血小板活性化指標である sCD40L, sCD62P を測定した。

（倫理面への配慮）

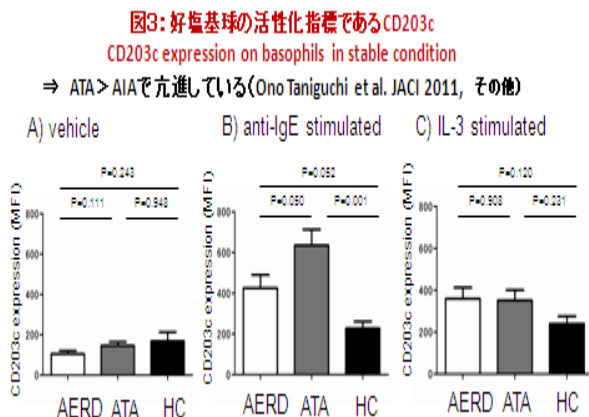
- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

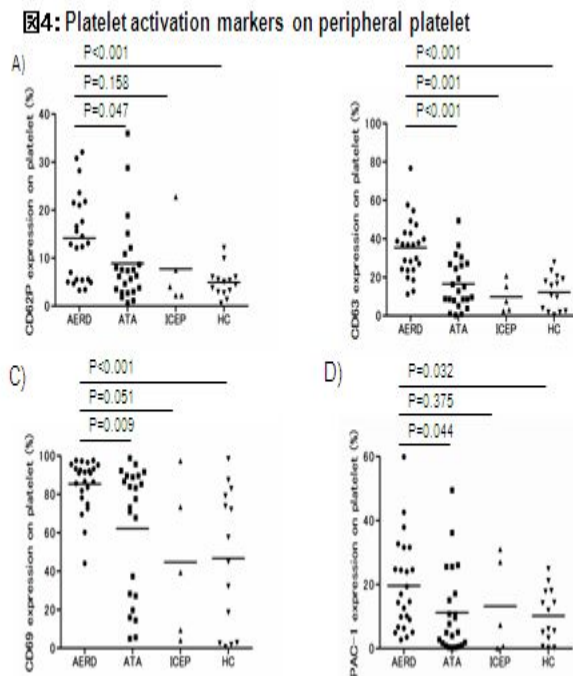
1) マスト細胞：AIA 群においては、2,3-dinor-9α,11β-PGF₂（新規マスト細胞活性化指標で PGD₂ 代謝産物）が著増することが判明した（図1：JACI2010）。AIA 群も AN 発作群も尿中 LTE₄ や尿中 PGD₂ 代謝産物には有意な正の相関が見られたが、その相関パターンは明らかに異なっていた（JACI2010 図省略）。またさらに高感度新規 PGD₂M の有意増加も証明した（JACI2012 図2）。



2) 好塩基球:AIA 安定期では、非 AIA に比べ、好塩基球の活性化は認めず（図3）。さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少し、その活性化はなかった（図省略）。



3) 血小板：アスピリン喘息（AIA）における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、非 AIA と比較して有意に高値であり（図4）CysLT 過剰産生と関連していることが判明した（図省略）。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた（図5）。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた（図6）。



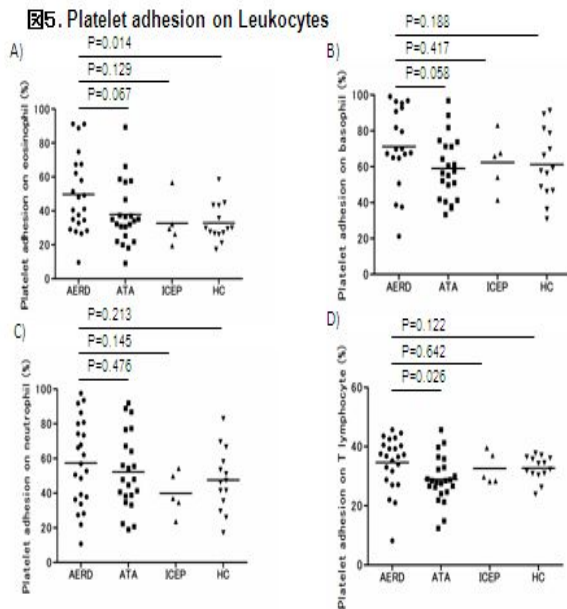
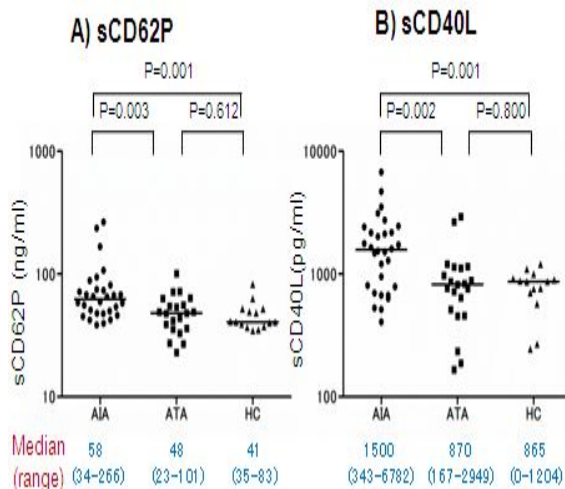


図6: 血小板活性化の液性因子もAIAで増加



D . 考察

- 1) マスト細胞：アスピリン喘息では、アスピリン誘発時にマスト細胞が活性化し、CysLTs産生の主役であることが証明された。さらに同様の反応を示すアナフィラキシーとは、病態が異なることが証明された。
- 2) 好塩基球：我々はすでに一般喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著なることを過去に示しているが (JACI 2010、図示なし) AIA

安定期では、好塩基球の活性化は認めず (図3) さらにアスピリン誘発時には活性化好塩基球が減少する可能性が示唆された (図省略)。これらの結果は少なくとも AIA では好塩基球活性化が主病態でないことを示唆している。

3) 血小板：アスピリン喘息 (AIA) における末梢血血小板上活性化マーカー4種すべてにおいて、非 AIA と比較して有意に高値であり (図4) CysLT 過剰産生と関連していることが判明した (図省略)。さらに血小板と好酸球などの顆粒球との付着も有意に増加していることが確認できた (図5)。さらに液性因子での血小板活性化も証明できた (図6) ことから、また非 AIA と健常人とは差がなかったことから、AIA では安定期でも特異的に血小板が活性化し、好酸球などと付着も多く、両者のクロストークにより、CysLT などの産生亢進、病態形成に関与していると推定された。しかしアスピリン負荷時には、その変動は明らかでなかったこと (図省略) から、アスピリン誘発への直接の関与は不明であった。

E . 結論

- 1) マスト細胞：アスピリン喘息において、新規バイオマーカーによる検討で、アスピリン過敏反応ではマスト細胞が強く関与していることが証明された。
- 2) 好塩基球：アスピリン喘息の安定期やアスピリン誘発時に、明らかな好塩基球の関与は認めない。
- 3) 血小板：アスピリン喘息の安定期では特異的に血小板が活性化しており、AIA の基本病態へ関与している可能性が高い。しかし誘発時の関与は不明である。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

「総合研究報告書」

G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと

2 . 学会発表

「総合研究報告書」

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

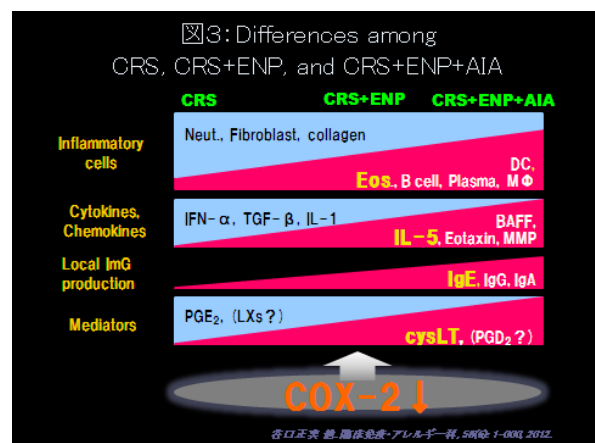
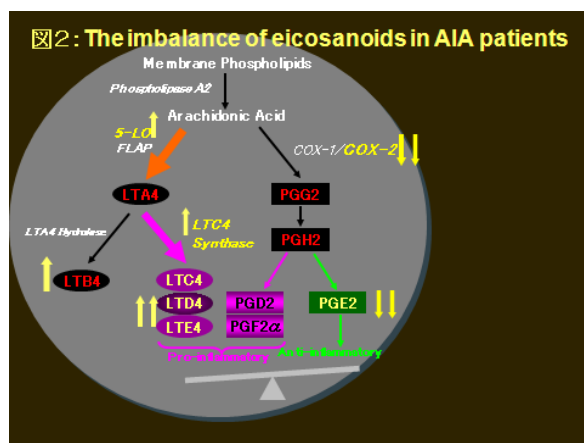
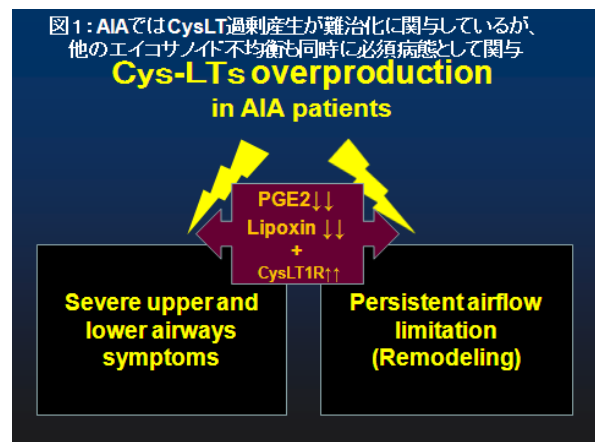
NSAIDs 過敏喘息の病態におけるエイコサノイド不均衡：

