

審査の結果の要旨

氏名 三井 千尋

本研究はアスピリン喘息 (Aspirin-exacerbated respiratory disease: AERD) の主病態である Cysteinyl Leukotrienes (CysLTs) 機序解明のため、AERD 患者および非アスピリン喘息 (Aspirin-tolerant asthma: ATA) 患者、健常人 (Healthy control: HC) の末梢血を用いて、血小板および好塩基球の活性化指標の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 喘息安定期の AERD 患者、ATA 患者、慢性好酸球性肺炎 (Chronic eosinophilic pneumonia: CEP) 患者、HC の末梢血を用いて、末梢血血小板上の 4 種類の表面マーカーの発現率、血小板付着白血球の割合、血漿中の可溶性マーカーの値を群間比較した。その結果、喘息安定期の AERD 患者では ATA 患者、HC と比較して末梢血血小板上の表面マーカーの発現が亢進しており、血小板付着好酸球の割合も有意に増加していた。更に、血漿中の可溶性指標である soluble P-selectin (sP-selectin) および soluble CD40 ligand (sCD40L) も AERD 患者では ATA 患者、HC と比較して高値を示した。これらの血小板活性化指標のうち血小板上の P-selectin および CD63 の発現率、血漿中の sP-selectin および sCD40L 値が血小板付着好酸球の割合と正の相関を示し、血小板上の P-selectin 発現率と血漿中の sP-selectin 値は尿中 Leukotriene E₄ (uLTE₄) 値と正の相関を示した。さらに、血漿中の sP-selectin および sCD40L 値は気管支拡張薬吸入前後の肺機能と負の相関を示し、血小板の活性化が AERD 患者における持続的気流制限に関与していると考えられた。
2. アスピリン誘発時には、AERD 患者、ATA 患者両群とも血小板活性化指標の変化を認めなかった。一方、uLTE₄ 値は、AERD 患者のみでアスピリン誘発後に著明に増加した。
3. 喘息安定期の AERD 患者、ATA 患者、HC 由来の末梢血好塩基球を用いて、無刺激、anti-IgE 刺激後、IL-3 刺激後の CD203c 発現を群間比較した。その結果、AERD 患者および ATA 患者由来の末梢血好塩基球では HC 由来の末梢血好塩基球と比較して、anti-IgE 刺激後の CD203c 発現が亢進していた。AERD 患者由来の末梢血好塩基球と ATA 患者由来の末梢血好塩基球では、anti-IgE 刺激後の CD203c 発現に差を認めなかった。
4. アスピリン誘発時には、AERD 患者ではアスピリン誘発後の末梢血好塩基球数の有意な減少を認め、末梢血好塩基球が気道ヘリクルートしていると推測された。

以上、本論文は AERD 患者において血小板が特異的に活性化しており、特に P-selectin が持続的気流制限や CysLTs 過剰産生に関与している可能性を示した。本研究はこれまで未知に等しかった、AERD 病態における血小板と好塩基球の活性化指標を検討し、AERD 病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。