“One Airway, One Disease”の観点からみた ロイコトリエンの意義と制御

第60回日本アレルギー学会秋季学術大会

イブニングシンポジウム 7

平成22年11月26日

東京大学大学院医学系研究科
アレルギーリウマチ内科学
土肥　眞

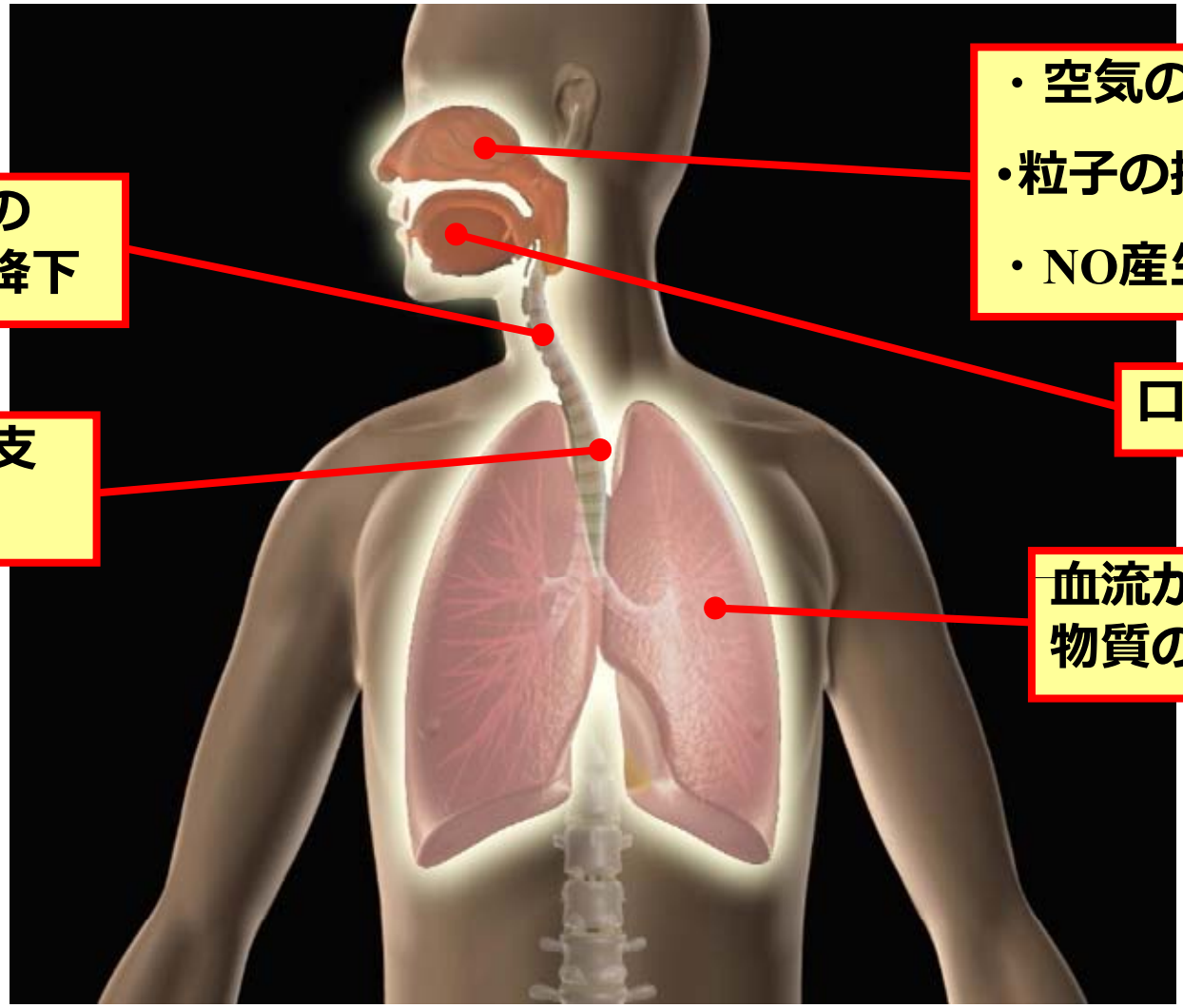
発表内容

- “One airway, one disease”の観点から見た
  気管支喘息とアレルギー性鼻炎
- 気道アレルギーにおけるロイコトリエンの意義
- 鼻炎合併喘息におけるLTRAの臨床的効果
- 難治化因子としてのリモデリング：
  ロイコトリエンの関与と制御の可能性
- 結語：気道におけるロイコトリエン制御の意義

発表内容

- “One airway, one disease”の観点から見た
  気管支喘息とアレルギー性鼻炎
- 気道アレルギーにおけるロイコトリエンの意義
- 鼻炎合併喘息におけるLTRAの臨床的効果
- 難治化因子としてのリモデリング：
  ロイコトリエンの関与と制御の可能性
- 結語：気道におけるロイコトリエン制御の意義

上気道と下気道との関連



土肥　眞：感染 炎症 免疫 Vol.36 No4 2006より作図

アレルギー性鼻炎(AR)と気管支喘息(BA)との合併

我が国での疫学研究

ARの20-40%にBAが合併

BAの50-75%にARが合併

米国での調査

ARのある個体では、23年間の追跡の間にBAを発症する率が、ARの無い個体に比べて3倍高い (Settipane, 1994)

持続性のARでは、軽症間歇型のARに比べて後にBAと診断される危険率が高い(Guerra, 2002)

鼻炎の無い個体のBA発症率が2%であるのに対して、鼻炎症例では発症率が13%に増大する(Laynaert, 2004)

One airway, one disease

- AR症例の鼻腔に抗原を滴下すると、24時間後に下気道にも好酸球の浸潤が生じる

  (Braunstahl, JACI 2001)

- BA合併の無いAR症例の気管支に花粉抗原を滴下すると、気管支粘膜にも好酸球の浸潤が生じる (Braunstahl, AJRCCM 2000)

- AR合併の無い非アトピー型のBA症例でも、鼻腔粘膜に好酸球の浸潤が見られ、下気道の好酸球の浸潤の程度と相関している

  (Gaga, Clin Exp Immunol 2000)

アレルギー性鼻炎と気道過敏性

- 喘息の無い対象例でアレルギー性鼻炎(AR)のある例では、無い例と比べて気道過敏性の見られる割合が高い *(Le y naert, JACI,1999)*
- ARを治療しないでおくと、治療した場合に比べて、気道過敏性の亢進する危険が増す

（*Shaaban, Am J Respir Crit Care Med, 2007)*

喘息を合併しないアトピー性皮膚炎症例の一部でも、気道過敏性が亢進している

Table 1. Clinical features of patients

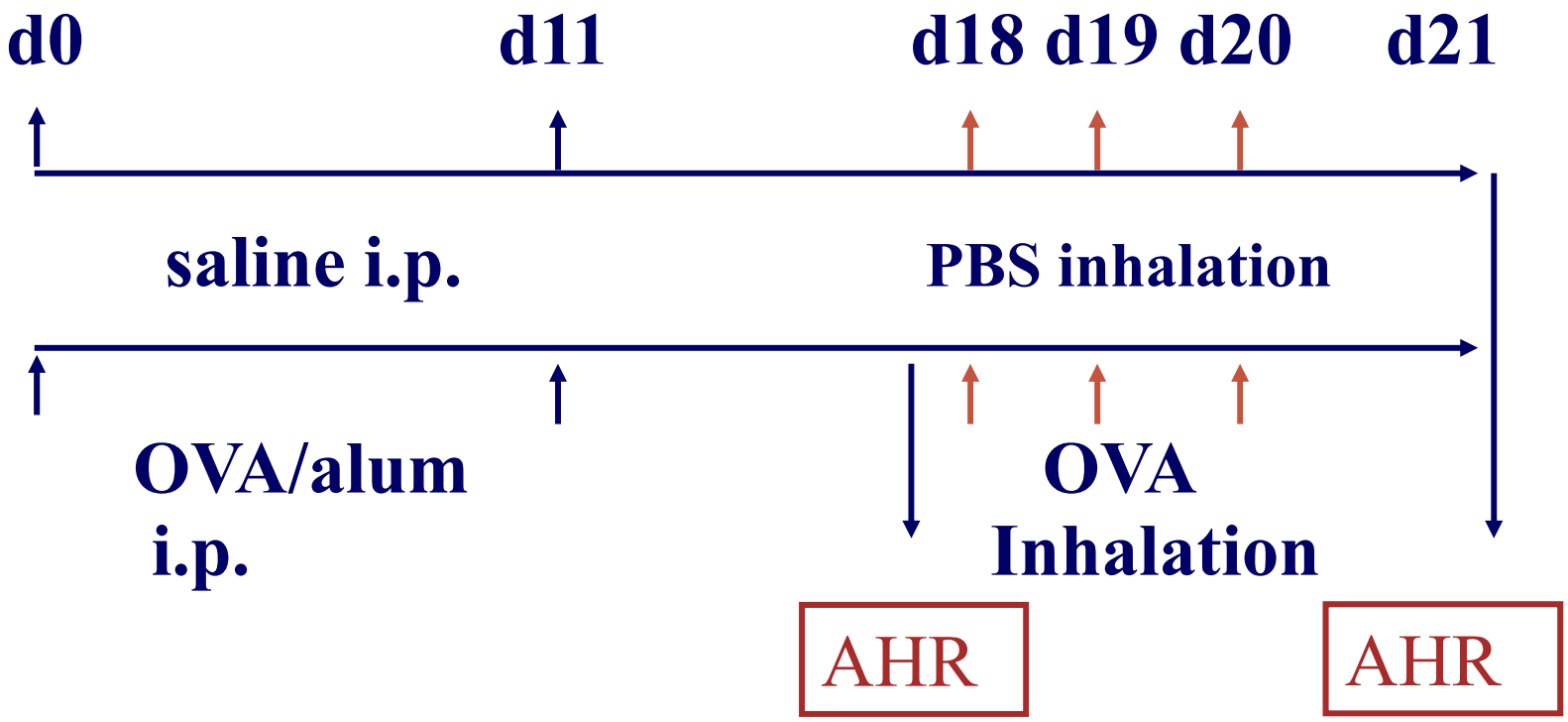
AHR

Patient No.	Age years	Sex	IgE IU	IgE Ab[a] PRU	FEV$_1$ liters	FEV$_1$ % predicted	FEV$_1$ % FVC	PC$_{20}$ ACh[b] µg/ml
Group 1 *AD without BA*								
1	18	F	1,818	175.0	3.18	98	94.1	500
2	25	F	6,520	159.0	3.44	115	92.7	>20,000
3	25	M	4,200	110.8	4.29	107	90.7	>20,000
4	20	M	4,920	64.8	4.28	101	83.4	4,000
5	27	M	20,570	637.0	4.28	110	89.7	9,400
6	28	F	12,000	300.0	2.56	85	91.4	700
7	21	F	10,800	820.0	2.68	88	94.4	7,500
8	23	M	47,300	12.0	3.35	83	88.6	1,550
Mean	23.4		13,516	284.8	3.51	98	90.6	4,716
SEM	1.2		5,257	102.8	0.25	4.3	1.3	
Group 2 *BA without AD*								
9	25	M	324	38.0	3.44	86	87.5	235
10	56	F	289	1.6	1.18	36	61.9	156
11	47	F	100	14.3	1.72	79	87.3	240
12	49	F	886	69.0	1.88	80	85.4	235
13	43	M	1,280	180.0	2.39	76	66.2	1,200
14	24	M	339	44.4	3.90	92	61.1	3,900
15	29	M	550	44.0	1.88	98	45.1	313
16	24	M	271	32.0	4.53	106	67.2	3,900
Mean	37.1		505**	52.9*	2.62	82	70.2	574*
SEM	4.6		138	19.5	0.42	7.5	5.4	

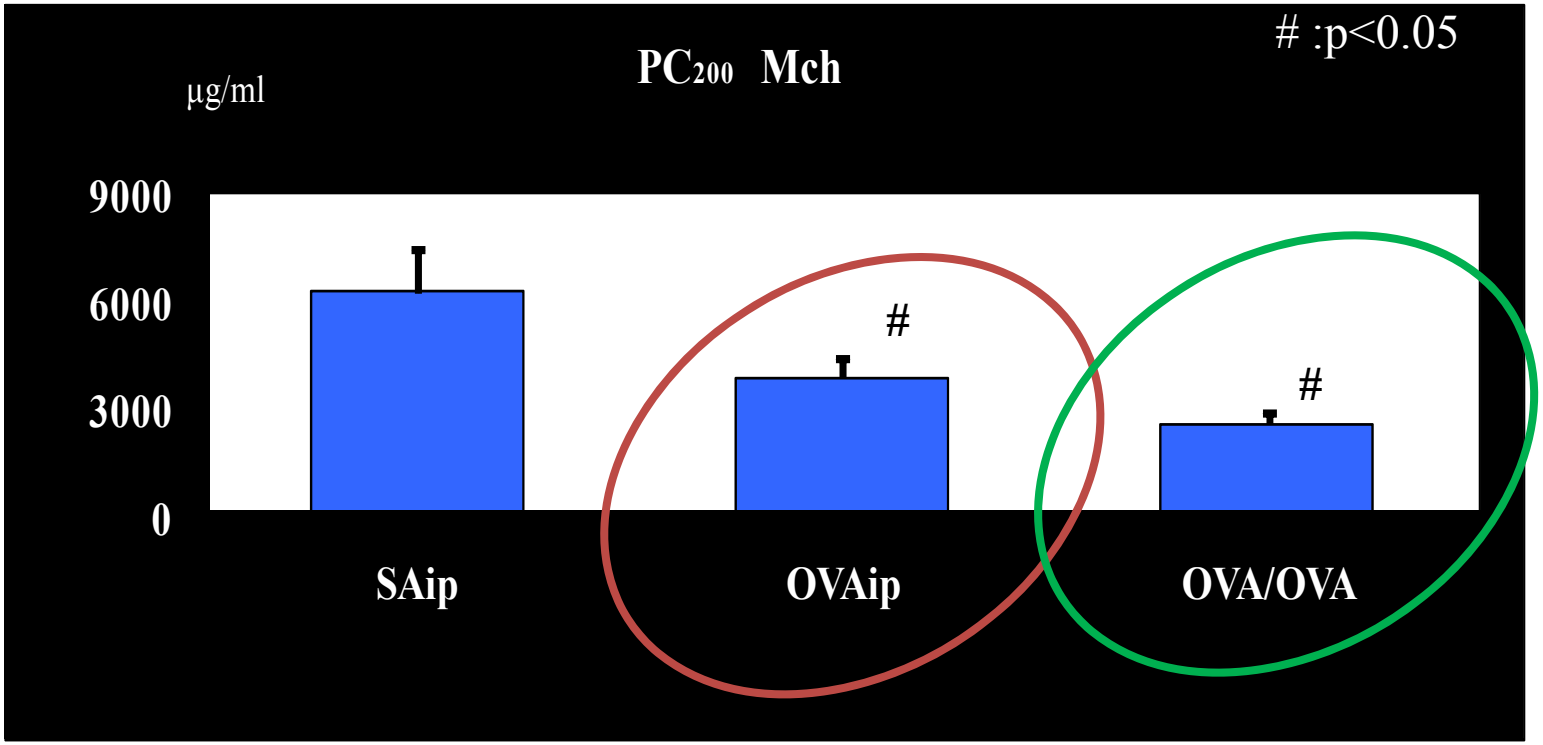
(Dohi M, Okudaira H, et al. *Int Arch Allergy appl Immunol*, 92:1991)

全身感作、抗原吸入に伴う気道過敏性 (AHR) の誘導

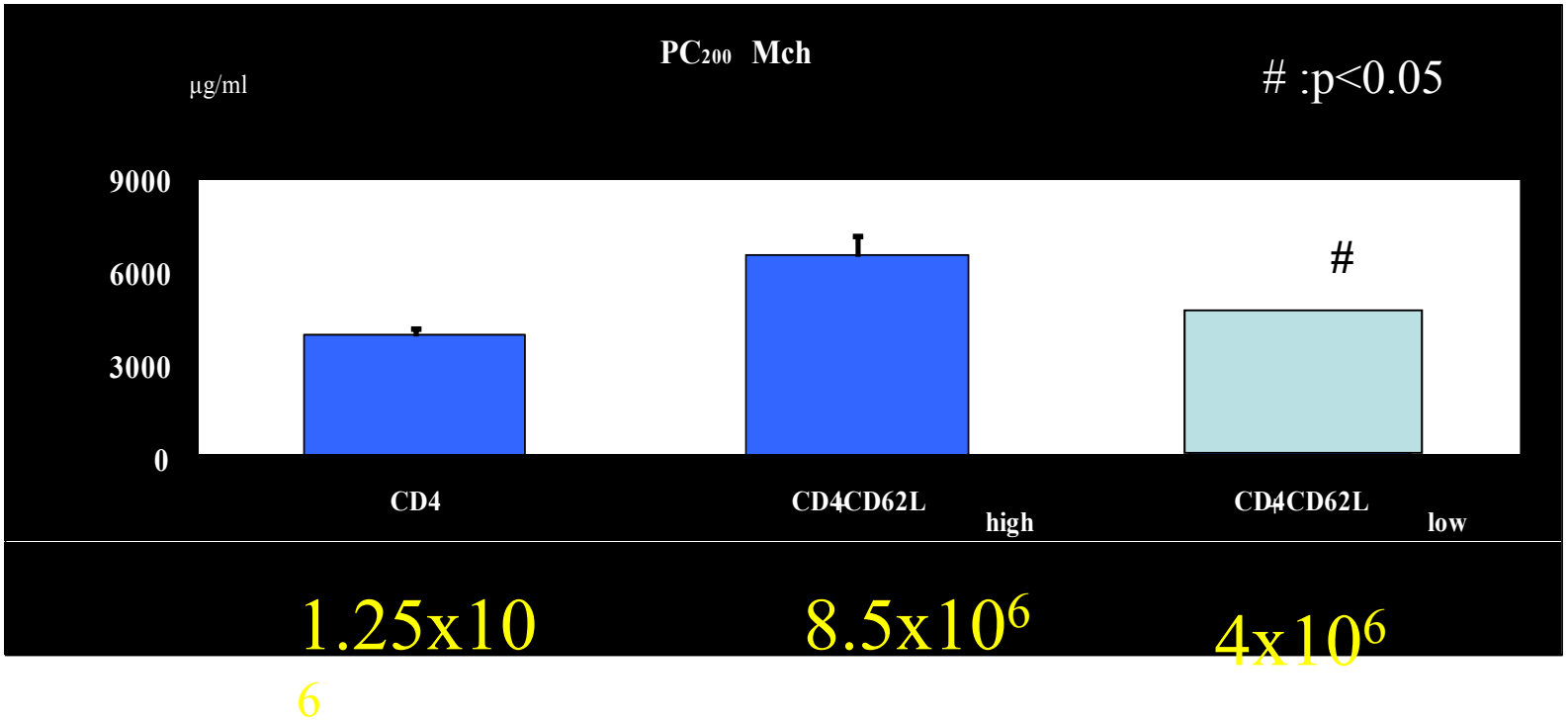
Mice: BALB/c 7 wks



抗原の全身感作のみで気道過敏性は誘導される



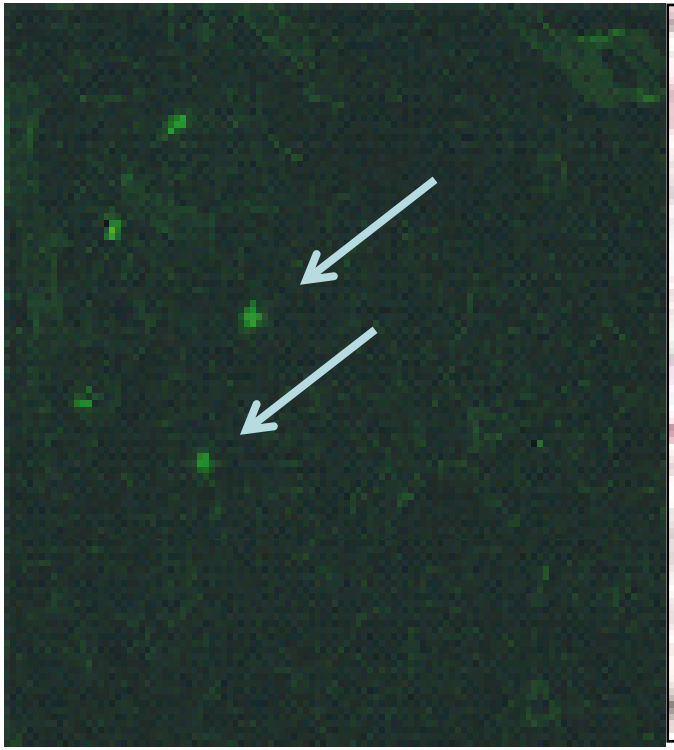
抗原感作で誘導されたメモリーエフェクター細胞が抗原感作に伴う気道過敏性の誘導に重要である