- 1) CysLT 過剰産生病態の意義
- 2) LTB4 産生亢進、
- 3) 抗炎症性エイコサノイド産生低下 (PGE2 とリポキシン)
- 4) 自然 COX 2 誘導 [喫煙] の影響、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	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部	研究員
	林 浩 昭	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・治療薬研究室	室長
	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
	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	特別研究員

研究要旨：

AIA の基本重要病態として CysLT 過剰産生と抗炎症性メディエーター産生低下を見出した。またエイコサノイド不均衡が必須病態であることも確認した。これらの特徴的な病態にシクロオキシゲナーゼ、特に COX2 の低下が関与していると推定した。また自然界の COX2 誘導因子である喫煙が AIA 発症を抑制している可能性を発見した。これらはすべて新知見であり、AIA 病態の世界的な解明に寄与すると確信する。



A . 研究目的

1) CysLT は好酸球性気道炎症や気道アレルギー

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。

2) すでに尿中ロイコトリエン E4 濃度 (U-LTE4) は、生体内の CysLTs 産生を反映する最も適切な指標として広く認識されている。しかし尿中 LTE4 測定は、尿量による影響 (クレアチニン補正が必要) 尿中測定阻害物質の存在、さらに月経時や排尿後に採取不能となるなど、幾つかの欠点も指摘される。さらにまた尿中における LTB4 濃度は正確には測定困難であった。そこで今回、我々は、それらの欠点を有せず、かつ非侵襲的に繰り返し採取可能な唾液中の CysLTs と LTB4 濃度に着目し、その濃度測定の可否や意義を、特にアスピリン喘息 (AIA) で明らかにすることを目的とした。

3) アスピリン喘息の特徴的病態として、CysLTs 過剰産生があるが、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。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 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。

4) 背景：AIA の特徴的基本病態として気道の PGE2 産生低下がある。その機序として気道におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) 2 活性の低下が推定されている。ヒト気道において、最も気道の COX 2 活性を刺激するものとして、喫煙があげられている。

仮説：AIA 患者では喫煙者が少ない、もしくは喫煙が AIA 発症を抑制する仮説が成立する。

B. 研究方法

1) 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。

2) 対象：アスピリン負荷試験で確定診断した AIA 1 5 例および。年齢、性別、重症度をほぼマッチさせ負荷試験で NSAIDs 過敏が否定された非 AIA 1 1 例と健常人 10 例を対照とした。1 - 2 ml の唾液を午前中に採取後、-35 度で測定まで 0 - 2 ヶ月保存した。測定は既報の方法 (HPLC で精製後に Cayman の EIA キット) にて LTC4, D4, E4, B4 を測定した。

3) 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。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。また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。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。

4) AIA 確定例 127 例と非 AIA (負荷試験で確定した ATA1=100 例と疫学調査での相模原市における非 AIA = 1270 例) の問診から得られた喫煙歴を正確に比較する (症例対照研究)。

(倫理面への配慮)

検査結果や臨床背景は(独)国立病院機構相模原病院における調査はカルテ記載事項からの調査であり、通常の医療行為の範囲である。調査の個人情報情報は暗号化されており、保護には十分配慮した。また本研究内容は倫理委員会での承認済みである。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) 【AIA におけるアスピリン誘発時の U-LTE4 濃度推移】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(詳細は AI2011 など参照)。

2) 【唾液中の CysLTs 濃度と LTB4 濃度測定の可否と再現性】図 1 , 2 に示すように、十分な測定感度をもって唾液中の CysLTs と LTB4 は測定可能であることが確認できた。また再現性も十分であった (データ省略) 。【唾液中各

CysLTs 濃度とアスピリン過敏性】従来尿中ではとらえられなかった LTC₄、D₄ 濃度も十分測定可能であることが判明した。また AIA では LTE₄ だけでなく、LTC₄ が非 AIA に比し有意に高値であった。【唾液中の LTB₄ 濃度の比較】尿中では測定困難であった LTB₄ 濃度が唾液中で測定でき、かつ AIA での有意な増加が初めて確認された (AI2012) 。

3) アスピリン喘息では、気道局所だけでなく、全身性の PGE₂ 産生低下を認めた (JACI2010、AI2013) 。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。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)

4) 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,)、LTE₄/15epi-LX 比は有意に高値であった (14.5 vs 1.9, p<0.01)。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)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 (CEA2012 参照) 。

5) AIA では有意に現喫煙者が少なかった。また AIA では過去喫煙があるも、喘息発症前に禁煙している割合が有意に多かった。

D . 考察

詳細は個別の年度別の成果に記載したが、各研究ともに新規の国際的な発見や知見が得られた。今回の成果をまとめると 2 つの病態、意義が明らかとなった。

CysLT 過剰産生病態が必要条件であるが十分でなく、他の抗炎症性メディエーター産生低下も必須病態である (図 1) 。各種エイコサノイド不均衡が基礎病態として特徴的である

(図2)。すべての基本に COX2 低下が関与している可能性があり、喫煙(COX2 誘導因子) は AIA 発症を抑制する可能性がある。

3. その他
なし

E. 結論

AIA の基本重要病態として CysLT 過剰産生と抗炎症性メディエーター産生低下を見出した。またエイコサノイド不均衡が必須病態であることも確認した。これらの特徴的な病態にシクロオキシゲナーゼ、特に COX2 の低下が関与していると推定した。また自然界の COX2 誘導因子である喫煙が AIA 発症を抑制している可能性を発見した。これらはすべて新知見であり、AIA 病態の世界的な解明に寄与すると確信する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

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

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
次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析(RNA-Seq)による解析

研究分担者 藤 枝 重 治 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授
研究協力者 徳 永 貴 広 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 医員
鈴木 弟 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 医員
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助教
高 林 哲 司 福井大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学 助教
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

研究要旨：

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(AIA)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。機能としては好酸球の遊走に関与していることが判明した。これまでのアスピリン負荷試験などリスクを伴う診断法以外の方法として、L-plastinが有用である可能性が示唆された。

一方で鼻茸中のWhole transcriptome(RNA-seq)を、次世代シーケンサー(NGS)を用いて解析し、新規トランスクリプトを同定した。その結果、アスピリン喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎群において特異的に発現量が多く、かつ有意差のあった遺伝子が112個同定された。NGSによって、好酸球性副鼻腔炎に関与する遺伝子を検索することができた。

A．研究目的

マクロライド療法や内視鏡下副鼻腔手術(ESS)の発達に伴い、慢性副鼻腔炎に対する治療成績は、近年向上した。しかし、それらの治療によっても治癒しえない易再発性・難治性の慢性副鼻腔炎として、好酸球性副鼻腔炎(ECRS)が注目されている。そのような副鼻腔炎では、アスピリン不耐症(AIA)、NSAIDsアレルギー、気管支喘息の合併が有意に関与していることがわかった。

AIA患者における鼻茸の解明のために、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、AIA群で有意に発現が2倍以上亢進している61スポットと、発現が0.5倍以下に減少している33スポットを同定した。そのうち、AIA群において有意に発現亢進している蛋白としてL-plastinを同定した。本研究では、まずL-plastinの機能

解析を行った。

また一方で、近年実用化された次世代シーケンサー(NGS)は、大量の塩基配列を一度に解析できる高性能シーケンサーであり、未知の配列も含めた網羅的な解析が可能である。

