

総括研究報告書

1. AMED 研究開発課題名：NSAIDs 不耐症におけるブレイクスルーを目指した病因・機序の解明、および、NSAIDs 誤使用ゼロを目指す具体的対策の実行に関する研究
2. 研究開発代表者：谷口 正実
3. 研究開発の成果

I. 研究開発目的

- AERD（アスピリン喘息）の原因・機序の解明において、臨床・基礎医学の両面から、世界的なブレイクスルーをもたらす。
- 難治性喘息の代表病型であるAERDに特効する薬剤を同定・開発する。
- AERDおよび重症薬剤性皮膚障害（DIHSやSJS）における原因ウイルスをウイルス叢解析、次世代シーケンサーにより検出する。
- AERDに関する診断治療の手引き（国内版）を作成し、広く情報伝達する。

II. 研究成果

【病因・発症機序解明】

- 1) 特異的な病態の解明
 - 1-1) 特異的血小板活性化や鼻茸組織での凝固亢進を発見（谷口、藤枝ら）
AERDでは特異的に末梢血の血小板が活性化していることを発見（Mitsui JACI 2016）。Pセレクトリン発現亢進が特異的であること見出し、その阻害薬の臨床研究を予定。また鼻茸組織内の凝固亢進を発見。
 - 1-2) 難治化機序解明
110例のAERD患者のバイオマーカー解析から、CysLT過剰産生とマスト細胞活性化、血小板活性化が強く関与していることが判明した（投稿中）。
- 2) AERD誘発反応の解明—超早期の脂質メディエーター動態（清水 谷口）をlipidomics解析。
- 3) COX2誘発刺激である喫煙がAERD発症を抑制することを発見し投稿中（谷口）。
- 4) 鼻茸組織や培養細胞からの機序・病態解明（藤枝、岡野）
 - 4-1) 鼻茸サンプルのDNAを次世代シーケンサーで解析（藤枝）。
 - 4-2) 鼻茸培養細胞におけるウイルス曝露の影響をPoly(IC)の刺激でP検討し、AERD模擬モデルの可能性が示唆された。
 - 4-3) 芳香族炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor: AhR）の低下（岡野）
AERD鼻茸ではArRmRNAの発現量が有意に低いことを明らかにした。
- 5) AERDの遺伝的背景（理研 玉利ら）
200例のAERD解析において5つの候補遺伝子はすでに決定し、国際的基準の300例での確認検証を施行中。

【新規治療法開発】（谷口、清水、成宮ら）

- 6) OmalizumabがすべてのAERDに早期に奏効し、CysLT産生とマスト細胞活性化を抑制することを発見した（Hayashi JACI 2016）。この結果から、16例AERD患者にDBPCTが進行中であり、全例のエントリーが終了し、今年度中に国際誌に投稿予定（世界初の成果）。
- 7) PGE1点滴がAERD反応出現後の治療薬の可能性（新規介入試験方法を作成開始）。
- 8) 既存治療成分からAERDに有効な未知成分を抽出し基礎実験（特許申請の関連で詳細は記載不可能）。

【原因ウイルスの同定 網羅的解析から】

- 9-1) 鼻茸組織60検体から約20種ウイルス遺伝子を網羅的解析した。特にヘルペスウイルス群を数種同定した。近日中に国際誌に公表予定である（谷口）。
- 9-2) 鼻茸組織、増悪時の血液検体におけるウイルス叢解析（Virome解析）（谷口 佐々木）
潜在的な持続感染ウイルス（発症に関与するウイルス）をVirome解析により同定開始した。検体は鼻茸と血液であり、9-1で得られたヘルペスウイルス群が数種類検出された。
- 9-3) 重症薬剤性皮膚障害（SJSやDIHS）における感染ウイルス叢の検索（阿部、佐々木ら）HHVなどのウイルスが検出された。

【NSAIDs誤使用ゼロ作戦とNSAIDs不耐症に関する診療の手引き作成】全体研究

- 10) NSAIDs誤使用の実態調査とその具体的対応策の呈示
NSAIDs誤使用を認めた症例を調査し、その要因背景を明らかにした（投稿予定）、その結果を11)に反映し、誤使用防止のための患者カードの作製公表を行った。
- 11) 医師向けのNSAIDs不耐症に関する診断、治療、対応の方法などを記載した初めての手引きを2016年度中に発行予定している。同時にその内容をWebでも閲覧可能とする予定である。