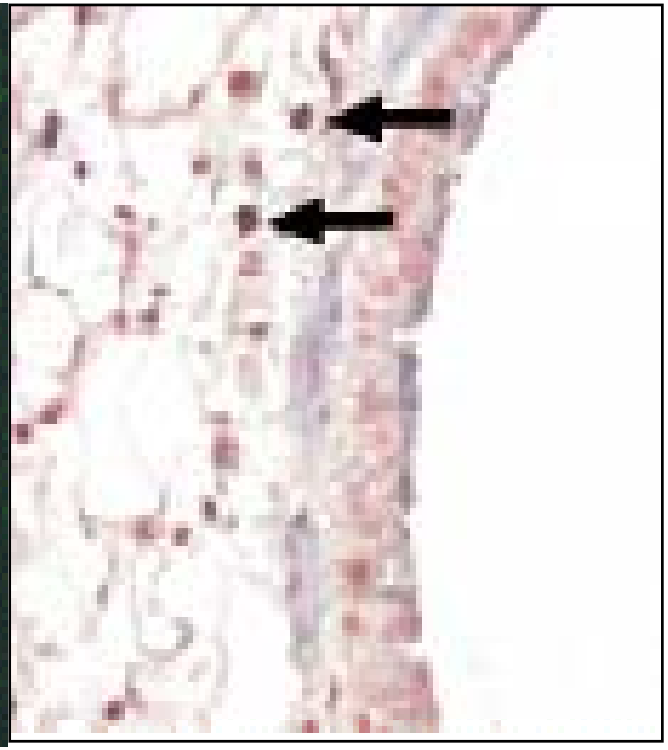
(Nakagome K, et al. *Respir Res* 6:2005)

移入されたメモリーエフェクター細胞は肺に到達して増殖する

組織所見（$CD4^{+}CD62L^{low}$ T 細胞の移入）



(FITC-labeling)



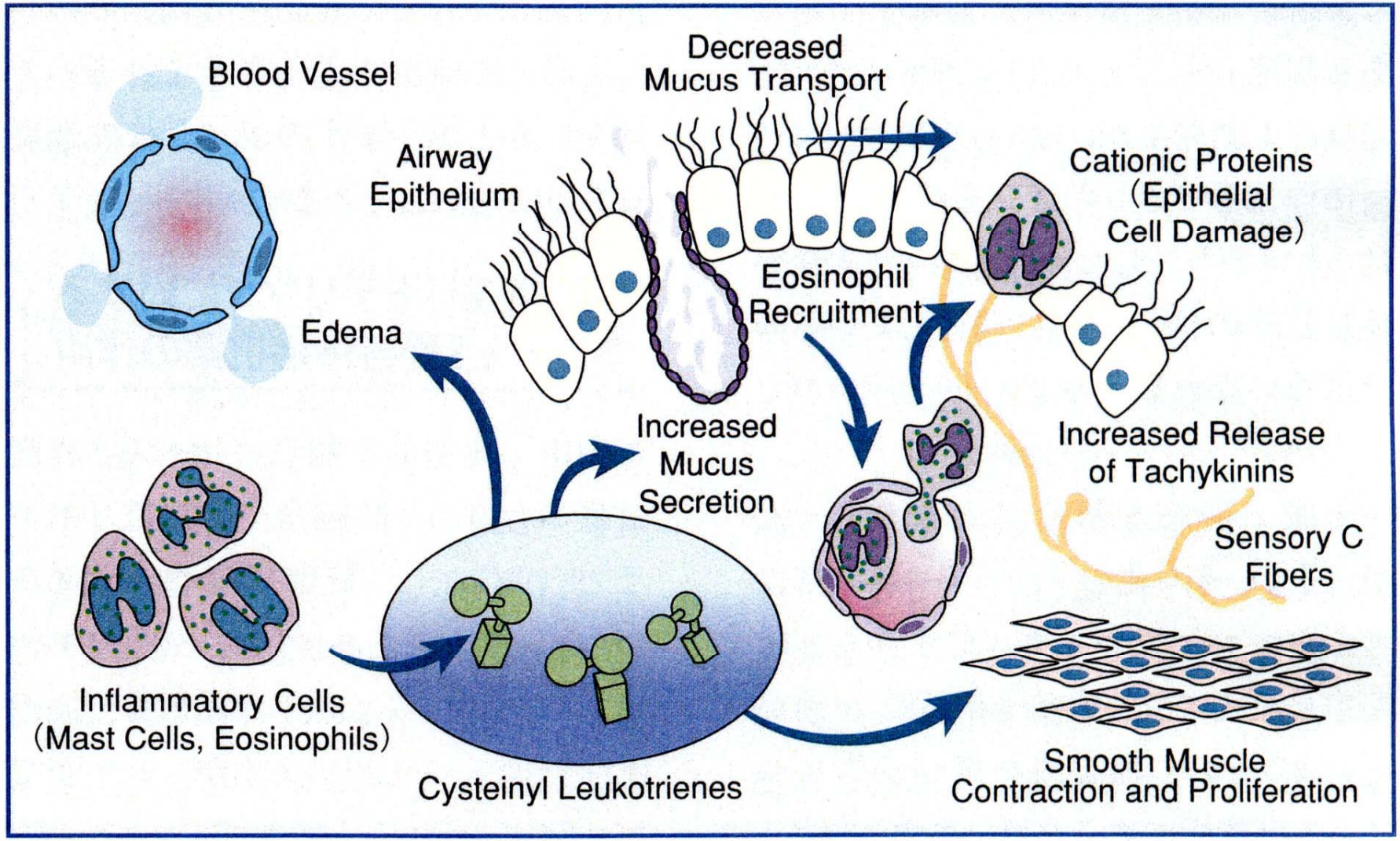
(PCNA staining)

発表内容

- “One airway, one disease”の観点から見た喘息と鼻炎
- 気道アレルギーにおけるロイコトリエンの意義
- 鼻炎合併喘息におけるLTRAの臨床的効果
- 難治化因子としてのリモデリング：

  ロイコトリエンの関与と制御の可能性
- 気道におけるロイコトリエン制御の意義

アレルギー性気道炎症におけるcysLTsの多様な作用



modified from Hamid Q, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 111: S5, 2003

各種細胞におけるロイコトリエン合成能と受容体の発現

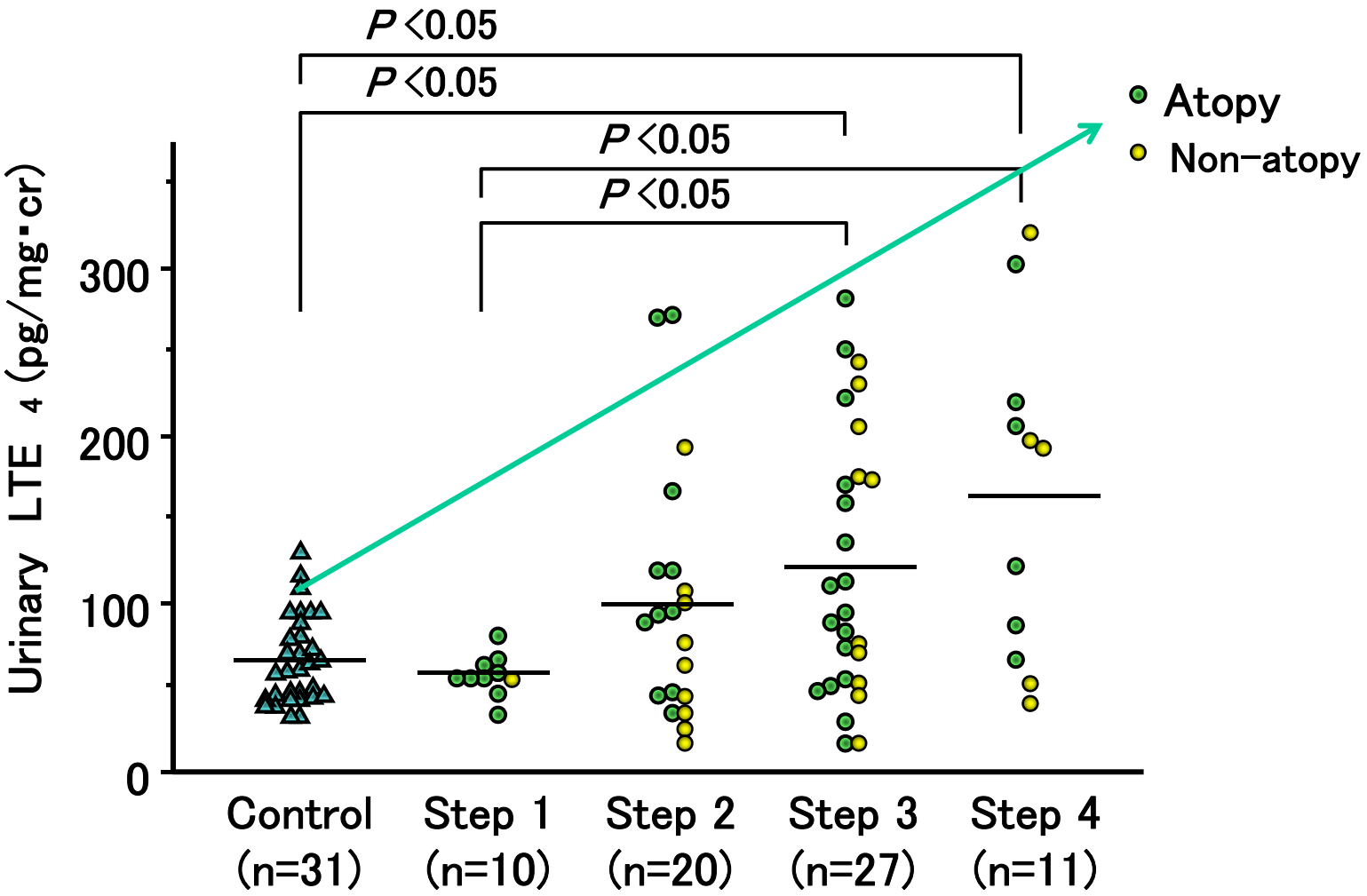
Type of Cell	Relative Synthetic Capacity		Receptor Expression			
	LTB_4	Cysteinyl Leukotrienes	BLT_1	BLT_2	$CysLT_1$	$CysLT_2$
Neutrophil	+++	–	+	+	±	±
Macrophage or monocyte	++	++	+	+	+	+
Eosinophil	–	+++	+	+	+	+
Basophil	–	+++	+	–	+	+
Mast cell	+	+++	+	+	+	+
B lymphocyte	–	–	ND	+	+	ND
CD4 T lymphocyte	–	–	+	+	+	ND
CD8 T lymphocyte	–	–	+	+	ND	ND
Dendritic cell	++	+	+	+	+	ND
Hematopoietic pro-genitor cell	–	–	ND	+	+	ND

Peters-Golden M, Henderson WR Jr. *N Engl J Med.* 2007 ;357(18):1841-54.

LTRAが効果を発揮する病態

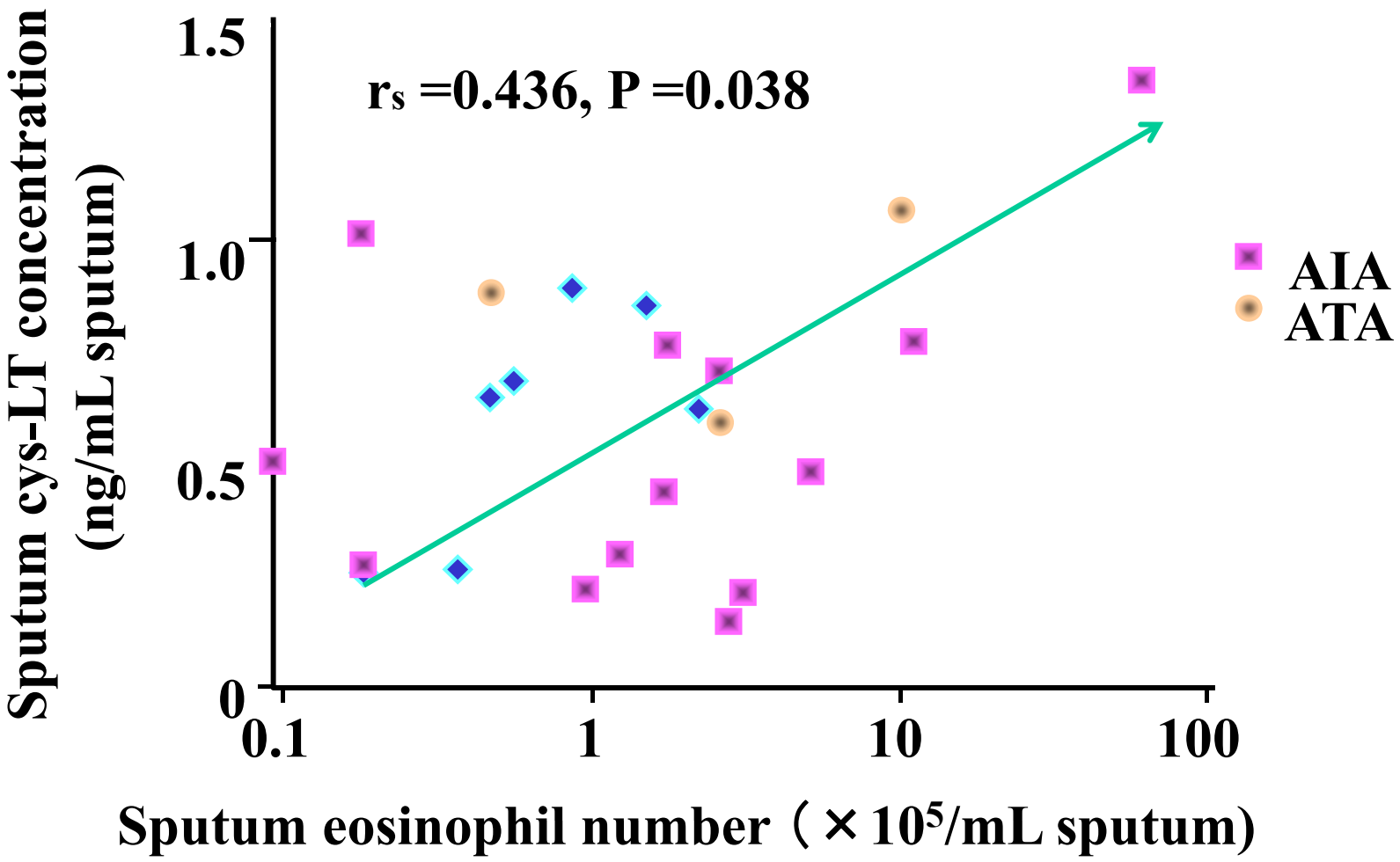
- 気管支喘息一般（すべての重症度）
- アスピリン喘息(AIA)
- アレルギー性鼻炎の合併する喘息
- ウイルス感染に伴う、あるいはその後に持続する咳 (PIPC)
- 咳喘息
- 運動誘発喘息(EIA)