そこで更なる基礎的件研究としてAIA患者の鼻茸におけるWhole transcriptome(RNA-seq)をNGSを用いて解析した。

B．研究方法

1) L-plastinの発現誘導：

好酸球におけるL-plastin機能解析を行うために、apicidinで好酸球に分化誘導した好酸球様細胞株EoL-1を用いて実験を行った。好酸球の活性化・生存・浸潤に重要であるサイトカイン・ケモカイン(IL-4, IL-5, IL-13, RANTES, Eotaxin, TNF α), LTB₄, LTD₄にて刺激し、

L-plastin の発現変化を real time polymerase chain reaction (PCR)法で検討した。

2) Lipopolysaccharide (LPS)とアスピリンの好酸球に及ぼす影響：

EoL-1 細胞株を使用し、LPS、アスピリンそれぞれの存在下、もしくは L-plastin に対する siRNA 遺伝子導入後、EoL-1 細胞株における L-plastin と CysLT1R の mRNA 発現変化を real time PCR 法にて測定した。

3) 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。

4) 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。さらに GM-CSF1000ng/ml で刺激した。

5) 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。

6) Whole transcriptome (RNA-seq)：トランスクリプトーム解析

アスピリン喘息合併を含む好酸球性副鼻腔炎 (E CRS) と非好酸球性副鼻腔炎 (non-E CRS)

とに分類した。E CRS 群の鼻茸 5 例、non-E CRS 群の鼻茸 5 例と、健常者鼻粘膜擦過細胞 (Control) 5 例を検討した。

鼻茸および擦過細胞から total RNA を抽出し、rRNA を除去し、断片化した cDNA ライブラリーを作成し、SOLiD™ 5500x1 (LifeTechnologies 社)を用いてシーケンスを行い、Lifescop™ Genomic Analysis Software (LifeTechnologies 社)を用いてゲノムマッピングを行い、Avadis® NGS software (Strand Scientific Intelligence 社)を用いて発現解析を行った。

発現差解析は、マッピングされた全トランスクリプトームから、全てのサンプルで低発現のものを除去し、E CRS と non-E CRS とで発現差が 5 倍以上のものを抽出し、t 検定および Benjamini-Hochberg FDR 補正を行って有意であるものを抽出した。

(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) 分化誘導した EoL-1 細胞株を IL-4、IL-5、IL-13、RANTES、Eotaxin、TNFα、LTB4、LTD4 で刺激しても、L-plastin の mRNA 発現変化は認められなかった。

2) LPS で刺激することにより、CysLT1R は発現が有意に増加し、L-plastin の発現も増加傾向がみられた。またアスピリンの処理によって LTC4mRNA の発現は上昇した。次に

L-plastin の siRNA を導入すると LPS 刺激による CysLT1R mRNA の上昇は解除された。

3) 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。

4) 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。

5) 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。

6) ECRS 群対 non-ECRS 群の発現差解析において、有意差のある遺伝子を 12 個同定した。ECRS 群で高発現のものは 3 個、反対に non-ECRS 群で高発現のものが 9 個同定された。ECRS 群で高発現の 3 遺伝子のうち、過去の報告で末梢血好酸球に発現がない遺伝子が 1 個同定された。これら 12 個の遺伝子のうち既知の遺伝子は 10 遺伝子、新規は 2 遺伝子であった。

また、Control 群を加えた 3 群間の発現差解析では、ECRS 群に有意に高く発現しているが、末梢血好酸球には発現していない遺伝子が 112 個同定された。また non-ECRS 群の中に遺伝子発現プロファイルが異なる 2 群が存在することも示され、Gene ontology 解析にて 2 群間で線毛関連遺伝子 17 個に有意な発現差がみられることがわかった。

しかし、この 2 群間で、症状や再発性・難治性、診断基準スコアに有意な違いは認められなかった。

D . 考察

好酸球様細胞株 EoL-1 を LPS で刺激することにより、CysLT1R 及び L-plastin の発現が増加した。CysLT1R は AIA で発現が亢進しており、AIA 発症に重要な因子の一つである。このことは EoL-1 細胞における LPS 刺激が AIA の in vitro モデルになる可能性が見出された。さらに、L-plastin の発現は CysLT1R 発現に関連しており、L-plastin がアスピリン不耐症に重要な役割を担っていることが示唆された

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。

トランスクリプトーム解析で同定された 112 個の遺伝子は、ECRS で特異的に発現しており、鼻茸に浸潤している好酸球と正常末梢血好酸球との発現の違いを反映しているか、あるいは鼻茸中の好酸球以外の組織での発現を反映していると考えられる。NGS は網羅性や新規配列の発見には優れているが、配列読み取り

にバイアスがあるなどの問題点も指摘されており、マイクロアレイなど他の解析法での結果もあわせて検討し、最終的には real-time PCR での追認が必要である。

また、診断基準で non-ECRS と分類された中に、線毛関連遺伝子の発現プロファイルが異なる 2 群が存在することがわかった。線毛機能の障害が副鼻腔炎発症の一因となっていることは以前から知られているが、non-ECRS の中に線毛機能障害の程度や性質が異なるものが存在し、それらが発症機序や病態に関与することが示されれば、遺伝学的な治療へのアプローチができるようになるかもしれない。

本研究で同定された遺伝子発現の違いが、ECRS の難治性・再発性に関与しているか否かについて、さらなる遺伝子機能解析が必要である。

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。

また Whole transcriptome 解析を行い、疾患関連遺伝子の候補を同定した。今後その機能について検討していく。

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, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Increased

expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):584-592.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.003. Epub 2013 Mar 28.

2) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Cho SH, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Excessive Fibrin Deposition in Nasal Polyps Caused by Fibrinolytic Impairment through Reduction of t-PA Expression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jan 1;187(1):49-57. doi: 10.1164/rccm.201207-1292OC. Epub 2012 Nov 15

3) Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M.: Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int.* 2013 Nov 25. [Epub ahead of print]

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S: CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts. *Cytokine.* 57(2):245-50, 2012.2.

9) 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, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M: ORA11 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One.* 7(1):e29387. 2012.1.

10) Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S: B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced BlyS expression and production in human tonsillar fibroblasts. *Clin Immunol.* 141:365-71, 2011.12.

11) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H: Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int.* 60(4):491-6, 2011.12

12) Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S: Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Allergol Int.* 60(4):449-57, 2011.12.

13) 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, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, 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.* 6(11):e26987. 2011.11

14) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M,

Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K: Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet.* 7(7):e1002170. 2011.7.

15) Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K: Japanese Society of Allergology: Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergol Int.* 60(2):171-89, 2011.3.

16) Yamamoto H, Yamada T, Takabayashi T, Sunaga H, Oh M, Narita N, Kojima A, Fujieda S: Platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase enhanced human IgE production. *Allergol Int.* 60(1):79-85, 2011.3.

17) Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S: Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.*:60(1):87-92, 2011.3.

18) Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S: Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia. *Acta Otolaryngol.* 131(1):96-100, 2011.1.

2 . 学会発表

1) 徳永貴広、意元義政、坂下雅文、藤枝重治. 次世代シーケンサーを用いた Whole transcriptome 解析 (RNA-seq)による好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定. 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2014.2. 徳島

2) Fujieda S: Diagnosis for eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 12th Taiwan

-Japan conference on otolaryngology -head and neck surgery. Symposium 2013.12. Taipei

3) 高林哲司、加藤 厚、藤枝重治、Schleimer RP: 肥満細胞の多様性と好酸球性副鼻腔炎に関する検討. 第 63 回日本アレルギー学会 シンポジウム 2013.11. 東京

4) 高林哲司、加藤 厚、藤枝重治、Schleimer RP: 好酸球性副鼻腔炎の病態形成メカニズム. 第 63 回日本アレルギー学会 シンポジウム 2013.11. 東京

5) Tokunaga T, Ninomiya T, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Noguchi E, Arinami T, Fujieda S. Whole Transcriptome using next-generation sequencer (RNA-seq) identifies genes associated with eosinophilic chronic rhinosinusitis. 7th International symposium on recent advances in rhinosinusitis and nasal polyposis. 2013.10. Matsue.

