

平成 22 年 6 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19590923

研究課題名（和文） 内因性エイコサノイドの不均衡と喘息重症化

研究課題名（英文） Imbalance of endogenous eicosanoids and severity in asthma

研究代表者

竹村 昌也（TAKEMURA MASAYA）

財団法人田附興風会・医学研究所 第2研究部・研究員

研究者番号：30378707

研究成果の概要（和文）：

炎症性メディエーターであるエイコサノイド（プロスタノイドおよびロイコトリエン）は喘息の病態に深く関与している。本研究は安定期喘息患者を対象とし喀痰中エイコサノイド濃度を測定し、肺機能やCT所見、喘息重症度など臨床指標との関連を検討した。PGI₂の代謝体である6-ketoPGF_{1α}が喘息群（n=41）で有意に健常群（n=9）より高く（p=0.017）、また胸部CT所見で得られる気道壁肥厚所見と負の相関傾向（r=-0.62, p=0.063）にあるという結果が得られ、PGI₂は気道リモデリングに対し抑制的に作用している可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, which involves inflammatory mediators such as prostanoids and cysteinyl leukotrienes. We measured the sputum levels eicosanoids in patients with steroid-treated asthma, and investigated the relationships between sputum levels of endogenous eicosanoids and clinical indices such as pulmonary function, airway dimension assessed by chest CT. Sputum levels of 6-ketoPGF_{1α}, which is metabolite of PGI₂, were significantly higher (p=0.017) in asthmatic patients (n=41) than in healthy controls (n=9), and showed a marginally negative relation to wall area/body surface area (BSA) (r=-0.62, p=0.063). These results suggest that PGI₂ exert inhibitory effect for airway remodeling in asthma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息、誘発喀痰、プロスタノイド、ロイコトリエン、TGFβ、重症度、CT、リモデリング

1. 研究開始当初の背景

(1) 炎症性メディエーターであるプロスタノイド(PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂, TXA₂)およびロイコトリエン(Cys-LT)は喘息の病態に深く関与している。これらエイコサノイドには気道平滑筋収縮や分泌亢進作用のある”stimulatory”メディエーター(Cys-LT, PGF_{2α}, PGD₂, TXA₂)と気道収縮抑制作用や抗炎症作用をもつ”inhibitory”メディエーター(PGI₂, PGE₂)がある。

(2) LTD₄は形質転換増殖因子-β(TGF-β)と関連して平滑筋細胞の増殖を亢進させることが報告されておりCys-LTsの気道リモデリングへの関与が示唆される。

2. 研究の目的

(1) 喘息患者において喀痰中のstimulatoryメディエーターとinhibitoryメディエーター濃度およびその不均衡と、肺機能や胸部CTで得られる気道ディメンジョンおよび喘息重症度など臨床指標との関係を検討する。

(2) 気道リモデリングにおいて重要な増殖因子であるTGFβ1について、喀痰中TGFβ1濃度とエイコサノイド濃度との関係、および上記臨床指標との関連を調べる。

3. 研究の方法

吸入ステロイド治療中の非喫煙・安定期喘息患者を対象とする。

患者背景の評価：年齢、性別、アトピー疾患を含む既往歴、罹病期間。血液検査(末梢血液像、総IgE値、特異IgE抗体、炎症反応)、胸部CT検査、β₂刺激薬吸入前後の呼吸機能評価

を行った。

(1) 誘発喀痰を用いて喀痰中のプロスタノイド(6-keto-PGF_{1α}, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂-MOX, TXB₂)、LTC₄/D₄/E₄およびTGFβ1を市販のEnzyme Immunoassayキットを用いて測定した。誘発喀痰はPin(Thorax 47:25-29, 1992)らの方法に従い、β₂刺激剤(サルブタモール200mcg)吸入後、3%の高張食塩水の吸入により喀痰を誘発した。

(2) 胸部CT検査を行い右気管支B₁ディメンジョン(気道全面積、気道壁厚、気道壁面積、気道内腔面積)を三嶋らの開発した自動解析ソフト(Am J Respir Crit Care Med. 162:102-108, 2000)を用いて測定した。