喘息の重症度と(非発作時)尿中LTE4は相関する



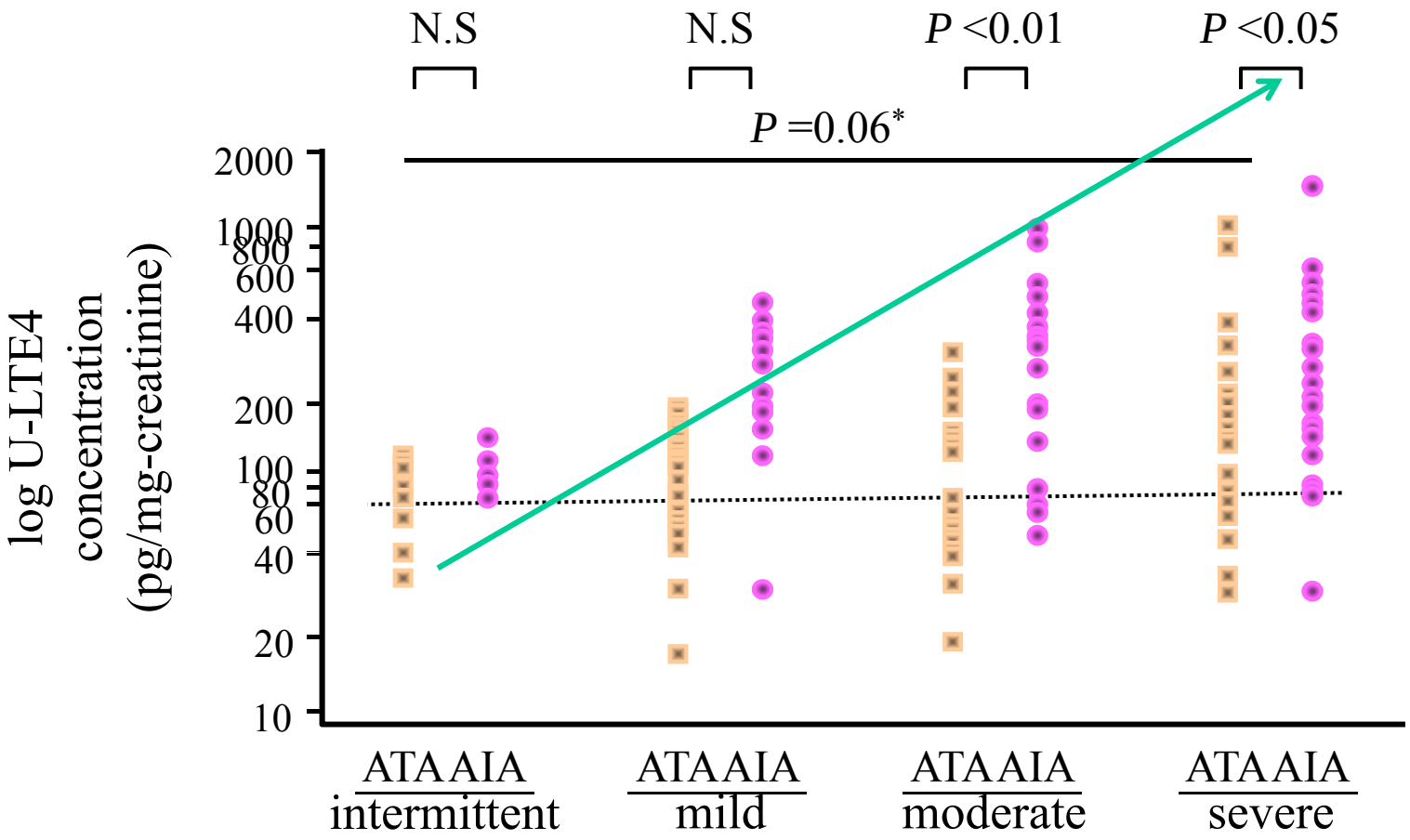
河岸 et al. *アレルギー* 50. P 1096-1101

誘発喀痰中の cysLT濃度は喀痰中の好酸球数と相関する



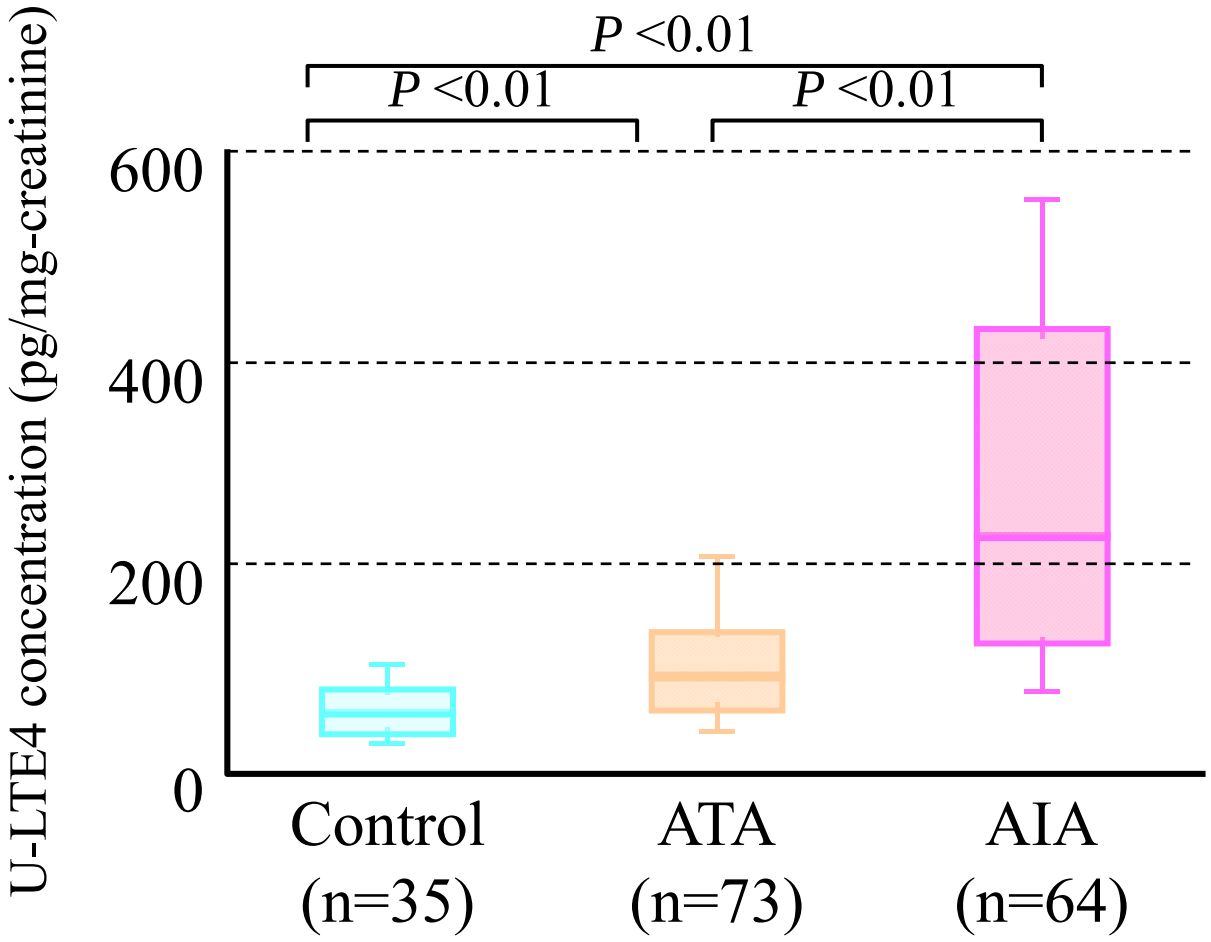
N. Higashi et al. *Clin and Exp Allergy* 2002; 32: 1484-90

アスピリン喘息では
重症例ほど尿中LTE4が上昇する傾向がある



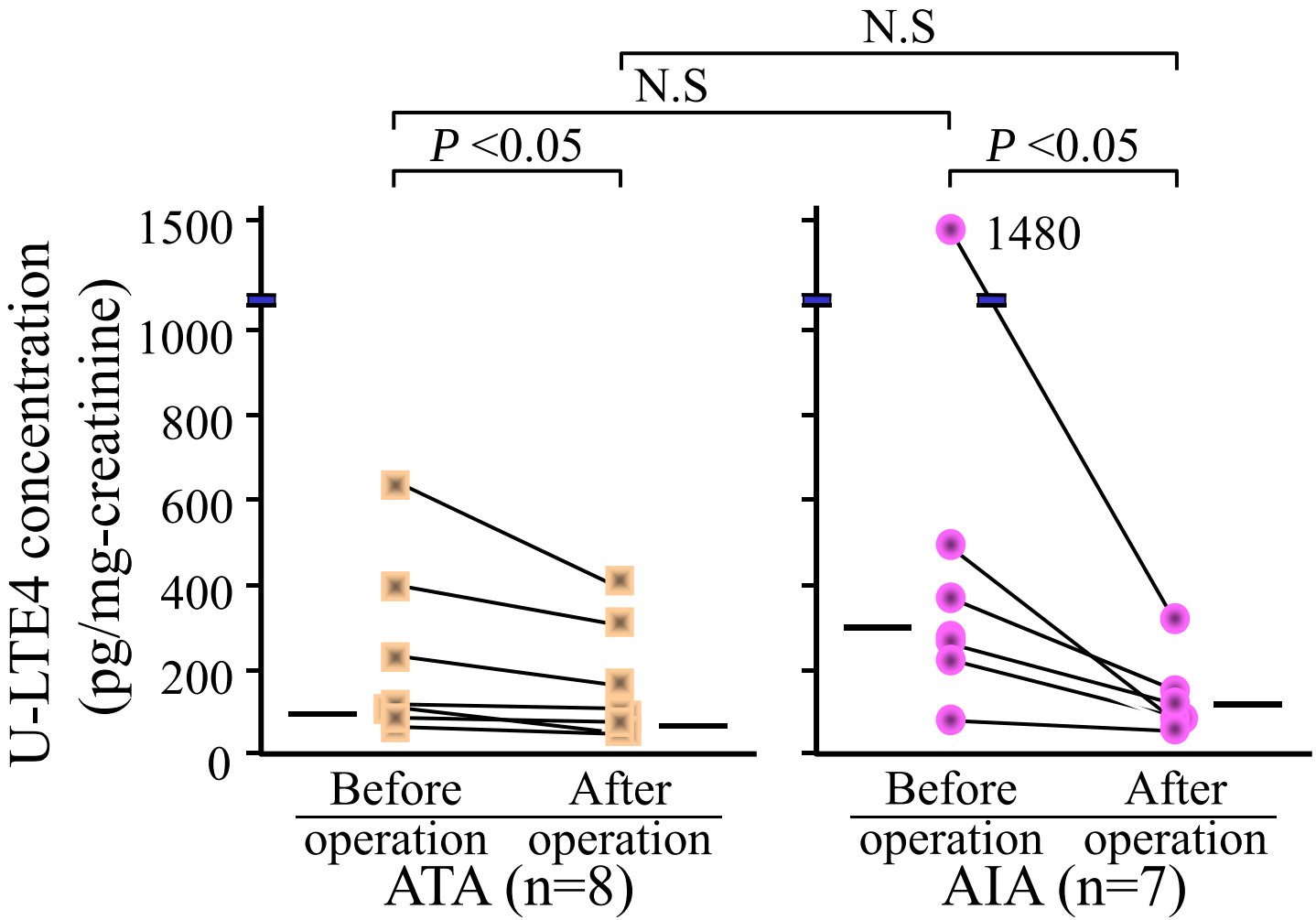
Higashi et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 : 277-83.

アスピリン誘発喘息では、非発作時でも尿中 LTE_4濃度が上昇している



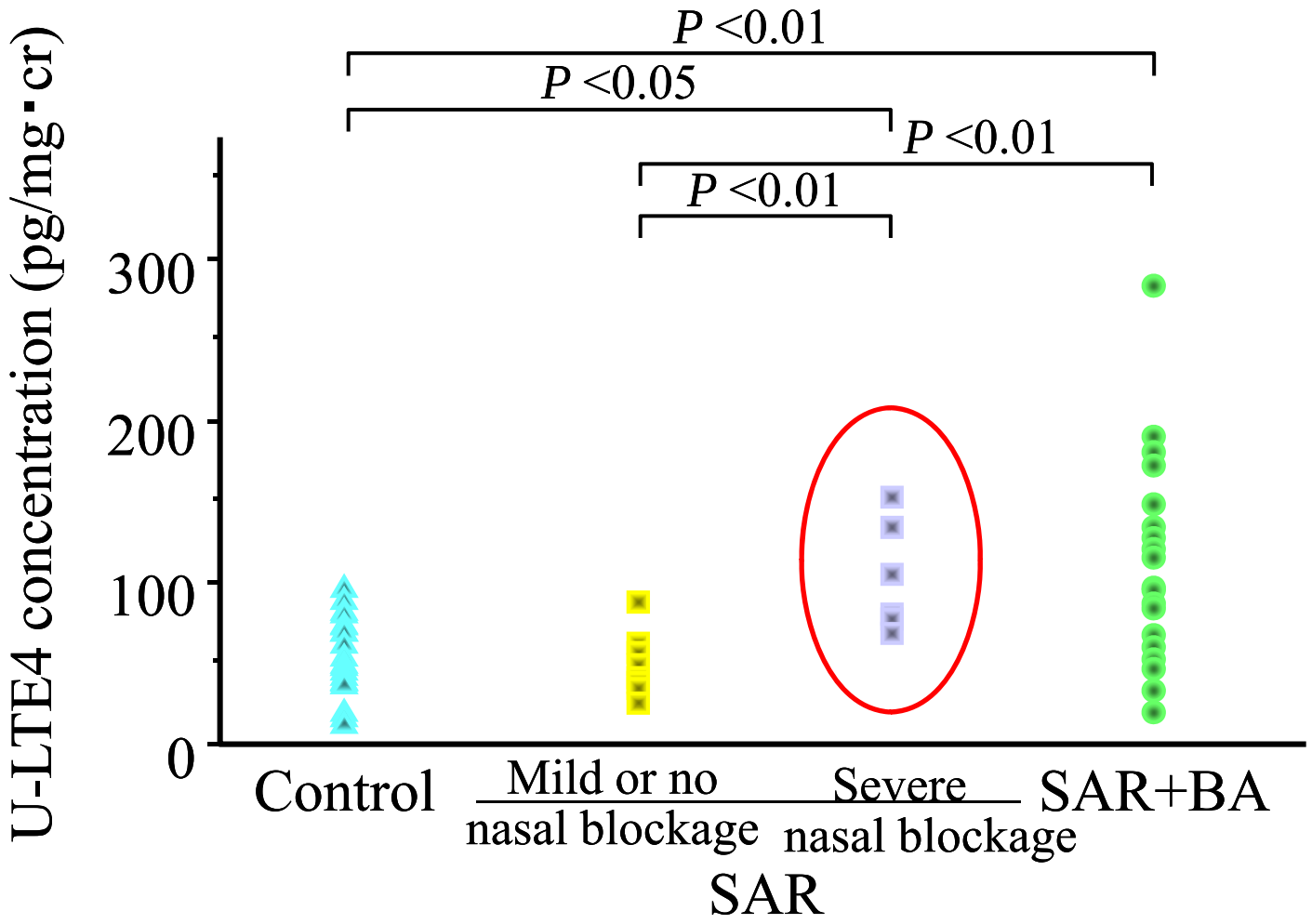
Higashi et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 : 277-83.

鼻茸の手術をすると、尿中LTE4は低下する



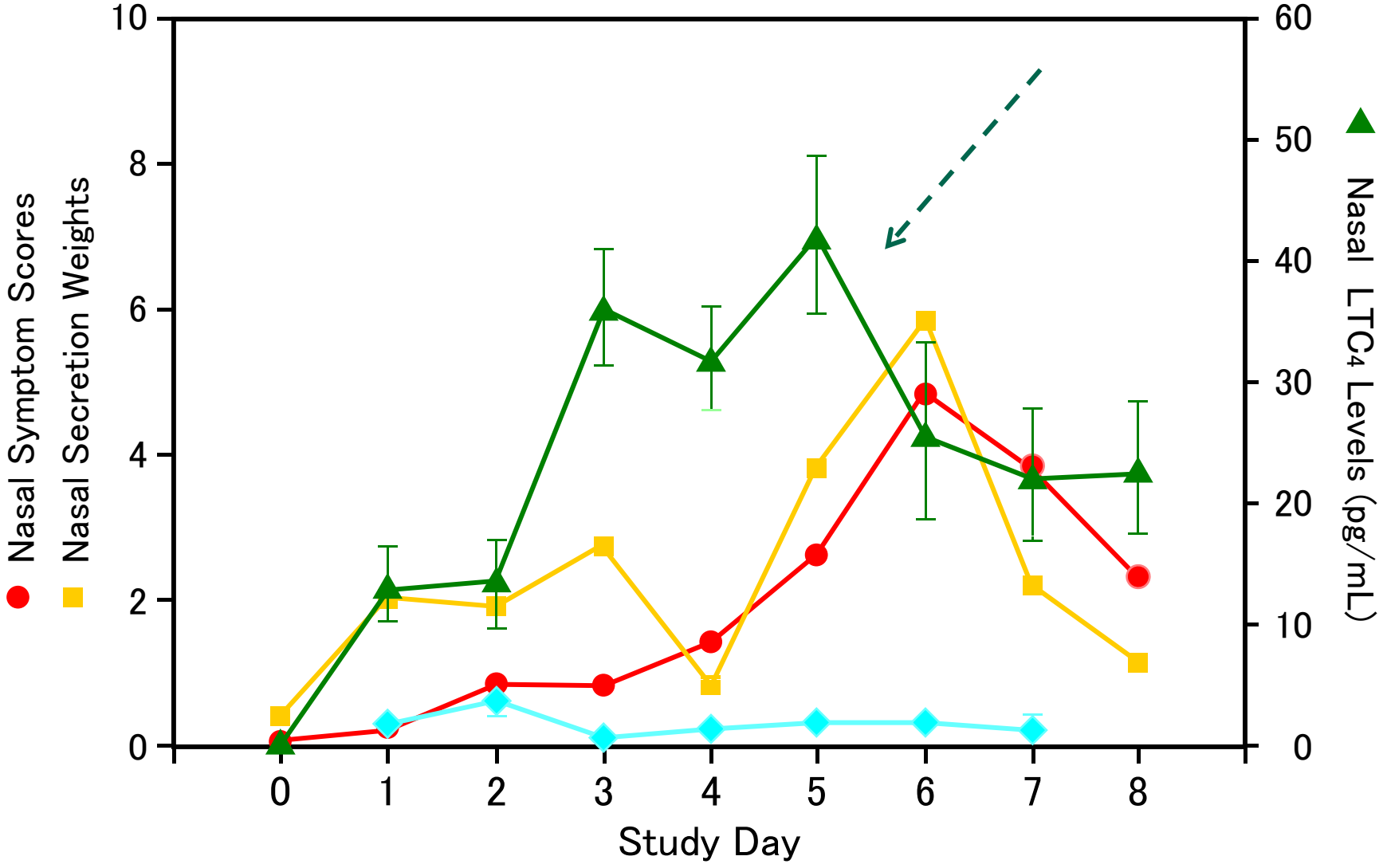
Higashi et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 : 277-83.

鼻閉の強いスギ花粉症ほど、尿中のLTE4が高い



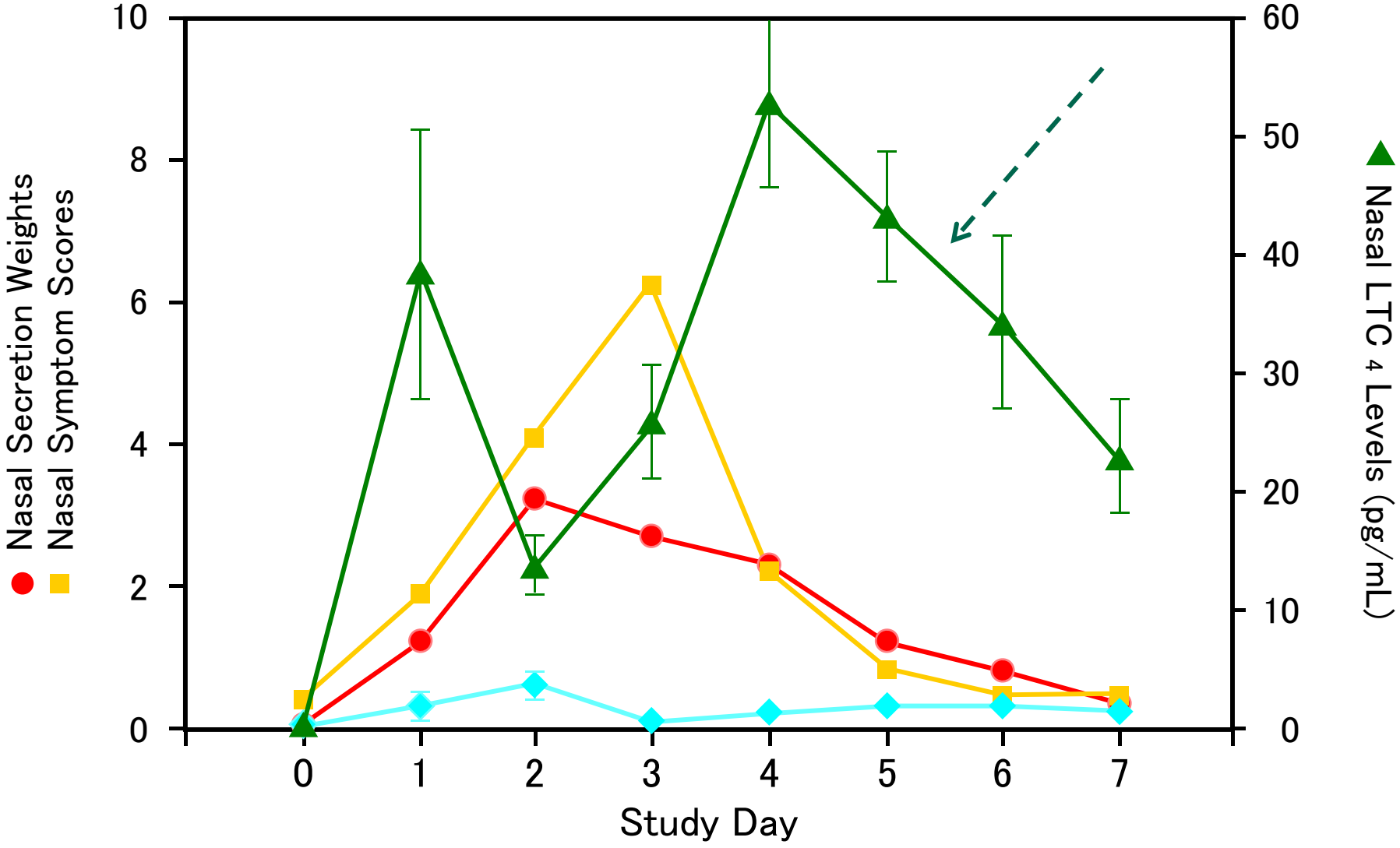
Higashi et al. *Allergy* 2003; 58: P 476-80