6) 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎診断ガイドライン -好酸球性副鼻腔炎の診断基準-. 第 52 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 2013.9. 福井

7) 富田かおり、鈴木弟、藤枝重治: アスピリン不耐性喘息関連タンパクの機能解析. 第 52 回日本鼻科学会 2013.9. 福井

8) 高林哲司、藤枝重治: 線溶系制御異常による慢性副鼻腔炎の病態形成メカニズムに関する検討 第 52 回日本鼻科学会 基礎アップデートセミナー 2013.9. 福井

9) 高林哲司、加藤 厚、藤枝重治、Schleimer RP: 好酸球性副鼻腔炎の病態形成における肥

満細胞の役割 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム 2013.5. 横浜

10) 藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎の取り扱い. 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 ランチョンセミナー2013.5. 札幌

11) Fujieda S: Eosinophilic chronic rhino-sinusitis. The 45th annual meeting of Korean Rhinology Society. 2013.3. Seoul

12) 富田かおり、鈴木弟、藤枝重治: アスピリン不耐性喘息関連タンパクの機能解析. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2013.2. 倉敷

13) 徳永貴広、意元義政、坂下雅文、藤枝重治. 次世代シーケンサーを用いた Whole transcriptome 解析 (RNA-seq)による好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定. 第31回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2013.2. 倉敷

14) 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.

15) 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.

16) 鈴木弟、田中幸枝、月舘利治、伊藤有未、能美希、児玉悟、鈴木正志、山田武千代、

出原賢治、春名眞一、藤枝重治: 鼻茸組織におけるアスピリン不耐症特異的蛋白の検索.

アスピリン不耐症・難治性喘息研究会 2011.11. 東京

17) 鈴木弟、田中幸枝、月舘利治、伊藤有未、能美希、児玉悟、鈴木正志、山田武千代、出原賢治、春名眞一、藤枝重治: アスピリン不耐症と慢性副鼻腔炎における鼻茸の相違 第50回日本鼻科学会学術講演会 2011. 12. 岡山

18) Fujieda S, Sakashita M, Hirota T, Osawa Y, Harada M, Yoshimoto T, Tamari M: Association between genetic variant of interleukin-33 and seasonal allergic rhinitis in the Japanese population. Collegium Oro-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum 2011.9. Bruges, Belgium

19) Fujieda S: New clinical marker for allergic rhinitis. 14th International Rhinology Society & 30th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose 2011.9. Tokyo, Japan

20) Fujieda S: New therapeutic strategy for allergic rhinitis. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2011.12. Kobe, Japan

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 過敏副鼻腔炎の難治化メカニズムに関する研究

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 過敏気道疾患では、高率に副鼻腔炎(鼻茸)を合併し、難治である。我々は、NSAIDs 過敏副鼻腔炎の難治化メカニズムに関する以下の研究を行った。TLRを介する微生物曝露による病態の増悪メカニズムにおけるNSAIDsの関与について鼻茸細胞を用いて解析した。その結果、NSAIDsを添加した場合には、鼻茸細胞はTLR4リガンドであるリポ多糖(LPS)の刺激に対して有意なIL-5およびIL-13の産生を示した。この産生はPGE₂の添加により有意に抑制された。以上より、TLRを介した微生物曝露によるNSAIDs過敏気道疾患の増悪メカニズムのひとつに、NSAIDsによるCOX阻害に伴う内因性PGE₂の合成阻害が関与する可能性が示唆された。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。その結果、IL-22の発現はNSAIDs過敏の有無で差を認めなかったが、エンテロトキシン刺激に対して誘導される鼻茸細胞からのIL-22産生はNSAIDs添加により有意に抑制されたことから、NSAIDs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。鼻副鼻腔粘膜における芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor: AhR)の発現を観察し、NSAIDs過敏の有無によるAhR発現の差異について、免疫染色およびリアルタイムPCRにて検討した。その結果、NSAIDs過敏喘息患者由来鼻茸ではNSAIDs耐性喘息患者由来鼻茸と比較してAhR mRNA発現量が有意に低下していた。NSAIDs過敏の発現メカニズムのひとつとしてAhRの発現抑制に伴う過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

A．研究目的

アスピリン喘息や好酸球性鼻茸などNSAIDs過敏気道疾患の病因のひとつとして、NSAIDsによるCOX阻害、特に内因性PGE₂の合成阻害による免疫制御機構の破綻が疑われている。今回の検討では、外的因子として微生物曝露、特にTLR4リガンドであるリポ多糖(LPS) 内的因子としてIL-22および芳香族炭化水素受容体(Aryl hydrocarbon receptor: AhR)に注目し、NSAIDs過敏副鼻腔炎における発現や機能的解析を行った。

B．研究方法

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やAhRの局在を観察し、mRNA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発現量を比較した。また手術時に得られた鼻茸を酵素処理し、細胞を分離した。鼻茸細胞をLPSや黄色ブドウ球菌エンテロトキシンにて刺激し、培養上清中のIL-5、IL-13およびIL-22をELISAにて測定した。NSAIDsの影響を検討するために、DNPCsをジクロフェナック(Diclofenac: DIC)にて前処置し、同様の検討を行った。

(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

微生物曝露による病態の増悪メカニズムにおける NSAIDs の関与について

鼻茸細胞を LPS にて刺激をしても、単独では有意な IL-5 および IL-13 の産生は誘導されなかった。一方、NSAIDs 曝露、すなわち DIC で前処置した場合には、鼻茸細胞は LPS の刺激に対しても有意な IL-5 および IL-13 の産生を示した。このサイトカイン産生は PGE₂ の添加により抑制された。

NSAIDs 過敏副鼻腔炎における IL-22 の役割について

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。鼻茸では非副鼻腔炎患者由来の鉤状突起に比較して IL-22mRNA 量が有意に亢進したが、鼻茸間では NSAIDs 過敏の有無では有意な差を認めなかった。鼻茸細胞はエンテロトキシン刺激に対して有意な IL-22 産生を示し、この産生は NSAIDs 添加により有意に抑制された。

NSAIDs 過敏副鼻腔炎における AhR の発現について

鼻茸および鉤状突起粘膜にはいずれも AhR タンパクの発現を認めた。AhR の mRNA 発現量は鉤状突起粘膜に比較して鼻茸で有意に亢進した。鼻茸間での発現量を比較すると、

NSAIDs 過敏喘息患者由来鼻茸では NSAIDs 耐性喘息患者由来鼻茸と比較して AhR mRNA 発現量が有意に低下していた。

D. 考察

微生物曝露による病態の増悪メカニズムにおける NSAIDs の関与について

今回の検討からは、鼻茸は TLR を介した微生物曝露による好酸球性炎症の惹起に対して、潜在的に NSAIDs 過敏であることが示唆された。さらに TLR を介した微生物曝露による NSAIDs 過敏に伴う気道好酸球性炎症の増悪メカニズムのひとつとして、内因性 PGE₂ の合成能低下が関与する可能性が考えられた

NSAIDs 過敏副鼻腔炎における IL-22 の役割について

鼻茸

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、NSAIDs 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た。鼻茸細胞のエンテロトキシン刺激による IL-22 産生は NSAIDs の添加により有意に抑制されたことから、NSAIDs 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。

NSAIDs 過敏副鼻腔炎における AhR の発現について

最近の報告では、AhR の活性化は Th17 細胞の増殖を抑制することや B 細胞の免疫グロブリン産生細胞への分化を抑制することが明らかとなっている (Esser C, et al. Trends Immunol 2009)。今回の結果からは、NSAIDs 過敏の発現メカニズムのひとつとして AhR の発現抑制に伴う過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

E . 結論

NSAIDs 過敏副鼻腔炎の病態に、COX 阻害による PGE₂ 産生低下や IL-22 産生抑制が重要であること、AhR の発現抑制に過剰な免疫応答の惹起が関与する可能性が考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K. Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin. *Clinical and Experimental Allergy* 41: 171-178, 2011.

2) Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K. Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 277-279, 2011.

3) Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D₂ receptor (DP)-dependent pathway. *Clinical and Experimental Immunology* 163: 260-269, 2011.

4) Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K,

Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-31, 2011.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis. *Allergology International* 62: 487-493, 2013.

11) Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara A, Okubo K. Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline. *Allergology International* 62: 181-189, 2013.

12) Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K. Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77: 674-676, 2013.

13) Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S. Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One* 8: e67057, 2013.

2 . 学会発表

1) 岡野光博. 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-.第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011 年

(シンポジウム).

2) 岡野光博. 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント.第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011 (教育セミナー).

3) 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).

4) 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 (教育セミナー).

5) 岡野光博. アレルギー性鼻炎の治療-点鼻ステロイドの利点 . 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 . 横浜. 2013 年 (シンポジウム).

6) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における Minimal Persistent Inflammation . 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 東京. 2013 年 (教育講演).

7) 岡野光博. Th2 サイトカイン阻害薬の可能性 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 . 東京. 2013 年 (教育セミナー).