4. 研究成果

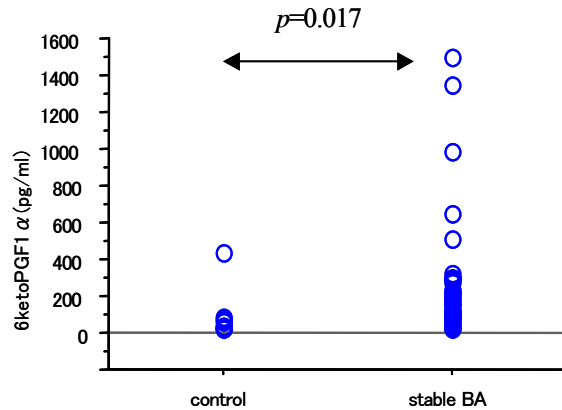
喘息患者41人(男13名:女28名 53±17歳)と健常者9人(男5名 女4名 34±3歳)より喀痰を採取した。喘息群は軽症群(21名)、中等および重症群(20名)の2群に分けて検討した。また喘息群12名において胸部CTを施行し右気管支B₁ディメンジョンを測定した。

(1) 喀痰細胞分画では喘息群において、好酸球%(*p*=0.016)、好中球%(*p*=0.023)が健常者に比して有意に増加していた。

(2) PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXB₂, Cys-LTおよびTGFβ₁の各喀痰モル濃度は健常群と喘息群で有意差はなかった。またPGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXB₂, およびCys-LTは重症度、喀痰炎症細胞分画、肺機能および右気管支B₁ディメンジョンとの間に有意な相関はみられなかった。

(3) 喀痰 6-ketoPGF_{1α} モル濃度は喘息群では健常群に比し有意に高値であった (0.67±0.83 vs 0.24±0.35, p=0.017) (図1) が、喘息群において喀痰 6-ketoPGF_{1α} モル濃度は重症度や喀痰炎症細胞分画および肺機能との間に有意な相関はみられなかった。

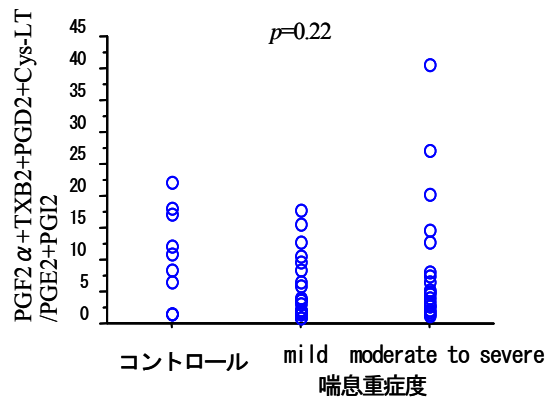
図1



(4) PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXB₂, Cys-LT および TGFβ₁ の各喀痰モル濃度は健常群と喘息群で有意差はなかった。また PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXB₂, および Cys-LT は重症度、喀痰炎症細胞分画、肺機能および右気管支 B₁ ディメンジョンとの間に有意な相関はみられなかった。

(5) Stimulatory メディエーター (Cys-LT, PGF_{2α}, PGD₂, TXA₂) 各モル濃度の和と inhibitory メディエーター (6-ketoPGF_{1α}, PGE₂) の和との比は健常群と喘息群で有意差なく (図2)、喘息群で上記の比と重症度、喀痰炎症細胞分画、肺機能および右気管支 B₁ ディメンジョンとの間に有意な相関はなかった。

図2



(6) PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXB₂, Cys-LT の各喀痰モル濃度と右気管支 B₁ ディメンジョンに相関はなかったが、6-ketoPGF_{1α} と気道壁厚/体表面積(BSA)との間に負の相関傾向を認めた (r=-0.62, p=0.063)。

(7) 喘息群において喀痰 TGFβ₁ 濃度は喘息重症度、喀痰炎症細胞分画、肺機能および喀痰 Cys-LT 濃度との間に有意な相関は見られなかったが、右気管支 B₁ の気道壁面積/BSA との間に正の相関傾向 (r=0.58, p=0.08) を、気道全面積/BSA と有意な正の相関 (r=0.66, p=0.049) を示した。

結論：

(1) PGI₂は喘息患者において増加しており、喀痰 PGI₂ が低値なほど気道壁の肥厚傾向を示すことから、PGI₂は喘息患者において気道リモデリングに対し抑制的に作用している可能性がある。

(2) 安定期喘息患者において喀痰 TGFβ₁ 濃度は気道壁肥厚と有意な正相関を示すことから、気道リモデリングの指標となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹村 昌也 (TAKEMURA MASAYA)

財団法人田附興風会・医学研究所 第2研究部・研究員

研究者番号：30378707

(2) 研究分担者

福井 基成 (FUKUI MOTONARI)

財団法人田附興風会・医学研究所 第2研究部・部長

研究者番号：50342697