健常人へのRSウイルスの実験感染により鼻汁中のcys LTC4濃度は上昇する



Gentile, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:270

健常人へのインフルエンザウイルスの実験感染により鼻汁中のcys LTC4濃度は上昇する



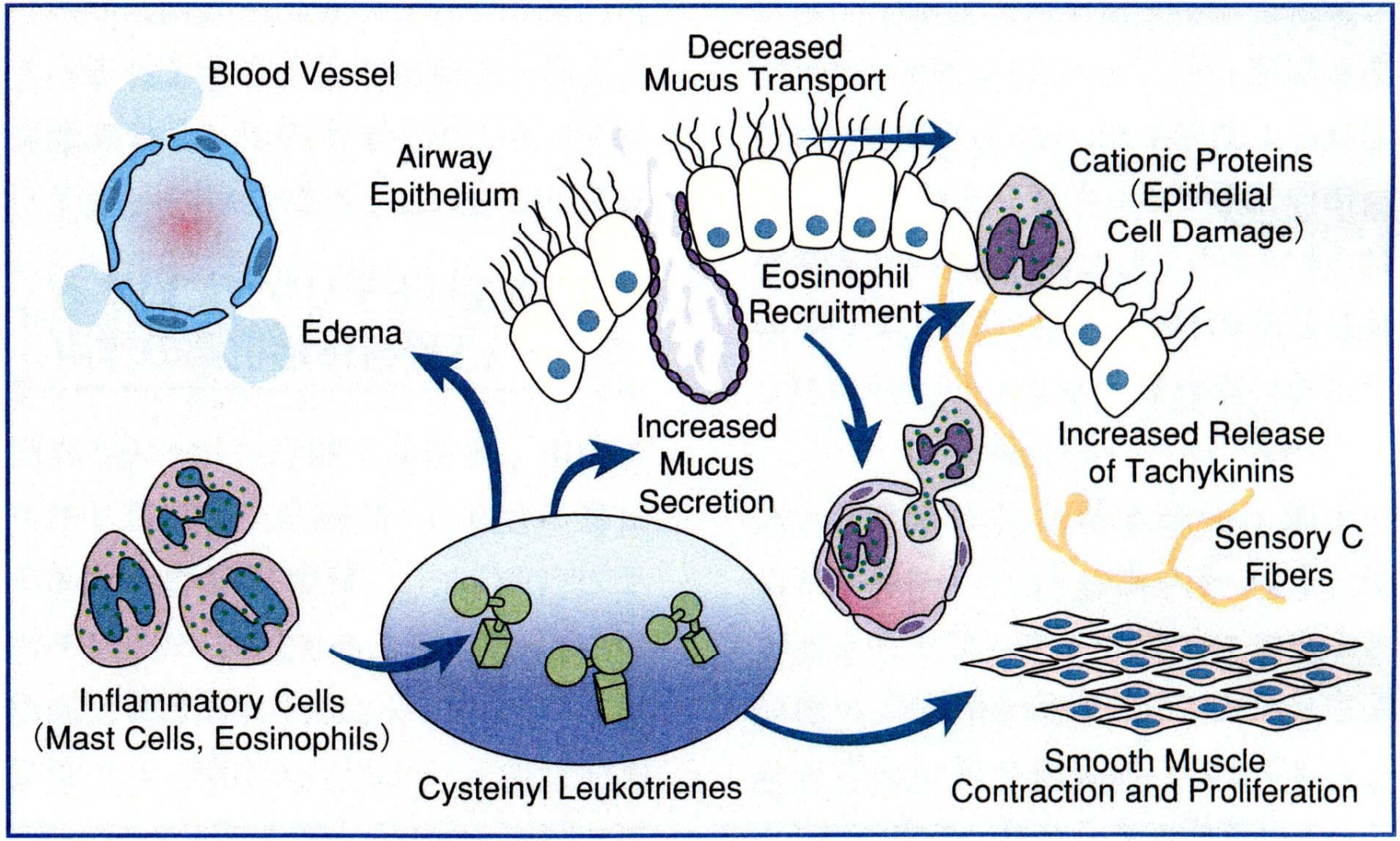
Gentile, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:270

LTRAが効果を発揮する病態

- 気管支喘息一般（すべての重症度）
- アスピリン喘息(AIA)
- アレルギー性鼻炎の合併する喘息
- ウイルス感染に伴う、あるいはその後に持続する咳 (PIPC)
- 咳喘息
- 運動誘発喘息(EIA)

抗原特異的免疫応答とロイコトリエンについての実験的検討

アレルギー性気道炎症におけるcysLTsの多様な作用

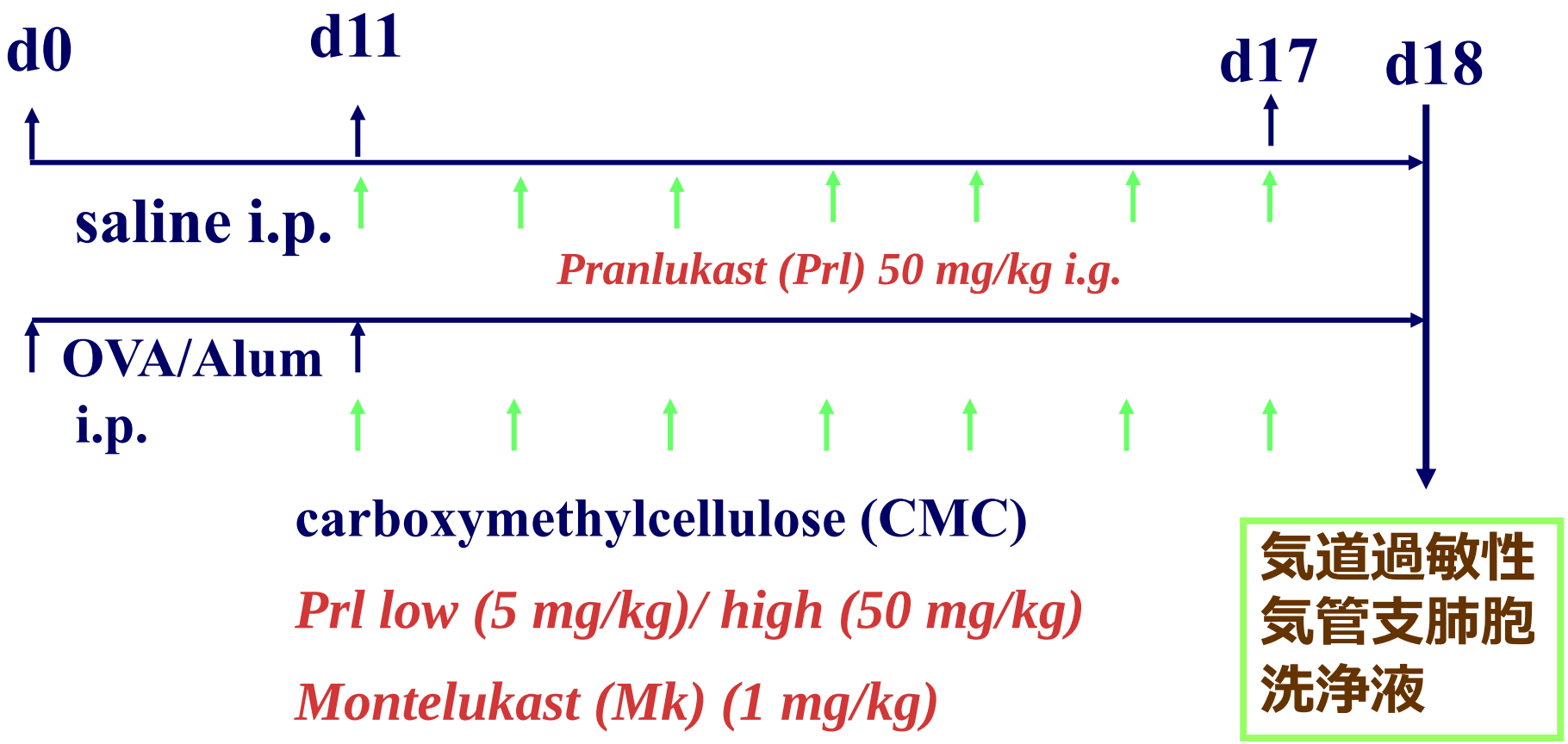


modified from Hamid Q, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 111: S5, 2003

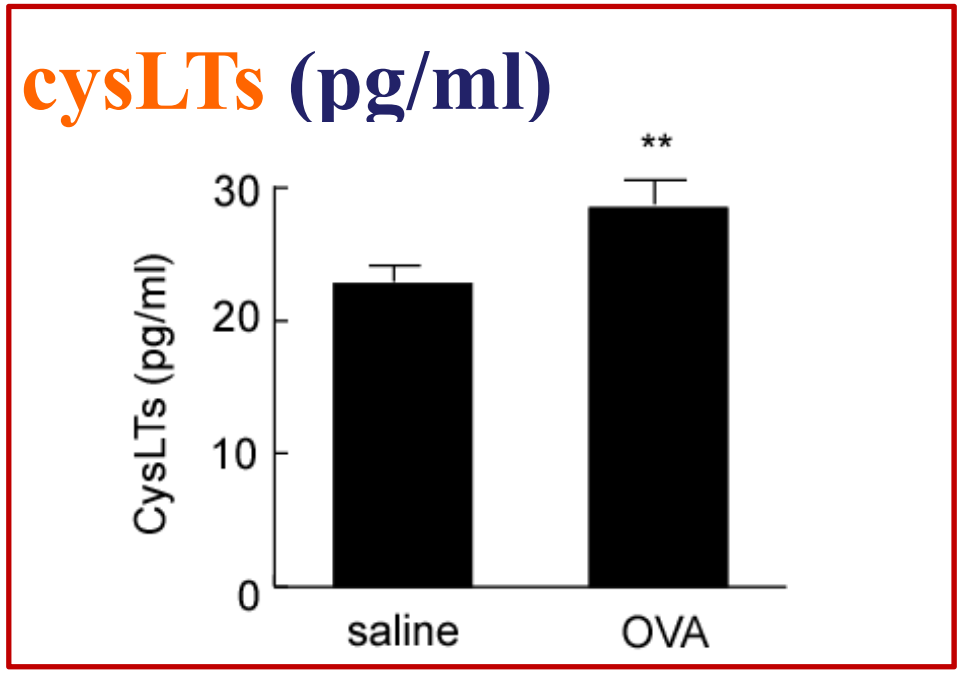
気道の抗原免疫応答早期におけるcysLTの関与

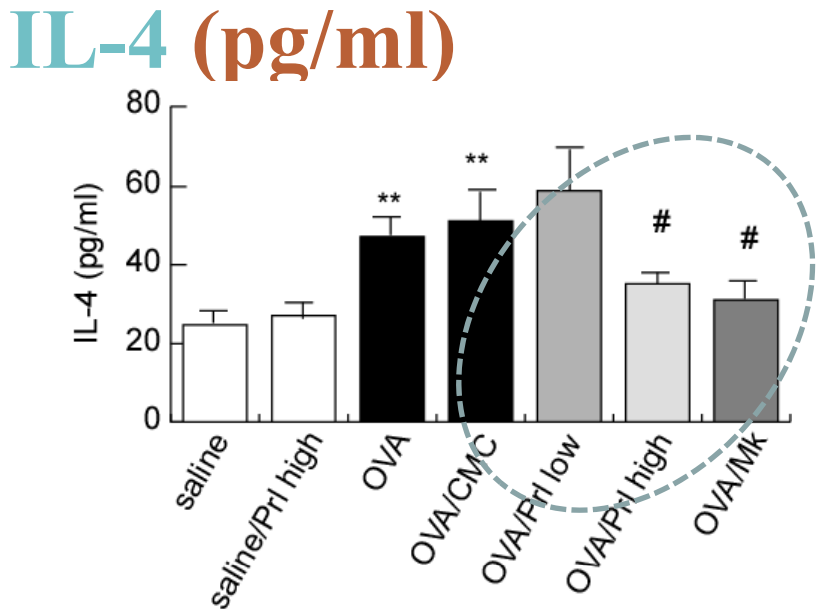
Protocol

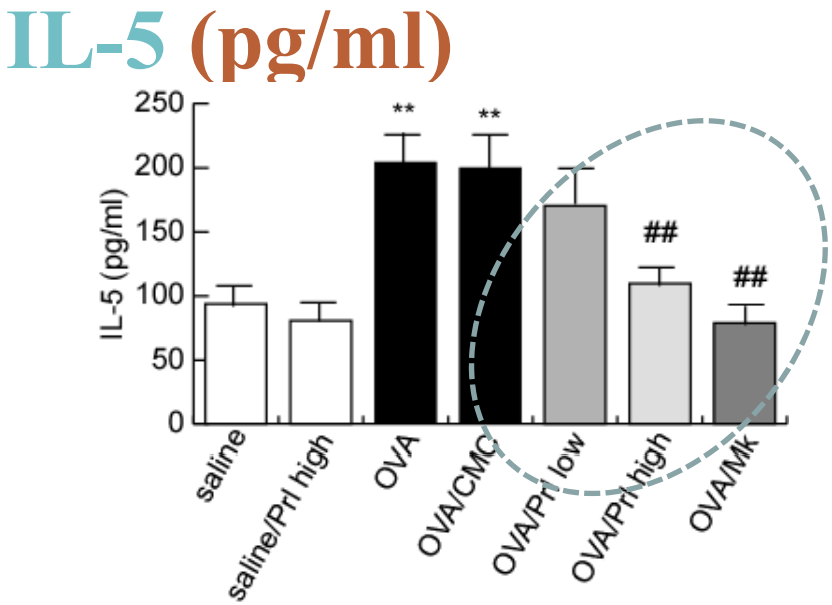
Mice: BALB/c 7 wks

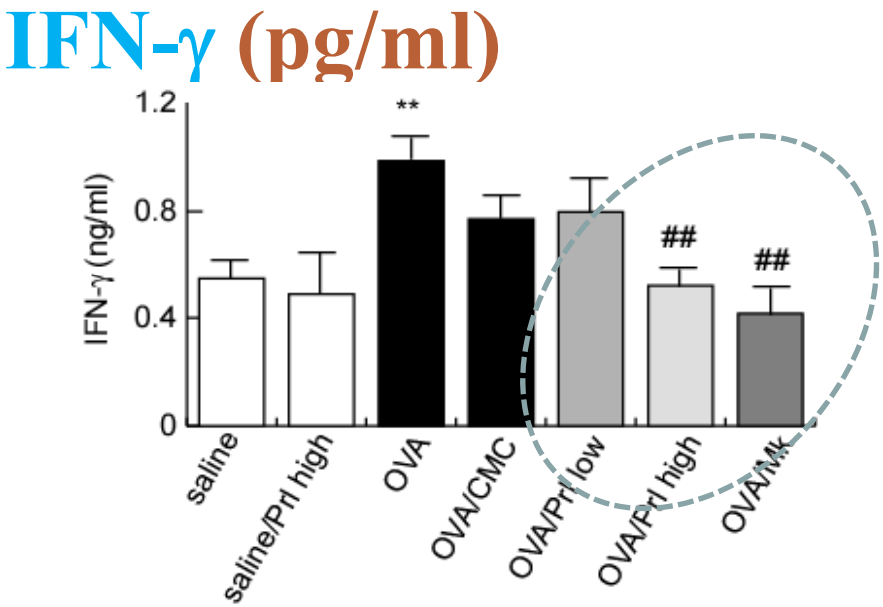


LTRAはサイトカイン産生を抑制する









各種細胞におけるロイコトリエン合成能と受容体の発現

Type of Cell	Relative Synthetic Capacity		Receptor Expression			
	LTB_4	Cysteinyl Leukotrienes	BLT_1	BLT_2	$CysLT_1$	$CysLT_2$
Neutrophil	+++	–	+	+	±	±
Macrophage or monocyte	++	++	+	+	+	+
Eosinophil	–	+++	+	+	+	+
Basophil	–	+++	+	–	+	+
Mast cell	+	+++	+	+	+	+
B lymphocyte	–	–	ND	+	+	ND
CD4 T lymphocyte	–	–	+	+	+	ND
CD8 T lymphocyte	–	–	+	+	ND	ND
Dendritic cell	++	+	+	+	+	ND
Hematopoietic progenitor cell	–	–	ND	+	+	ND

cysLTsのDCに及ぼす効果は？

Peters-Golden M, Henderson WR Jr. *N Engl J Med.* 2007 ;357(18):1841-54.