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

好酸球性副鼻腔炎での呼気 NO の評価と IgE 抗体の関与について

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
研究協力者 月館 利治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
吉村 剛 獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科 講師
中山 次久 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

研究要旨：

下気道において呼気 NO は、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における好酸球性炎症を評価するバイオマーカーである。そこで好酸球性副鼻腔炎の術前および術後の病態評価のために、呼気鼻 NO 測定を検討した。術前においては、鼻ポリープによる鼻腔閉鎖のため、重症度との相関はなかった。術後、各副鼻腔が開放された状態では、好酸球数と相関が認められ、上気道の評価に使用できる可能性が示された。

また、好酸球性副鼻腔炎での経口ステロイド薬以外の治療法を探索するために、喘息において有効性が指摘されている抗 IgE 療法の有効性について検討した。副鼻腔粘膜にも多数の IgE の存在が指摘され、抗 IgE 療法の有効性の可能性が想定された。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、喘息やアスピリン喘息を合併することが多く、治療として内視鏡下鼻内副鼻腔手術を施行しても予後不良であり、経口ステロイド薬のみが著効とされる。また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。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る (Lundberg, 1996)。呼気 NO (一酸化窒素) 濃度の測定は、気管支喘息における病態、重症度の判定のみならず、治療評価においてもその有用性は知られている。下気道において呼気 NO は、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における好酸球性炎症を評価するバイオマーカーである。一方、上気道においても、好酸球性炎症の評価としてのバイオマーカーとして期待されるが、

未だその評価に対しては十分確立されていない。喘息においての低侵襲で信頼性の高い NO 濃度を、術前および術後に検討した。

一方、病態には、副鼻腔粘膜に浸潤した多数の好酸球のみでなく、組織中の IgE 抗体の増多が指摘されている。すなわち、Nasal polyposis では staphylococcus aureus が存在し、その enterotoxin がスーパー抗原となり Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強しているとされる。好酸球性副鼻腔炎では、肥満細胞の増加も指摘され、IgE と架橋してどのような病態形成しているかは不明である。近年、重症喘息における抗 IgE 療法の有効性が証明されている。術後の再燃に対して、経口ステロイド薬以外の治療法を求めて、喘息において有効性確率され保険収載されている IgE 抗体療法について上気道の評価を加えた。

B．研究方法

慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を施行した 33 例を対象とした。除外症例とし

て片側性副鼻腔炎症例、再手術症例、喫煙者、アスピリン喘息症例、完全鼻閉で NO を測定しえなかった症例とした。検討項目は CT score (Zinreich method), Polyp score (0-4), 血清総 IgE 値, 血中好酸球数, 組織中 MBP 陽性細胞数 (鉤状突起), 気管支喘息, 通年性アレルギー性鼻炎とし、呼気 NO、鼻呼気 NO に影響を与える因子を重回帰分析で解析をした。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 を口を閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。副鼻腔粘膜における NOS2 の発現を検討するために術中に採取し凍結保存した鉤状突起を用いて iNOS に対する免疫組織染色を施行した。一次抗体として NOS2 (Stanz Cruz Biotechnology, INC) を 400 倍の希釈率で反応させた。粘膜上皮下の NOS2 陽性浸潤細胞数をカウントした。

また慢性副鼻腔炎 (非好酸球性) と好酸球性副鼻腔炎の術後の呼気 NO 濃度を携帯型測定器 (NioxMino) で計測した。測定は安静呼気で呼気口腔と鼻腔経由の 2 つのルートで計測した。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。

アスピリン喘息合併副鼻腔炎 (AIA sinusitis), 非アスピリン喘息合併副鼻腔炎 (ATA sinusitis), 喘息合併しない副鼻腔炎 (sinusitis) の各群における再燃例において、手術前後における鼻ポリープを採取して、好酸球数、IgE 抗体陽性数、肥満細胞数 (AA1 抗体陽性数)、Amphiregulin 陽性細胞数を比較した。同時に血中 IgE 値の推移も比較した。

(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。

採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利益になることはない。

採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。

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

1. 慢性副鼻腔炎術前の呼気 NO 濃度は喘息と血中好酸球数と有意な相関をみたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score, CT score とは相関しなかった。一方、鼻呼気 NO 濃度は喘息と CT score に有意な相関を認めたと、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、血中好酸球数、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score とは相関しなかった。

鼻副鼻腔粘膜上皮下の NOS2 陽性細胞数は鼻呼気 NO 値に相関しなかった。一方、MBP 陽性細胞と鼻呼気 NO 値は有意な相関を示した。

2. 非好酸球性慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎の術後経過良好での鼻腔経由 NO 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との間には有意差はないが増加する傾向が認められた。血中好酸球数と IgE と鼻腔経由 NO との相関が認められた。

3. AIA sinusitis (4 例)、ATA sinusitis (6 例)、sinusitis (6 例) における手術時に採取した鼻ポリープ中の組織学的結果は以下の結果となった。

	AIAsinusitis	ATAsinusitis	Sinusitis
血中好酸球数	8.43%	8.29%	6.45%
組織好酸球数(x400)	355	121	170
血清総 IgE 値	354	770	135
AA1(x100)	49	62	88
Amphiregulin(x100)	2.55	1.2	1.5
組織 IgE(x100)	32	49	33

	AIAsinusitis	ATAsinusitis	Sinusitis
血中好酸球数	10.9%	6.75%	5.8%
組織中好酸球数 (x400)	197	217	110
血清総 IgE 値	312	677	118
AA1(x100)	54	59	45
Amphiregulin(x100)	2.33	1.1	0.9
組織 IgE(x100)	44	39	28

D. 考察

1. 呼気 NO 値に関しては、これまでの報告と同様に血中好酸球数と喘息の合併が影響していた。慢性副鼻腔炎において、鼻呼気 NO は、CT における重症度や鼻茸の大きさと逆相関の関係にあると報告されている。

(Colantonio D, et al. Clin Exp Allergy. 2002;32:698-701. Ragab SM, et al. Allergy. 2006;61:717-24.) 検討においては、CT スコアだけではなく、喘息も鼻呼気 NO に大きな影響を与えていることが明らかになった。その理由として、副鼻腔自然孔が閉鎖されることにより、副鼻腔からの NO の排泄が阻害されるとされる。

上皮下 NOS2 陽性細胞数は好酸球炎症との関連は認められるものの、鼻呼気 NO との関連は認められなかった。従って、慢性副鼻腔炎の術前においては、鼻呼気 NO は、副鼻腔の好酸球性炎症のバイオマーカーとしては適当でない可能性がある。

2. 経過良好時の非好酸球性副鼻腔炎の鼻腔経路 NO の中央値は約 100ppB であり、口腔経路 NO の正常値が 50ppB であり、鼻腔経路 NO の正常値は 100ppB 前後であると予想された。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、好酸球浸潤の増減を反映していると考えられた。経過良好時の好酸球性副鼻腔炎の鼻腔経路 NO は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。術後経過不良時、好酸球性副鼻腔炎の鼻腔経路 NO 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。今後は、ステロイド等の薬物療法による病態の変動に伴い NO の変化を計測し、内視鏡所見や CT のみならず NO での病態が把握でき、術後治療の目安になるかを検討していく。

3. 手術時の好酸球数、肥満細胞数、組織 IgE 陽性細胞は 3 群ともに高値を示した。血中好酸球数は高いが、血清総 IgE 値は、好酸球数と相関はなかった。再燃時においても同様な結果が得られた。したがって、局所での IgE 抗体と肥満細胞が産生増加し、同時に好酸球増多を引き起こすことが、好酸球性副鼻腔炎の再燃に関与していることが示唆された。抗 IgE 療法（アマリズマブ）の適応は成人で血中 IgE 濃度が 30-700IU/mL となっており、今回の対照症例ではいずれの群も合致する。IgE 抗体における好酸球性副鼻腔炎の効果についての報告は散見のみだが、鼻症状の改善を示すが鼻ポリープの消失あるいは縮小を認めないとの結果である。さらに、中断することで再燃するとの報告もある。また、好酸球性中耳炎では、治療後に耳漏が改善し、気骨導が軽度改善したと報告される。

E . 結論

1. 術前の呼気 NO においては、以前の報告と同様に、好酸球炎症との関連が認められた。それに対して、鼻呼気 NO に関しては好酸球炎症との関連は認められなかった。しかし、鼻副鼻腔粘膜における NOS2 陽性細胞と MBP 陽性細胞は関連があることから、副鼻腔自然孔がポリープなどにより閉鎖することが、鼻呼気 NO の低下を来していると考えられた。

2. 一方、術後では、大きく各副鼻腔が開放され、呼気鼻 NO 濃度の上昇があり、病態把握の可能性が指示された。

3. 抗 IgE 療法は、重症喘息のみならず充分に好酸球性副鼻腔炎でも臨床的効果が期待でき、今後、多くの症例に抗 IgE 療法を適用して臨床的評価を行うべきである。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, et al. Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2011 Dec;60(4):491-6.2011.

2) Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, et al. Efficacy of combined treatment with S - carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. Auris Nasus Larynx. 2012 Feb;39(1):38-47.2011.

3) Tsukidate T, Haruna S, et al. Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. ANL39:583-7,2012.

4) Kuboki A, Haruna S. new technique using an enegy-based device versus conventional technique in open thyroidectomy. ANL 40:558-62,2013.

2 . 学会発表

1) Haruna S, Tsukidate T. Clinical management for eosinophilic sinusitis. Japan-Taiwan2011,12, Kobe.

2) Haruna S. Eosinophilic revision surgery and post operative treatment. ISIAN & IRS,2011,9,Tokyo.

3) Haruna S. Eosinophilic sinusitis and postoperative treatment. 2011.8, Seattle.

4) Haruna S. Workshop:Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis.Toulouse.2012.6

5) 中山次久、春名眞一. 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度の意義.第31回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.倉敷.2013.2

6) Haruna S. Revision surgery and 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. Vienna.2012.3

7) Haruna S. (Revision) Endoscopic sinus surgery for Eosinophilic sinusitis. In JAPAN.Tokyo.2012.10

8) Haruna S. surgical management for chronic pediatric sinusitis with polyps. Seoul.2013.6

9) Haruna S. RHINOLOGY 「Foundations in 8」 Rhinoplastic and Nasal Airway Surgery」 Reconstruction of Septal Deviation. Maui. 2013.7

10) Haruna S. Endoscopic sinus surgery of frontal sinus disease.ARSR Tokyo.2013.9

11) Haruna S. Surgical management of Fungal Rhinosinusitis in Japan.Advanced nasal polyp and sinusitis.Shimane.2013.10.

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 免疫アレルギー研究分野))
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。方法：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、 β -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。その結果を 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。結果：対象となった患者は 50 例で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。そのうち経過の追えたのは 37 例 (19 歳～76 歳、男性 9 例、女性 28 例)であり、特に急性増悪時には異常値を示した項目が多く、その程度も著しかった。いずれの蕁麻疹においても抗アレルギー薬による治療により皮疹の軽快とともにそれらの異常値は正常化ないし軽減した。NSAIDs 不耐症患者は治療抵抗性であり、他の蕁麻疹より複数項目の異常が多く、正常化しない項目が多い傾向がみられた。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。さらに慢性蕁麻疹を伴わない NSAIDs 不耐症患者においてアスピリン 500mg による誘発試験を行い、誘発時の経時的な凝固系の変動をみたところ、6 例 (男性 1 例、女性 5 例)では誘発前はすべての値は正常であったが誘発後には PT 異常が 3/6、PTT 異常が 4/6 例にみられ、蕁麻疹消褪後の症状出現時から 3 時間後も異常値が持続する症例が多かった。結論：NSAIDs 不耐症に合併する慢性蕁麻疹および急性蕁麻疹の病態には凝固線溶系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においては抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

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やトラネキサム酸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。そこで、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、慢性蕁麻疹を合併しない NSAIDs 不耐症患者にアスピリン負荷試験を行い、症状誘発時の凝固系の変動をみることにより、NSAIDs による急性蕁麻疹における凝固系の異常についても検討した。

B．研究方法

<対象>

平成 23 年 4 月から 25 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、アスピリン負荷試験の対象者は平成23年4月から25年11月に横浜市大附属病院に入院した慢性蕁麻疹を合併しないNSAIDs不耐症患者とした。

< 検討項目 >

1. 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、 β -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。
2. 慢性蕁麻疹を合併しないNSAIDs不耐症患者にアスピリン 500mgによる誘発試験を行い、誘発時のPT、PTTの経時的な凝固系の変動をみた。

(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

1. 対象となった患者は50例で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。そのうち経過の追えたのは37例(19歳~76歳、男性9例、女性28例)であり、それらについて詳細に解析した。37例の蕁麻疹の分類は、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。

2. 慢性蕁麻疹を伴わないNSAIDs不耐症で誘発試験を施行したのは6例(男性1例、女性5例)であった。誘発前はすべての凝固系の値は正常であったが、誘発後にはPT異常が3/6、PTT異常が4/6例にみられ、蕁麻疹消褪後の症状出現時から3時間後も異常値が持続する症例が多かった。なお、これらの患者は、NSAIDsによる誘発時に喘息発作や血管性浮腫、アナフィラキシー様反応などの蕁麻疹以外の症状の誘発は見なかった。

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ビ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関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、抗ヒスタミン薬による治療に対して抵抗性の患者では凝固系の異常が持続したことから、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。すなわち食品中に含まれるサ

リチル酸化合物が凝固線溶系の異常を介してより難治な蕁麻疹を生じる可能性が考えられた。

また、慢性蕁麻疹をを伴わない NSAIDs 不耐症患者のスピリンによる誘発試験において PT, PTT の異常が長時間みられたことから、NSAIDs 不耐症による急性蕁麻疹においても凝固系の異常が関与することが示唆された

E . 結論

NSAIDs 不耐症に合併する慢性および急性蕁麻疹の病態には血液凝固系の異常が関与している可能性が示唆された。これらの患者においてはコントロール不良の場合は抗ヒスタミン薬に加えて凝固系に影響を及ぼす薬剤の併用効果が期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎: NSAIDs 不耐症による蕁麻疹および血管性浮腫, 本邦 76 例の解析. アレルギー, 60:699-707, 2011.

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 年間における蕁麻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 .

4) 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.

5)池澤優子, 相原道子: アスピリン不耐症. 皮膚科の臨床 11 月号臨時増刊号 皮膚科 日常診療 レベルアップエッセンス, 55:1686-1689, 2013.

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.

3) 相原道子: ランチョンセミナー 特別講演 薬疹の最近の話題. 日本皮膚科学会第 125 回山陰・第 21 回島根合同開催地方会, 出雲, 2013,3,3.

4) 相原道子: 教育講演 3-1 薬疹の最近の話題. 第 29 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 名古屋, 2013,4,7.

5) 相原道子: シンポジウム 2 皮膚アレルギーの最新情報 薬疹最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 名古屋, 2013,11,2.

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 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

NSAIDs 不耐症に関するガイドライン作成(国際刊行物)と情報発信(HP)

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 国際刊行物には約 40 名の研究者が参加

研究要旨:

背景:

国内外で正確で詳細な NSAIDs 不耐症に関するガイドライン、手引き、解説書などは存在しない。また患者や医療関係者向けの実践的な解説書も存在しない。

目的:

国際的な初めての NSAIDs 不耐症に関する教科書(GL、病態解説など含め)の発行。
HP 上の専門医向け、一般医師薬剤師向け、患者向けの HP での情報公開

研究方法:

Springer 社から、国内外のトップ研究者や専門医の解説による国際英文刊行物を責任編集者として編集中である。2015 年刊行予定。邦訳も刊行予定。

国立病院機構相模原病院臨床研究センターの HP 上に公開し、適時、情報内容を改定する。

結論:

初めての NSAIDs 不耐症に関する国際 GL(教科書)を責任編集者として刊行予定している。
NSAIDs 不耐症に関する最も詳細かつ正確な情報公開を HP 上で行っている。
これらは、多くの医療現場や患者 QOL 向上に寄与していると確信する。

A. 研究目的

背景: 国内外で正確で詳細な NSAIDs 不耐症に関するガイドライン、手引き、解説書などは存在しない。また患者や医療関係者向けの実践的な解説書も存在しない。

目的: 国際的な初めての NSAIDs 不耐症に関する教科書(GL、病態解説など含め)の発行。HP 上の専門医向け、一般医師薬剤師向け、患者向けの HP での情報公開

B. 研究方法

Springer 社から、国内外のトップ研究者や専門医の解説による国際英文刊行物を責任編

集者として編集中である。2015 年刊行予定。邦訳も刊行予定。

国立病院機構相模原病院臨床研究センターの HP 上に公開し、適時、情報内容を改定する。

C. 研究結果

AIA の教科書、国際 GL として下記の内容で編集中である。なお責任編集者は谷口正実が担当している。

AERD

—Eicosanoids, asthma, and Hypersensitivity to NSAIDs—

Editor Taniguchi M.