樹状細胞(dendritic cells: DC)とは

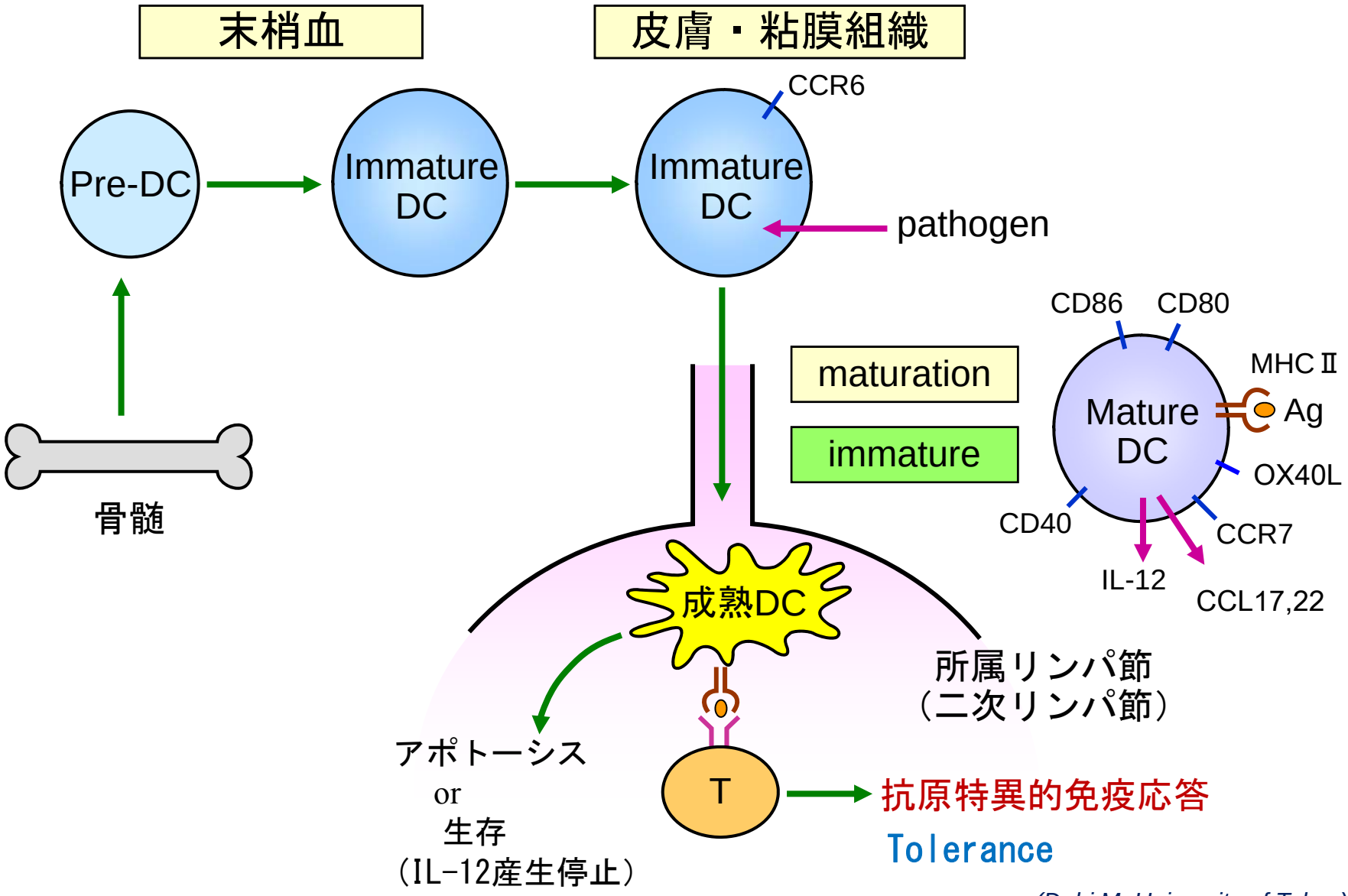
- 骨髄由来で、全身の組織に分布する細胞である
- 樹状突起(dendrite)を有する
- 最も強い抗原呈示能を持つ

  即ち、naive T cellに抗原を提示する
- 単一の細胞ではなく、起原や機能の異なるサブセットよりなる
- 自然免疫と獲得免疫との橋渡しをする

DCのアレルギー・免疫反応における機能・意義

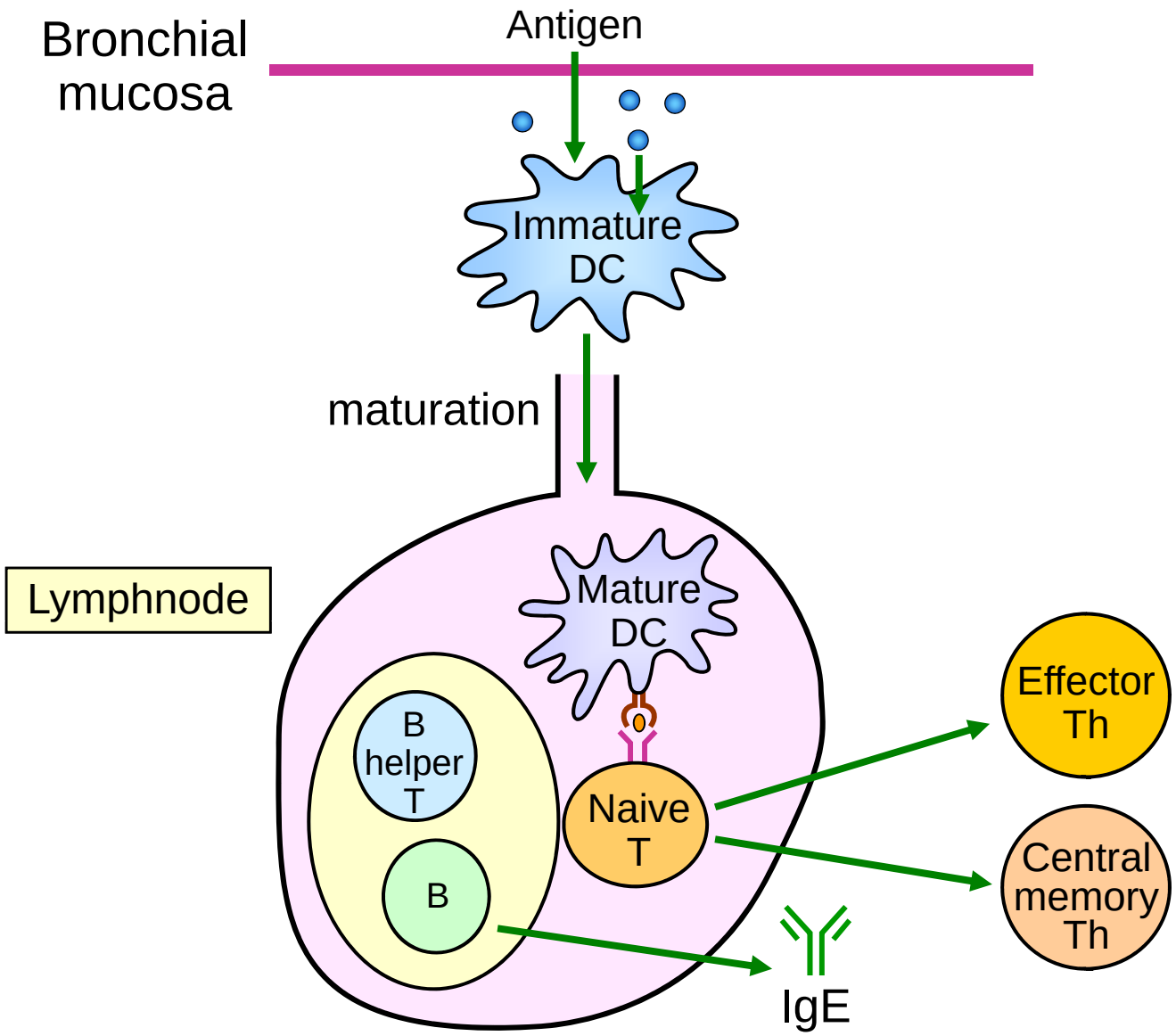
- 抗原特異的免疫応答の開始と増幅（抗原提示）
- 免疫寛容の誘導
- $Th_1/Th_2/Th_{17}/T_{reg}$細胞の分化に関与
- それ自身がサイトカインを産生して免疫応答を修飾 (効果相/炎症相にも関与)

DCのライフサイクル

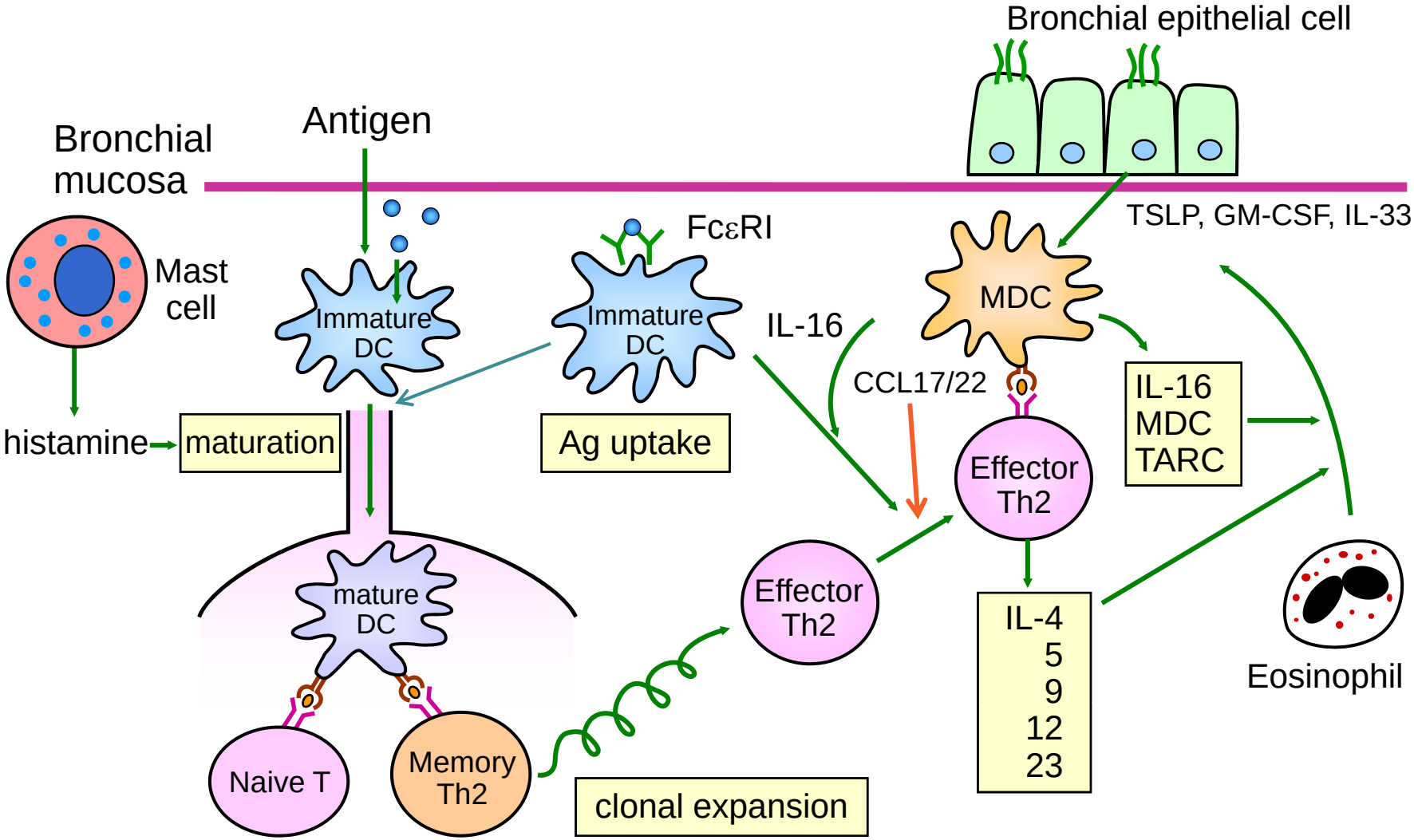


(Dohi M. University of Tokyo)

アレルギー性炎症の感作期におけるDCの役割

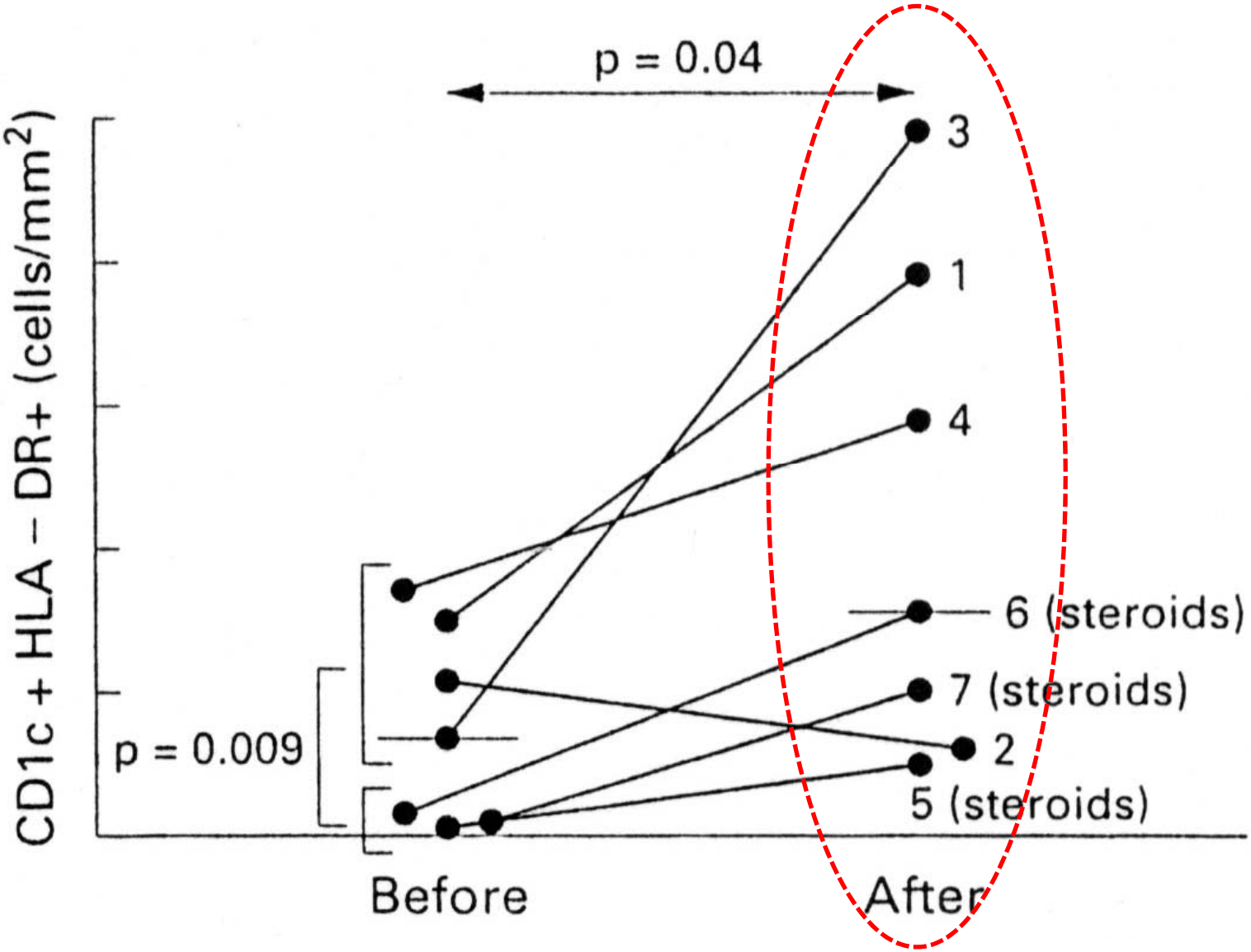


炎症期（効果期）におけるDCの役割



(Dohi M. University of Tokyo)

抗原吸入誘発後の気道粘膜へのDCの浸潤

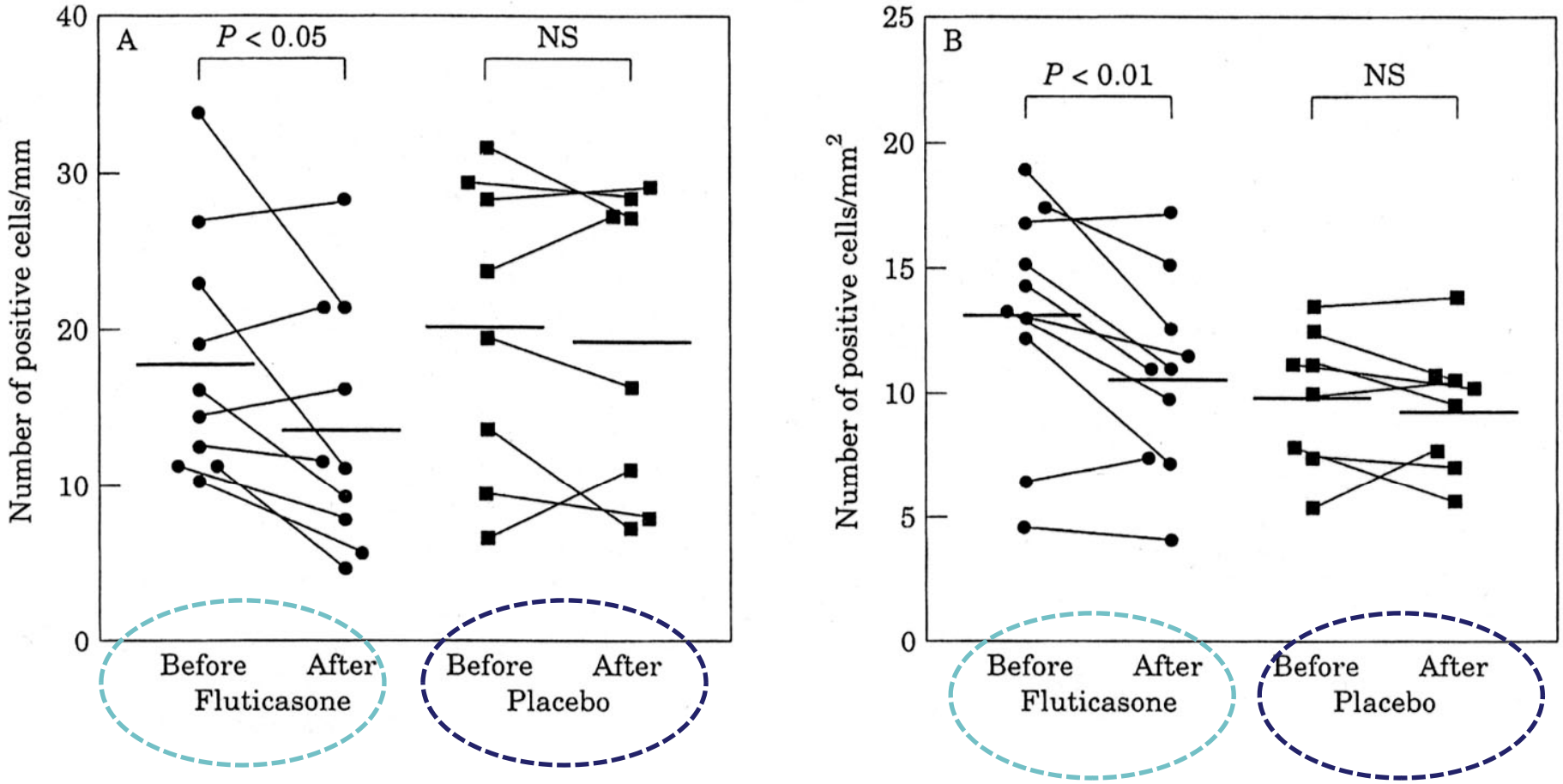


(Jahnsen et al. *Thorax* 56: 823, 2001)

吸入ステロイド (FP 500μg/day)による気道DC数の減少

上皮内

粘膜固有層



(Bucchino et al. *Pul Pharm & Ther* 10: 253, 1997)

樹状細胞の機能制御によるアレルギー性気道炎症の実験的制御（演者らのこれまでの検討）

- 免疫調節性のサイトカイン・増殖因子を用いた制御

  IL-10

  (*J Immunol* 174:2005)

  肝細胞増殖因子 (HGF)

  (*J Immunol* 175:2005)

  IFN-γ

  (*J Immunol*: 183:2009)

- 経口免疫寛容 (oral tolerance) による制御

  (*J Immunol* 176:2006)

- 既存の薬剤を用いた制御

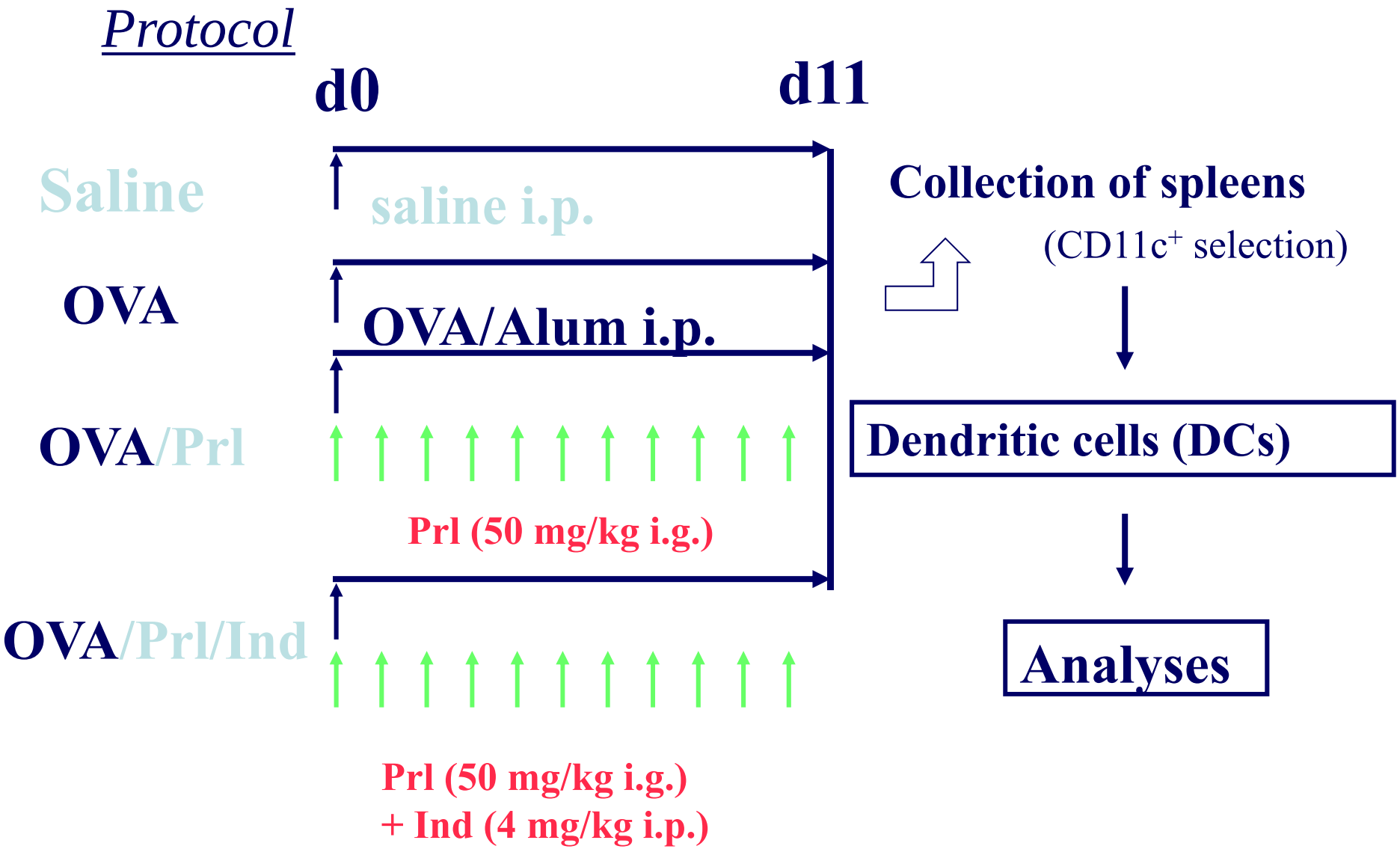
  システイニルロイコトリエンの受容体拮抗薬

  (*J Immunol* 173:2004)

  スタチン製剤

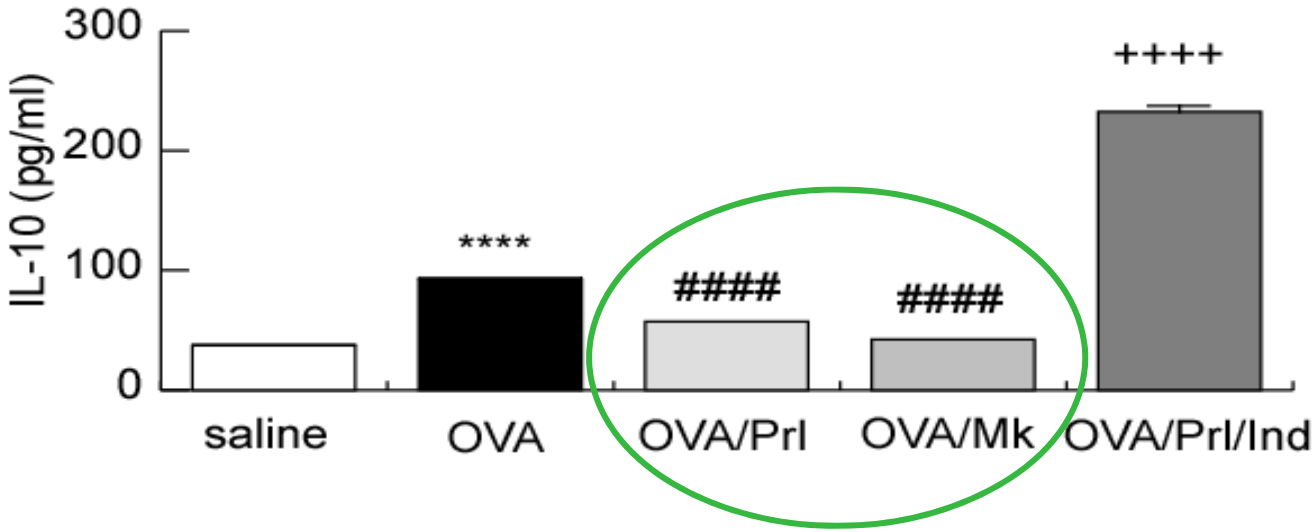
  (*Thorax*;64:2009)

LTRAのDCの機能に及ぼす効果
(*ex vivo* での解析)

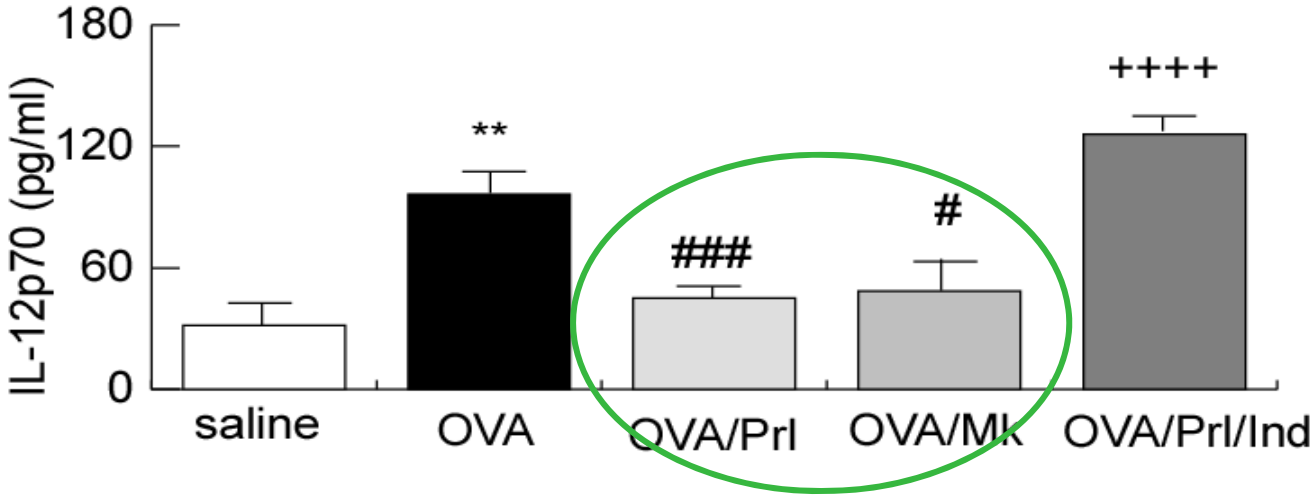


LTRA はDCからのサイトカイン産生を抑制する

IL-10
(pg/ml)



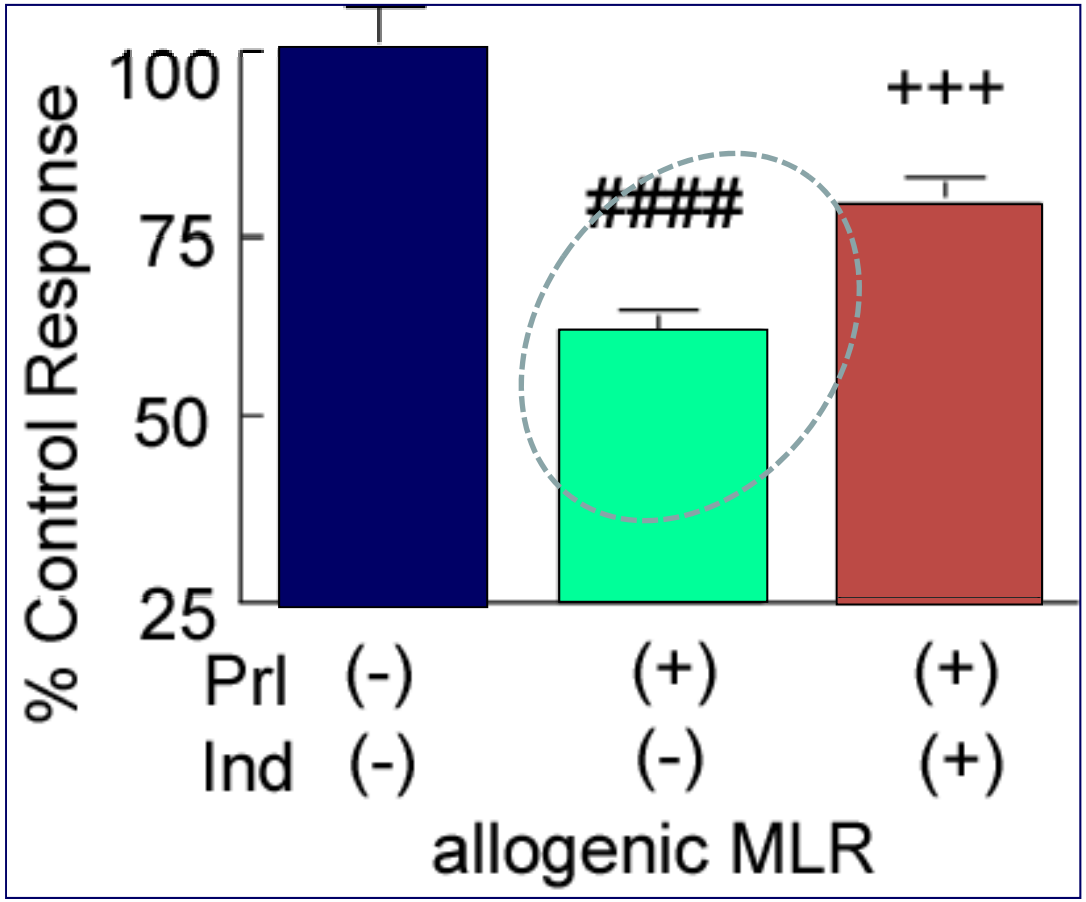
IL-12p70
(pg/ml)



LTRAはDCの抗原提示能を抑制する

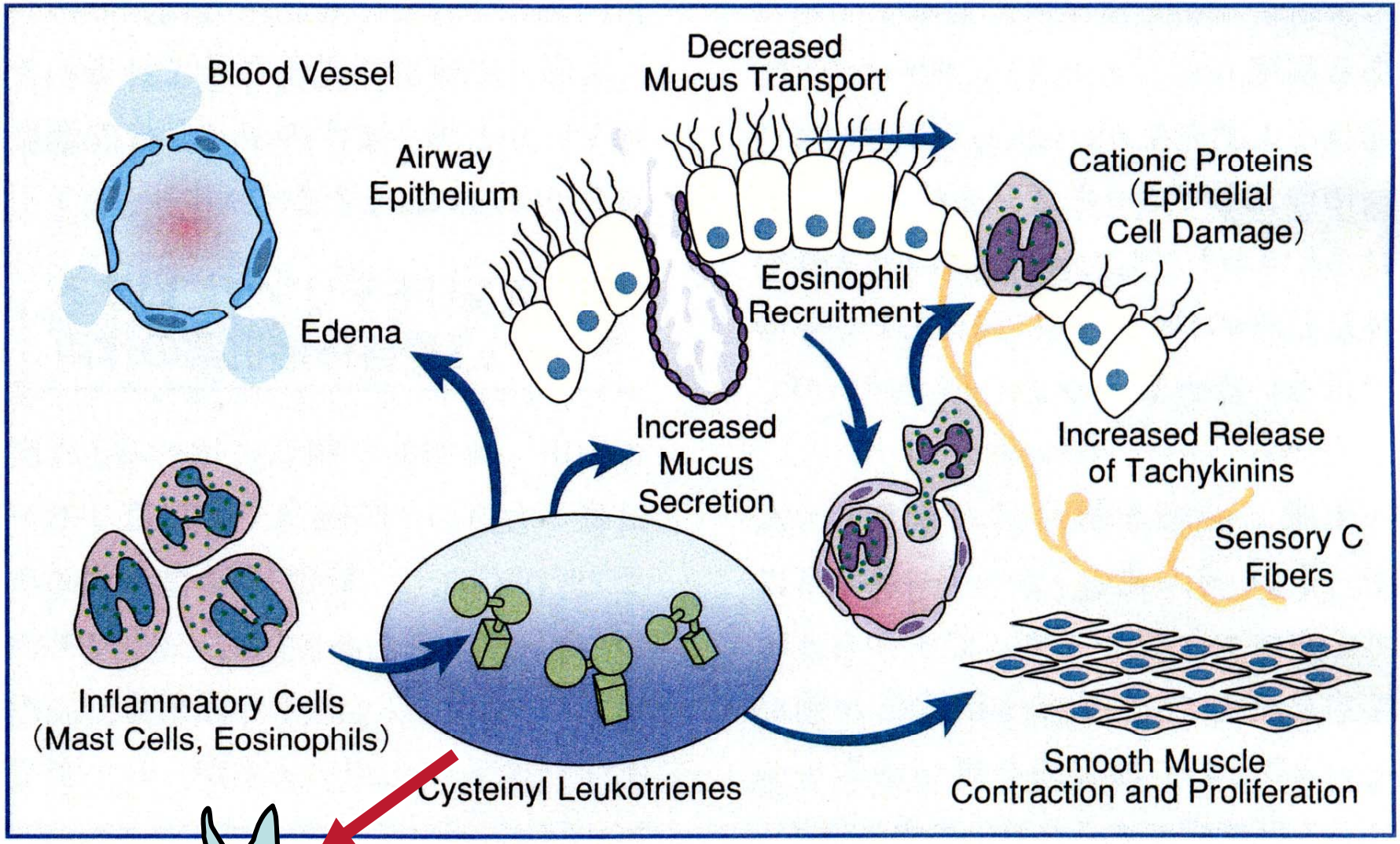
Antigen presenting capacity

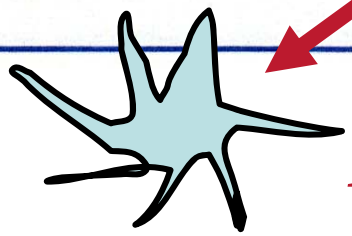
DCs were obtained from the OVA-sensitized BALB/c mice.



MMC-treated DCs
(BALB/c; H-2D^d):
1 x 10^5 cells/ml
CD4$^+$ T cells
(C57BL/6; H-2D^b):
1 x 10^6 cells/ml

アレルギー性気道炎症におけるcysLTsの役割

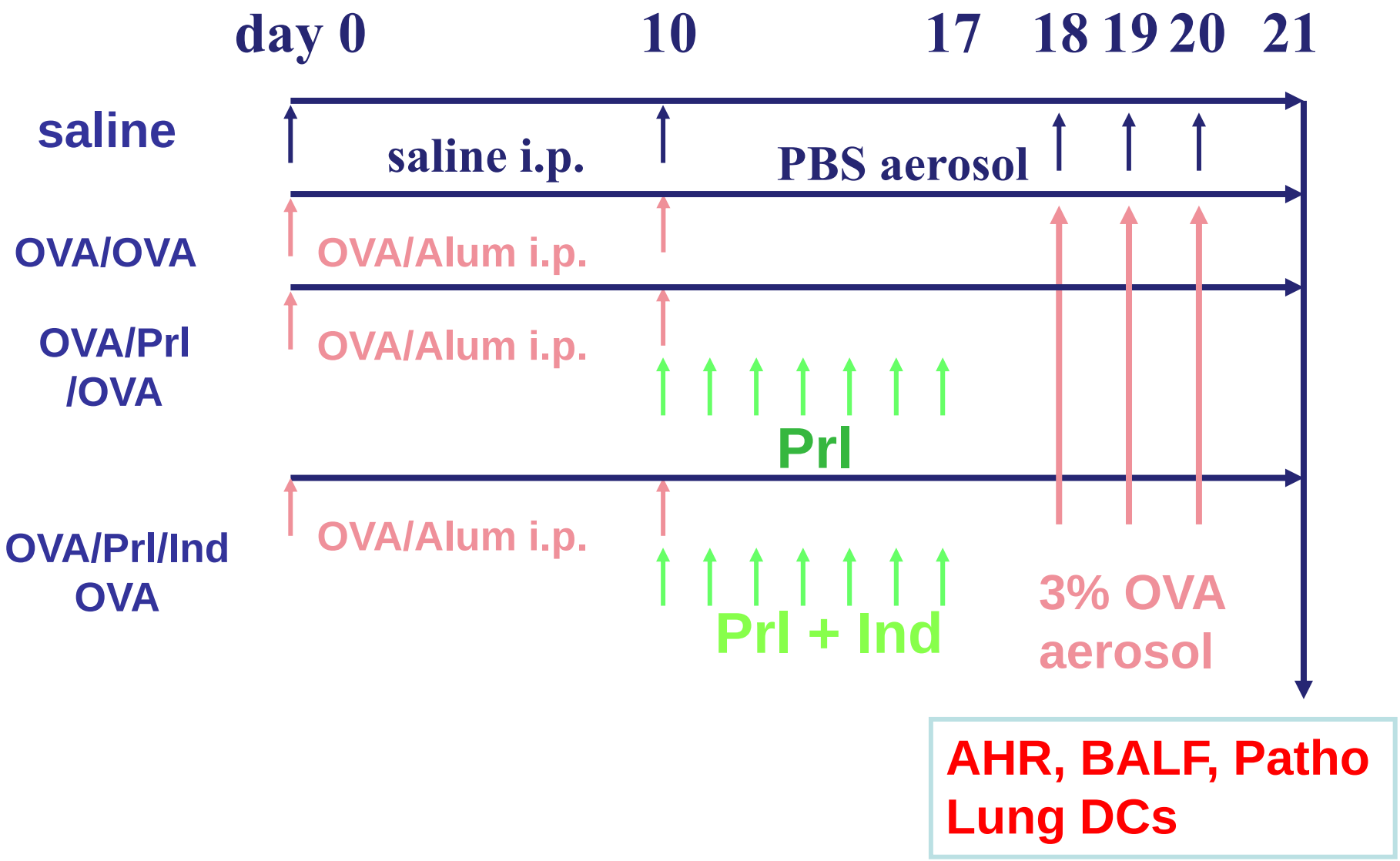




Dendritic cells

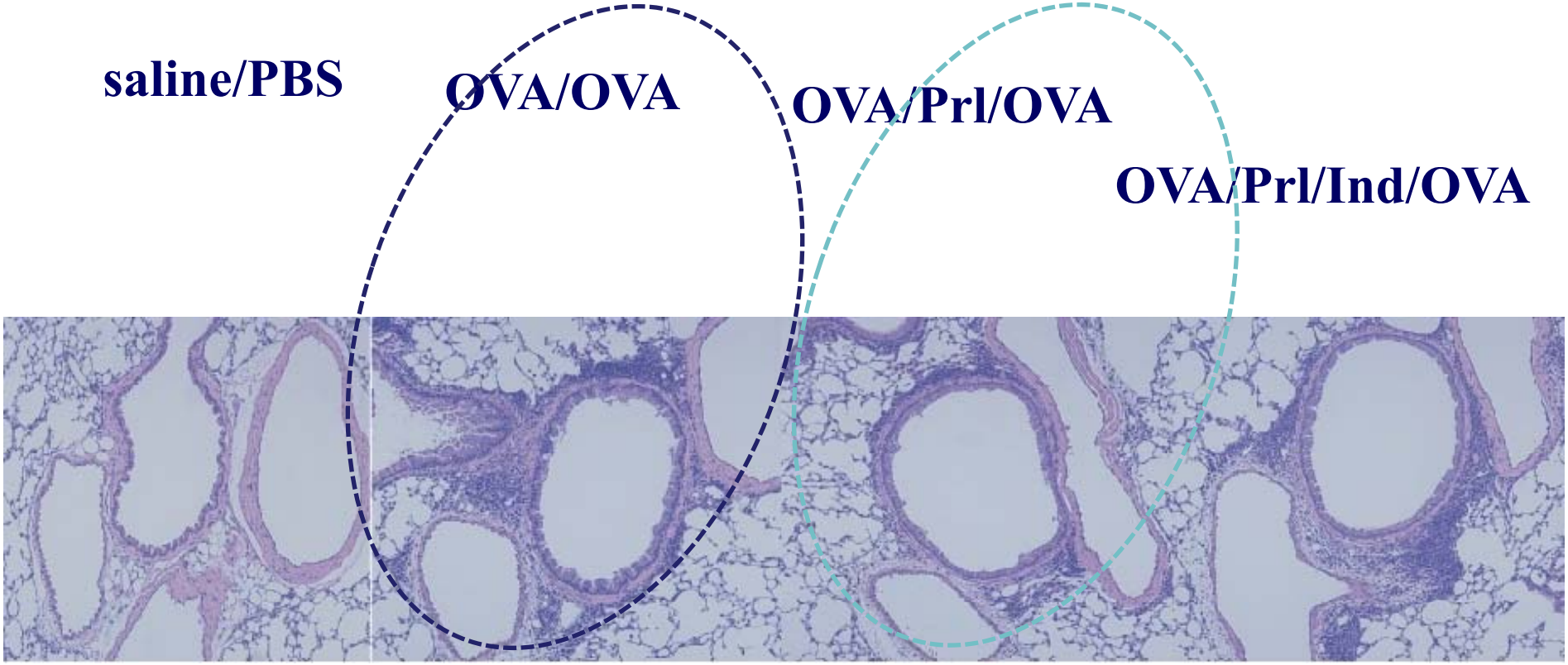
(modified from Hamid Q, et al. JACI 111: S5, 2003)