●Eicosanoids, asthma, and allergic disease

-From Basic Science

1) Prostaglandins and inflammation:

Narumiya Kyoto Japan

2) Cys-Leukotrien and inflammation:

Kanaoka Boston USA

3) Leukotrien B4 and inflammation:

Yokomizo and Shimizu Tokyo Japan

4) Novel receptor of LTE4 and inflammation:

Boyce Boston USA

5) Eicosanoids related KO mice study:

Nagase Tokyo Japan

6) Resolution eicosanoids: Revy B Boston

USA

-From human study

1)PGE2 and asthma and allergic disease

2)CysLTs and asthma Dahlen SE

Karolinska Sweden

3)CysLTs overproduction and inflammatory disease: Ono E Boston USA

4)LTB4 and (lung) fibrosis: Peter-Golden M USA

5)Eicosanoids in Exhaled breath condensate Sanak Cracow Poland

6)LT related gene and asthma: Asano K Kanagawa Japan

7)COX and nasal polyp: Picado C Varcelona Spain

●Classification of hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: Simon USA

●Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)

1) History: Szczeklik W

2) Epidemiology

3) Clinical manifestations and Natural history

(1) In USA: Siomon

(2) In European study: Nizankowska Cracow Poland

(3) In Japan: Sakakibara, Isogai, Taniguchi Japan

4) Pathogenesis

(1) Genetic background: Park HS Korea

(2) Viral theory and autoimmune-phenomena in AERD Szczeklik W Poland

(3) Histopathological study of AERD: Sampson and Lee TH UK

(4) Role of platelet in AERD: Boyce Boston USA

(5) Mast cell activation in AERD Mita H and Higashi N Sagamihara Japan

(6) COX imbalance in AERD: Picado C Spain

(7) Role of CysLTs in AERD: Dahlen SE Sweden

(8) Role of lipoxins in AERD: Higashi N Kumamoto Japan

(9) Role of other lipid mediators in AERD Sanak Cracow Poland

(10) Pathogenesis of nasal polyposis: Bachert C Gent Belgium

(11) Eicosanoid and nasal polyp in AERD Okano Okayama Japan

(12) Mechanisms of aspirin desensitization: Denver CO USA

5) Diagnostic approach and methods

(1) Diagnostic approach for aspirin-sensitivity in asthmatics ?

(2) Oral challenge:Nizankowska

(3) Intravenous challenge: Taniguchi

(4) Bronchial challenge: ? Italy

(5) Intranasal challenge: Scadding?

(6) In vitro methods: Kowalski Lodz Poland

(7) Diagnostic value of Urinary LTE4 and nasal polyp: Sanak?

6) Management (Prevention, treatment and aspirin-desensitization)

(1) Cross-sensitivity to other NSAIDs: Kowalski Lodz Poland	F . 健康危険情報 なし
(2) Prevention for aspirin-induced reaction: Dahlen B	
(3) Treatment of acute phase of NSAIDs-induced reaction: Taniguchi	G . 研究発表 1 . 論文発表 「総合研究報告書」
(4) Controller medication for AERD: ? USA	G . 研究発表 1 . 論文発表 参照のこと
(5) Alternative medications for severe AERD Taniguchi	2 . 学会発表 「総合研究報告書」
(6) Desensitization to aspirin and long term-effects: Stevenson DD	G . 研究発表 2 . 学会発表 参照のこと
(7) Nasal desensitization Scadding UK	
(8) Treatment of nasal polyposis in AERD: Fujieda Fukui Japan	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
● Asthma improved by aspirin: Imokawa Iwata Japan	2 . 実用新案登録 なし
● Aspirin-sensitive urticaria/angioedema	3 . その他 なし
1) Classification and prevalence	
2) Clinical manifestations and Natural history: Brockow K Munich Germany	
3) Pathogenesis	
4) Diagnostic approach and methods: Ring J Munich Germany	
5) Management	

国立病院機構相模原病院臨床研究センター
HP 上で 20 ページにわたり記載し、わかりや
すく情報公開した (詳細は HP 参照)。

D . 考察 ・ E . 結論

初めての NSAIDs 不耐症に関する国際 GL
(教科書) を責任編集者として刊行予定して
いる。

NSAIDs 不耐症に関する最も詳細かつ正確
な情報公開を HP 上で行っている。

これらは、多くの医療現場や患者 QOL 向上に
寄与していると確信する。

平成 23 年度

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
藤枝重治, 鈴木 弟, 扇 和弘	副鼻腔炎と合併する 気管支喘息の病態と 治療戦略を探る。	大田健	抗体治療時代の 気管支喘息治療 の新たなストラ テジー	先端医学社	東京	2011	86-93
藤枝重治	鼻副鼻腔炎.	山口徹, 他	今日の治療 指針.2012	医学書院	東京	2011	1258
岡野光博	抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬の 効果的な使い方を 教えて下さい.	西間三馨, 秋山一男	かかりつけ医の ためのアレルギー 疾患診療マニ ュアル	診断と 治療社	東京	2012	(in press)
岡野光博	花粉症 よくある 患者の訴えと対応法	西間三馨, 秋山一男	かかりつけ医の ためのアレルギー 疾患診療マニ ュアル	診断と 治療社	東京	2012	(in press)
岡野光博	花粉症	泉孝英	ガイドライン 外来診療2012	日経 メディカル 開発	東京	2012	(in press)
岡野光博	アレルギー性鼻炎の 病理・病態生理 「感作のメカニズム」	今野昭義	新しい診断と 治療のABC12 アレルギー性 鼻炎 (第2版)	メディカル ビュー社	東京	2011	43-52

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
Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K	Increase in salivary cysteinyl- leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma.	Allergol Int.	60(1)	37-43	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M	Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma.	Clinical & Experimental Allergy		1-8	2011
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		1-9	2011
Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M	ARTICLE IN PRESS Letter to the Editor Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis.	J ALLERGY CLIN IMMUNOL.			2011
Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D.	Suppression of transforming growth factor β 1 in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA.	Exp Lung Res	37	175-185	2011
Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T.	Simultaneous stimulation with TCF- β 1-and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells.	Int Arch Allergy Immunol	155	119-128	2011
Yanagida K, Ishii S.	Non-Edg family LPA receptors: the cutting edge of LPA research.(Invited Review)	J Biochem	150	223-232	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S	CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts.	Cytokine.	57(2)	245-50	2012
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, Hsi E, 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.	7(1)	e29387.	2012
Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S	B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced BlyS expression and production in human tonsillar fibroblasts.	Clin Immunol.	141	365-71	2011
Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H	Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan.	Allergol Int.	60(4)	491-6	2011
Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S	Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts.	Allergol Int.	60(4)	449-57	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, 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.	6(11)	e26987.	2011
Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.	PLoS Genet.	7(7)	e1002170.	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K; Japanese Society of Allergology	Japanese guideline for allergic rhinitis.	Allergol Int.	60(2)	171-89	2011
Yamamoto H, Yamada T, Takabayashi T, Sunaga H, Oh M, Narita N, Kojima A, Fujieda S	Platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase enhanced human IgE production.	Allergol Int.	60(1)	79-85	2011
Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S	Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis.	Allergol Int.	60(1)	87-92	2011
Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S	Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia.	Acta Otolaryngol.	131(1)	96-100	2011
藤枝重治	アレルギー性鼻・副鼻腔炎 2) 病態・診断・疫学	小児科臨床	63(12)	2659-2664	2010
春名眞一	慢性副鼻腔炎の分類	アレルギー・ 免疫	18	1614-1620	2011
春名眞一	好酸球性副鼻腔炎の概説	臨床免疫・ アレルギー科	55	422-428	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
守屋真希, 相原道子, 廣田理映, 平田祐子, 生長奈緒子, 高村直子, 國見裕子, 内田敬久, 池澤善郎	NSAIDs 不耐症による蕁麻疹 および血管性浮腫, 本邦 76 例の 解析.	アレルギー	60	699-707	2011
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	(in press)	(in press)	2012
Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K.	Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin.	Clinical and Experimental Allergy	41	171-178	2011
Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K.	Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	277	277-279	2011
Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K.	Lipopolysaccharide induces pro- inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D ₂ receptor (DP)-dependent pathway.	Clinical and Experimental Immunology	163	260-269	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosoya K, Sato T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H.	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy	66	124-131	2011
岡野光博	アレルギー性副鼻腔真菌症に対する治療.	JOHNS	27	901-906	2011
岡野光博	耳鼻科における皮下アレルゲン免疫療法	アレルギー・免疫	18	21-31	2011
岡野光博	疾患と病態生理：アレルギー性鼻炎.	JOHNS	27	1227-1233	2011
岡野光博	上気道慢性炎症における真菌の役割.	臨床免疫・アレルギー科	56	58-64	2011
岡野光博	脂質メディエーターとPPAR.	JOHNS	27	1745-1750	2011
岡野光博	アレルギー性真菌性副鼻腔炎と呼吸器疾患.	アレルギー・免疫	18	1644-1650	2011

平成 24 年度

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が 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

平成 25 年度

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	アスピリン喘息.	医学書院	今日の診療サポート 第2版.	エルゼビア	東京	2013	Online
谷口正実	アスピリン喘息.	南山堂	南山堂医学大事典.	南山堂	東京	2013	印刷中
谷口正実	喘息反応.	南山堂	南山堂医学大事典.	南山堂	東京	2013	印刷中
谷口正実	免疫・アレルギー性肺疾患総論.	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	152-153,
谷口正実	喘息(気管支喘息).	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	154-163
谷口正実	アスピリン喘息 (NSAIDs過敏喘息).	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	164
谷口正実	好酸球性肺炎.	谷口正実 (監修), 医療情報科学研究所 (編集)	チーム医療を担う医療人共通のテキスト病気がみえるVol.4 呼吸器 第2版	メディックメディア	東京	2013	165-167
岡野光博	舌下免疫療法の適応と禁忌.	日本鼻科学会	舌下免疫療法の実際と対応	日本鼻科学会	京都	2013	21-29
岡野光博	風邪症候群のハイリスクグループ.	川内秀之	風邪症候群と関連疾患-そのすべてを知ろう	中山書店	東京	2013	273-276
岡野光博	CQ2-4. 職業性アレルギー性鼻炎の原因抗原は?	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	49

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
岡野光博	CQ2-5. 職業性アレルギー性鼻炎の原因抗原と認定する基準は？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	50
岡野光博	CQ2-6. 職業性アレルギー性鼻炎の原因抗原は変化しているのか？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	51
岡野光博	CQ2-7. 化学物質による職業性アレルギー性鼻炎の問題点は？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	52
岡野光博	CQ2-18. 就業前に従業員のアトピー素因の有無を検査することは有効か？	日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013	協和企画	東京	2013	60-61

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
Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K.	Age-specific characteristics of inpatients with severe asthma exacerbation.	Allergol Int.	62(3)	331-6	2013
谷口正実, 福富友馬, 粒来崇博, 関谷潔史, 谷本英則, 三井千尋, 森 晶夫, 秋山一男	特集 重症喘息の背景因子と治療戦略 重症喘息の背景因子.	臨床免疫・アレルギー科	59(3)	338-345	2013
谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男	特集 気管支喘息の研究 アップデート . アスピリン喘息の病態, 機序 - 最近の知見から.	アレルギー・免疫	Vol.20, No.7	56-66	2013
谷口正実, 石井豊太	特集 unified airwayからみた鼻副鼻腔病変. 気道疾患と鼻副鼻腔病変 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と鼻副鼻腔病変.	JOHNS	Vol. 29 No.5	867-870	2013

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, 三井千尋, 林 浩昭, 伊藤 潤, 南 崇史, 渡井健太郎, 東 憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 秋山一男	講座 ピットフォール アスピリン 喘息 (NSAIDs 過敏喘息).	呼吸	32(9)	848-855	2013
谷口正実, 関谷潔史	ひとくちメモ 特集 長引く咳の 診断と治療 薬剤による咳.	日医雑誌	142(6)	1270	2013
谷口正実	特集 = アレルギーをめぐる課題 気管支喘息 ~ 抗IgE抗体療法のポ イント.	MEDICAMENT NEWS	第2137号	1-5	2013
福富友馬, 谷口正実	【難治性気管支喘息の最前線】 難治性喘息の概念・定義・疫学.	呼吸器内科	23(2)	123-129	2013
東 憲孝, 福富友馬, 山口裕礼, 三田晴久, 谷口正実	【成人気管支喘息の難治化要因と その対策】 NSAIDs過敏喘息は、 なぜ重症・難治性喘息なのか？	アレルギー・ 免疫	20(4)	538-545	2013
谷口正実	【気管支喘息:診断と治療の進歩】 喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息).	日本内科学会 雑誌	102(6)	1426-1432	2013
福富友馬, 谷口正実, 秋山一男	喘息発症・難治化リスクとしての 肥満.	IgE practice in Asthma	7(1) 通巻16	21-24	2013
谷口正実, 東 憲孝, 三井千尋, 小野恵美子, 林 浩昭, 福富友馬, 伊藤 潤, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 石井豊太, 梶原景一, 森 晶夫, 三田晴久, 秋山一男	アスピリン喘息の病態の最新知見 と診断・治療の実際を探る.	Respiratory Medical Research	vol.1 no.1	29-36	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yao C, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, Narumiya S.	Prostaglandin E ₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase.	Nat Commun.	4	1685	2013
Saito A, Suzuki HI, Horie M, Ohshima M, Morishita Y, Abiko Y, Nagase T	An integrated expression profiling reveals target genes of TGF- β and TNF- α possibly mediated by microRNAs in lung cancer cells.	PLoS One	8	e56587	2013
Noguchi S, Hijikata M, Hamano E, Matsushita I, Ito H, Ohashi J, Nagase T, Keicho N.	MxA transcripts with distinct first exons and modulation of gene expression levels by single-nucleotide polymorphisms in human bronchial epithelial cells.	Immunogenetics	65	107-114	2013
Noguchi S, Hamano E, Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Nagase T, Keicho N.	Differential effects of a common splice site polymorphism on the generation of OAS1 variants in human bronchial epithelial cells.	Hum Immunol	74	395-401	2013
Narumoto O, Niikura Y, Ishii S, Moriyama H, Okashiro S, Nakahari T, Nakano T, Matsumura H, Shimamoto C, Moriwaki Y, Misawa H, Yamashita N, Nagase T, Kawashima K, Yamashita N.	Effect of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells.	Biochem Biophys Res Commun	438	175-179	2013
春名眞一	慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討.	耳鼻咽喉科臨床	105	899-909,	2012
春名眞一	好酸球性副鼻腔炎の概説.	臨床免疫・アレルギー科	55	422-428	2011
池澤優子, 相原道子	アスピリン不耐症.	皮膚科の臨床	55 (12)	1686-1689	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto K, Kariya S, Onoda T, Ooue T, Yamashita Y, Kaka Y, Okano M, Nishizaki K.	Rosai-dorfman disease with extranodal involvement.	Laryngoscope		doi: 10.1002/ lary.24290	2013
Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S.	Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis.	PLoS One	8	e67057	2013
Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K.	Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis.	Allergolgy International	62	181-189	2013
Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara A, Okubo K.	Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline.	Allergolgy International	62	181-189	2013
Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K.	Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma.	International Journal of Pediatric Otorhinolaryn- gology	77	674-676	2013
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	123	1514-1518	2013
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	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小山貴久、 岡野光博、 春名威範、 野山和廉、 假谷 伸、 檜垣貴哉、 牧原靖一郎、 西崎和則。	鼻噴霧用ステロイド薬を用いた 初期治療の有効性。	臨床免疫・ アレルギー科	60	664-667	2013
岡野光博	花粉症の薬物療法の最新エビデ ンス。	医学のあゆみ	247	1231-1238	2013
岡野光博。	一歩進んだ鼻アレルギー治療： 鼻噴霧用ステロイド薬。	アレルギーの臨床	33	1107-1111	2013
岡野光博。	検査結果をどう読むか？鼻汁中 好酸球検査。	JOHNS	29	889-893	2013
岡野光博、 野山和廉。	IL-31 とアレルギー。	臨床免疫・ アレルギー科	60	12-19	2013
岡野光博。	気道疾患に対する治療戦略： ステロイド薬の使い方。	JOHNS	29	889-893	2013
岡野光博、 假谷 伸。	成人気管支喘息の難治化要因と その対策、鼻炎や副鼻腔炎の合 併。	アレルギー・免疫	20	514-523	2013
岡野光博。	Q7:アレルギー性鼻炎の治療法は 成人と同じでよいですか？	ENTONI	152	75-82	2013
岡野光博。	免疫担当細胞とその分化。	JOHNS	29	297-301	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
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。	好酸球性副鼻腔炎の病態と治療。	日本医師会雑誌	141	2191-2194	2013
Isogai Sumito	Upergulation of CD11b on Eosinophils in Aspirin Induced Asthma.	Allergology International	62(3)	367-73	2013