感作期の LTRA投与が好酸球性気道炎症の進展に及ぼす効果



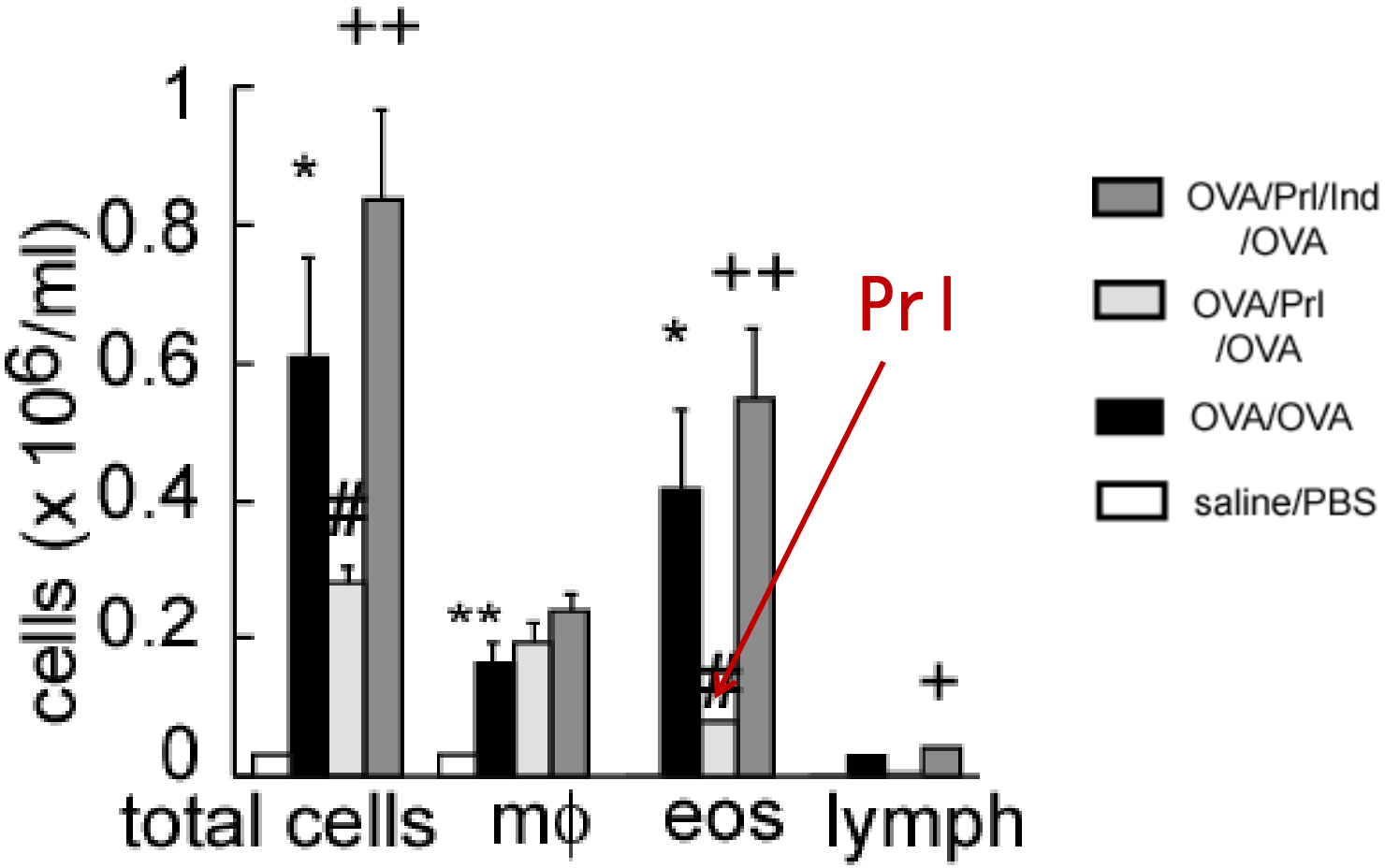
感作早期のLTRA投与は好酸球性気道炎症を抑制する

病理所見 (H & E 染色)



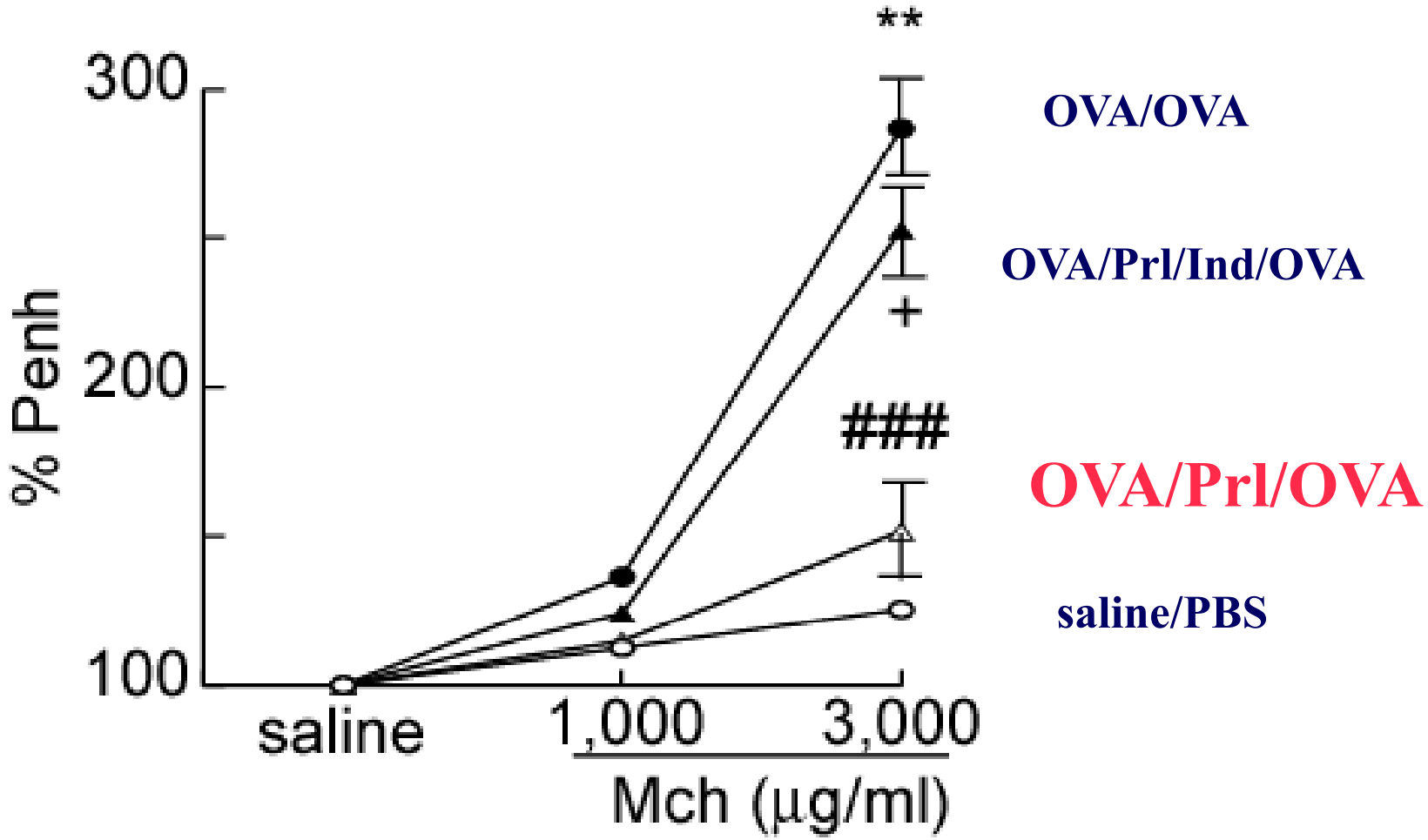
感作早期のLTRA投与は好酸球性気道炎症を抑制する

BALF Cell differentials

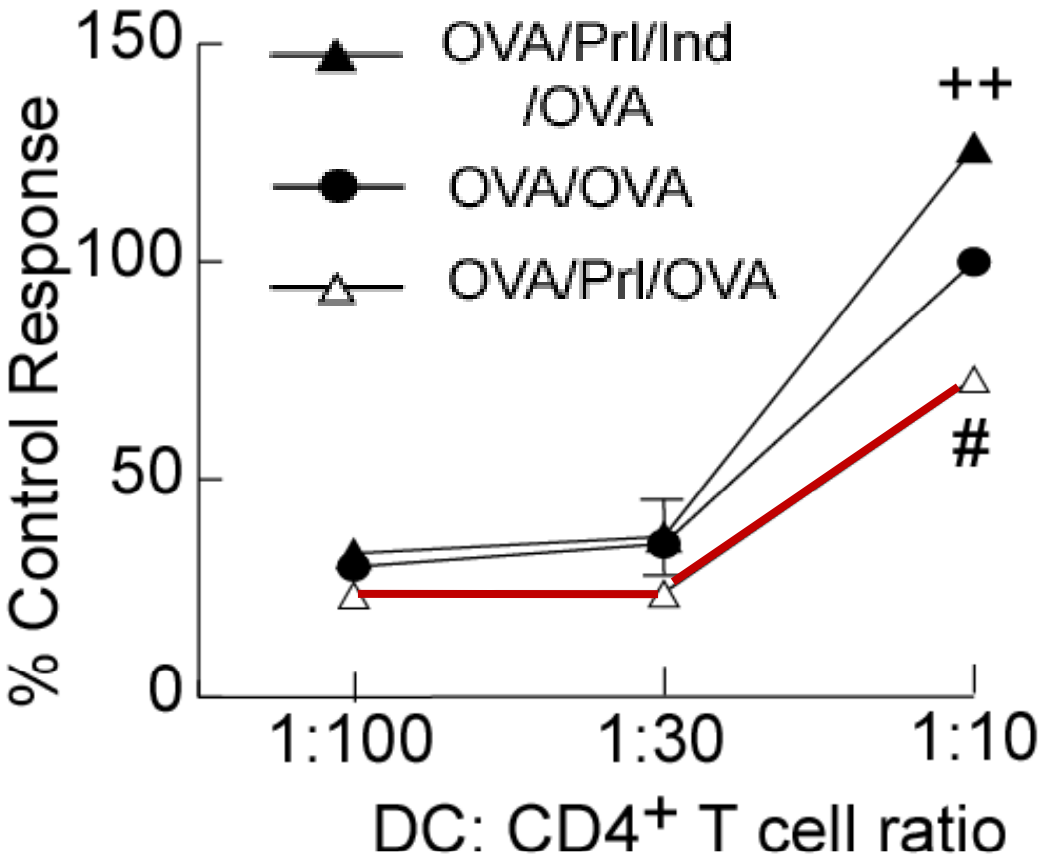


感作早期のLTRA投与は好酸球性気道炎症を抑制する

気道過敏性(Penh法）



感作早期のLTRA投与は炎症期の肺CD11c陽性細胞の抗原提示細胞を抑制する

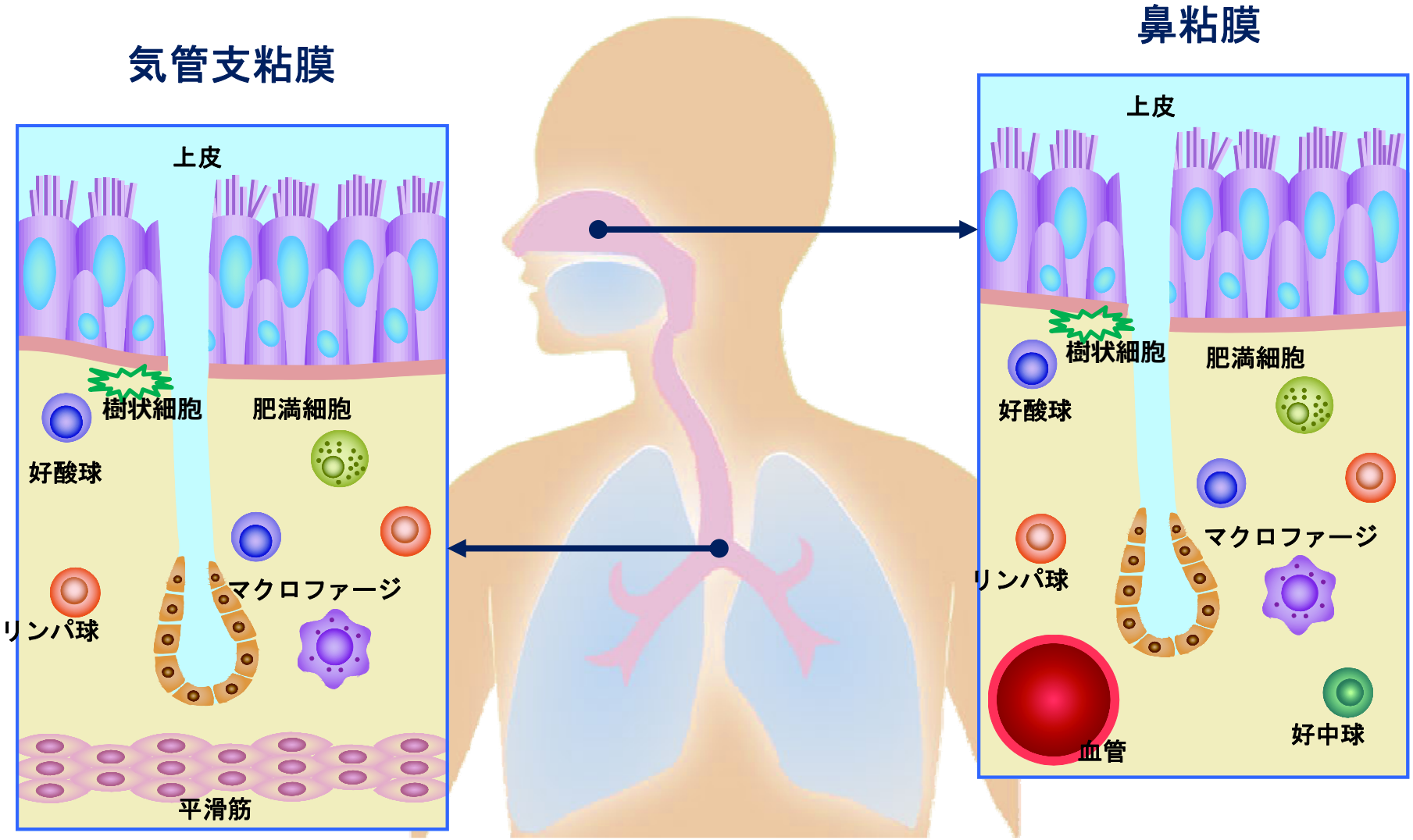


- LTRA was given during early stage (sensitization)
- Lung sample was obtained in the effector phase
- Antigen-presentation by lung CD11c+ DCs were analyzed by measureing CD4+ T cell proliferation.

LTRAが効果を発揮する病態

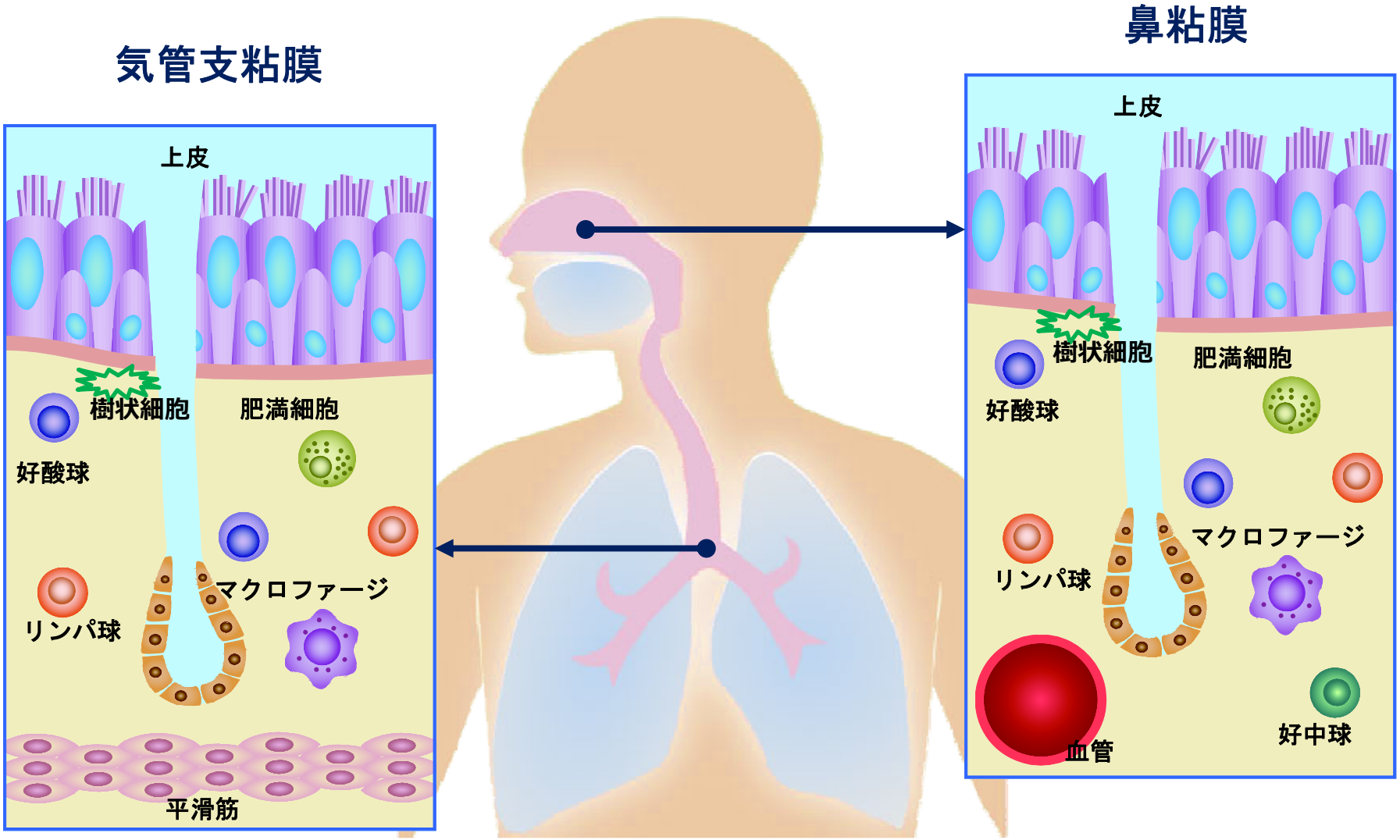
- 重症の喘息
- アスピリン喘息(AIA)
- アレルギー性鼻炎の合併する喘息
- 感染に伴う、あるいはその後に持続する咳 (PIPC)
- 咳喘息(CVA)
- 運動誘発喘息(EIA)
- 発症早期の病態(BA初期或いはBA合併前のAR)

喘息とアレルギー性鼻炎の比較
ー病理組織像ー



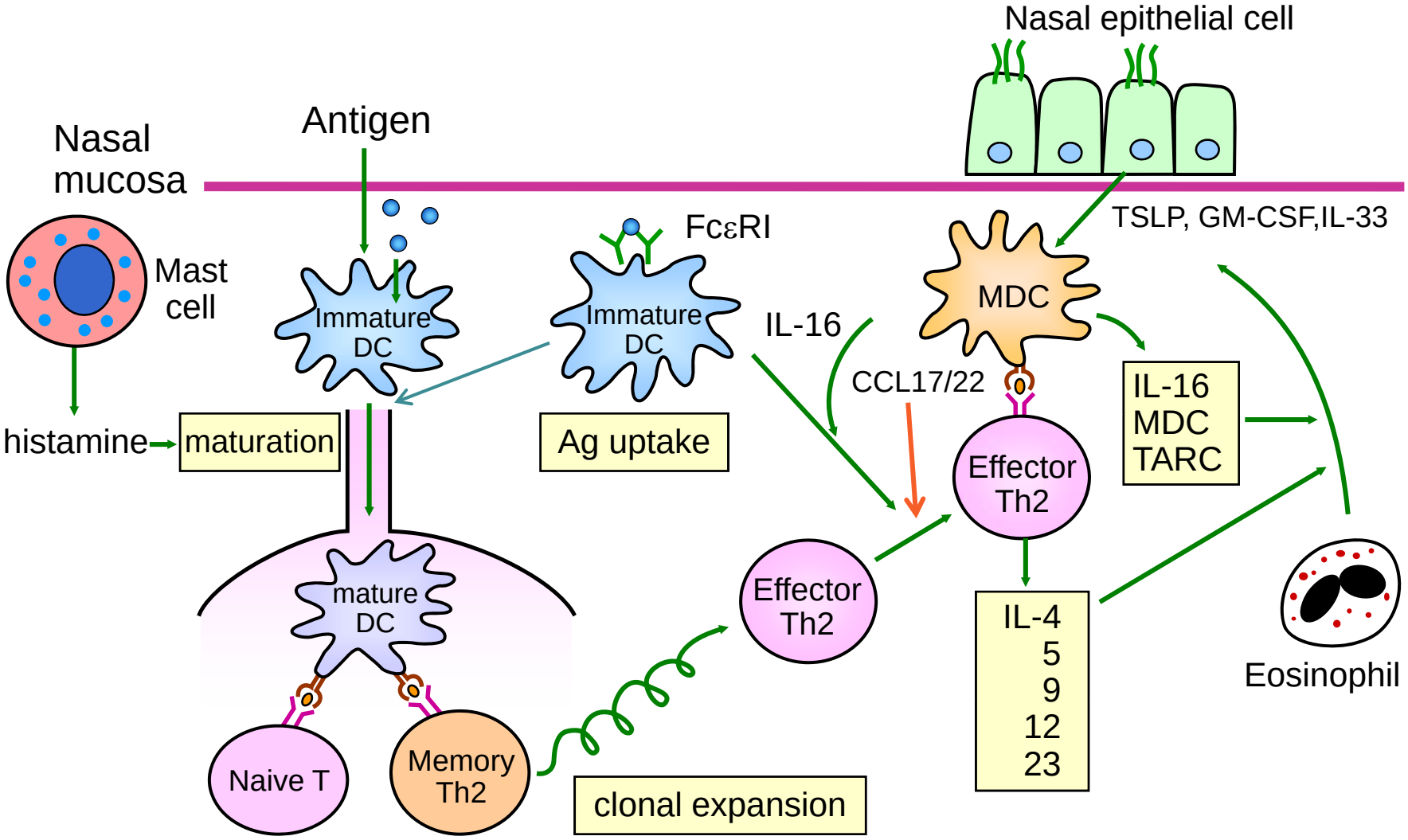
Bousquet J et al. *Allergy* 2003;58:691-706.より改変

喘息とアレルギー性鼻炎の比較
ー病理組織像ー



Bousquet J et al. *Allergy* 2003;58:691-706.より改変

鼻腔炎症の発症・進展におけるDCの役割



(Dohi M. University of Tokyo)

重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症	
病型			くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ Th2サイトカイン阻害薬 ④ 抗LTs薬 ⑤ 抗PGD_2・TXA_2薬 ①、②、③、④、⑤のいずれか1つ。	① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 鼻噴霧用ステロイド薬 ①と点眼薬で治療を開始し、必要に応じて②を追加。	第2世代抗ヒスタミン薬 ＋ 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬 ＋ 鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 抗LTs薬 ＋ 第2世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の7～10日間に限って用いる。鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬4～7日間処方で治療開始することもある。
		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬	
					鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
	特異的免疫療法					
	抗原除去・回避					

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬　抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬
抗PGD_2・TXA_2薬：抗プロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2薬

鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版 P61

発表内容

- “One airway, one disease”の観点から見た喘息と鼻炎
- 気道アレルギーにおけるロイコトリエンの意義
- 鼻炎合併喘息におけるLTRAの臨床的効果
- 難治化因子としてのリモデリング：

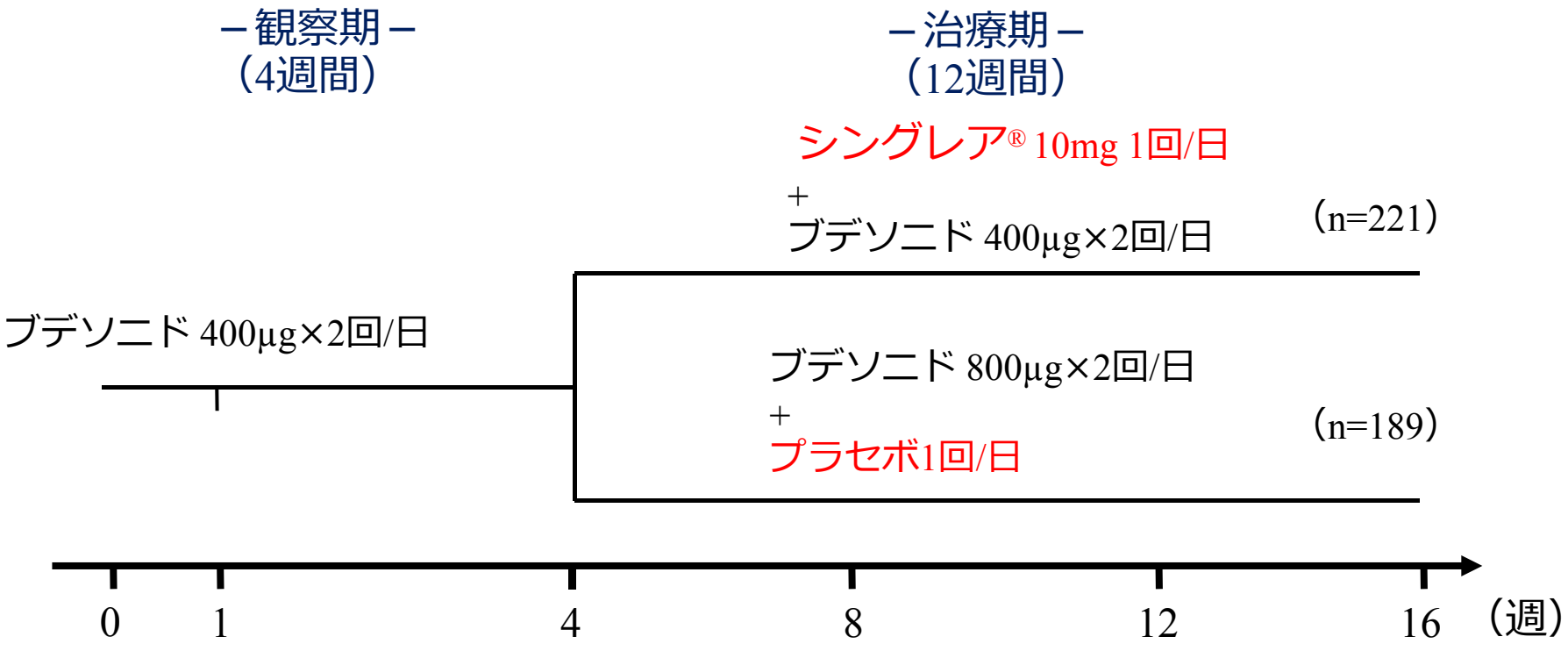
  ロイコトリエンの関与と制御の可能性
- 気道におけるロイコトリエン制御の意義

鼻炎合併喘息でのLTRA（ﾓﾝﾃﾙｶｽﾄ）の効果
二重盲検試験からﾃﾞｰﾀｰﾍﾞｰｽ調査まで多様なｴﾋﾞﾃﾞﾝｽ

- **COMPACT試験サブ解析（ランダム化二重盲検試験）**
  - Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial (*Allergy* 2006)
- **MONICA試験サブ解析（オープンラベル、前向き試験）**
  - A subgroup analysis of the MONICA study: A 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients (*J Asthma* 2010)
- **RADAR試験（オープンラベル、前向き試験）**
  - Montelukast as add-on therapy with ICS or ICS+LABA in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (*Can Respir J* 2009)
- **ASTAR試験（後向き、データーベース調査）**
  - Treatment and Outcomes in Patients with Asthma and Allergic Rhinitis in the United Kingdom (*Int Arch Allergy Immunol* 2007)
- **PRAACTICAL試験（後向き観察研究）**
  - Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study (*Curr Med Res Opin* 2007)

COMPACT試験（サブ解析）

＜試験方法＞　二重盲検比較試験（COMPACT studyのサブ解析）
＜対象患者＞　15～75歳の喘息患者889例のうち、アレルギー性鼻炎合併の既往がある410例
＜試験期間＞　16週間
＜評価項目＞　呼吸機能（朝のピークフロー値の変化）

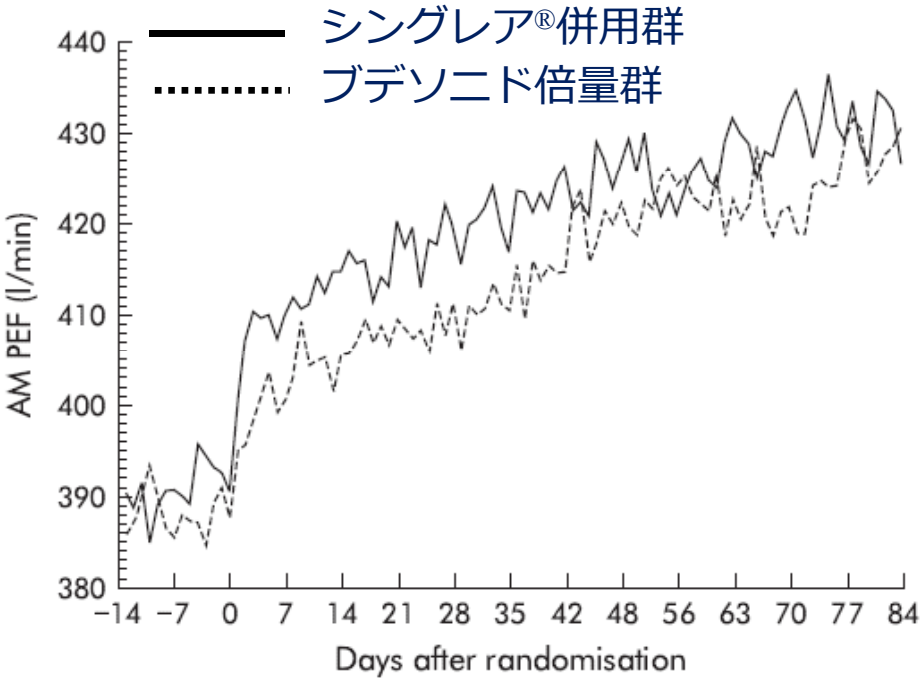


Price DB et al. *Allergy* 2006;61:737-742.

COMPACT試験（Original & サブ解析）

Originaｌデータ

喘息患者（朝のPEF値推移）

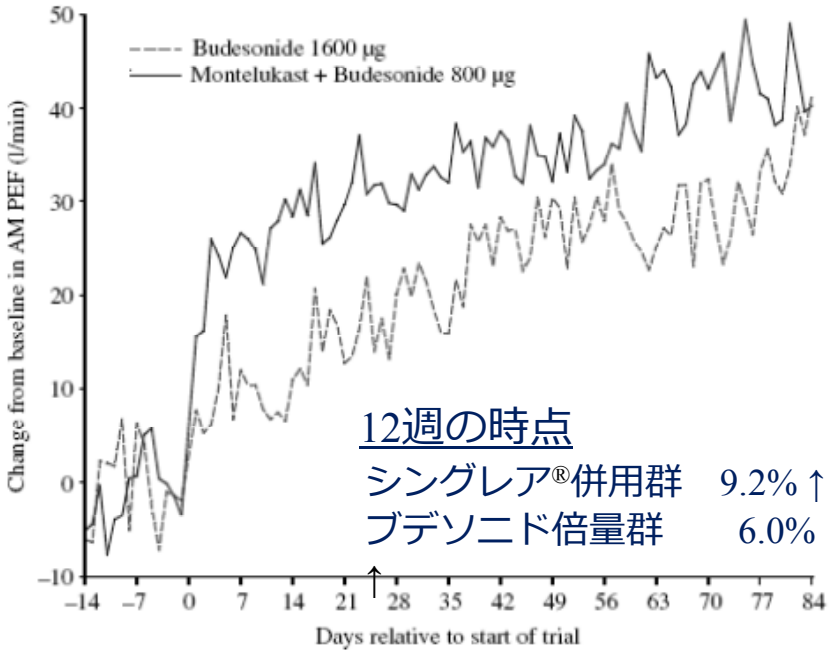


＜対　象＞
15～75歳の喘息患者889例

Price DB et al. *Thorax* 2003; 58:211-6.

サブ解析データ

喘息＋鼻炎患者（朝のPEF変化量推移）

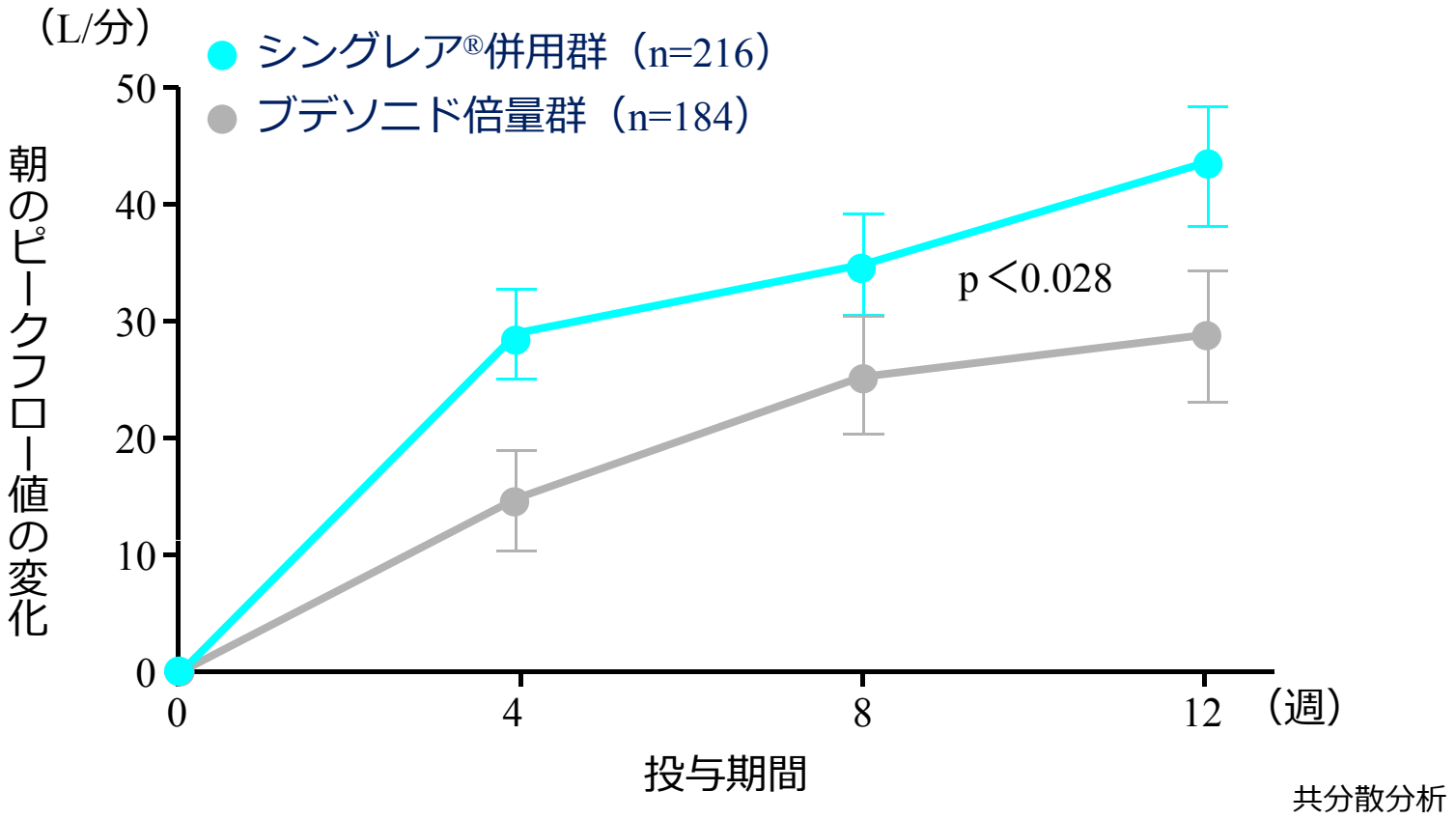


＜対　象＞
Originalのうち、AR既往がある410例

Price DB et al. *Allergy* 2006;61:737-742.

COMPACT サブ解析

アレルギー性鼻炎合併喘息患者における呼吸機能改善効果



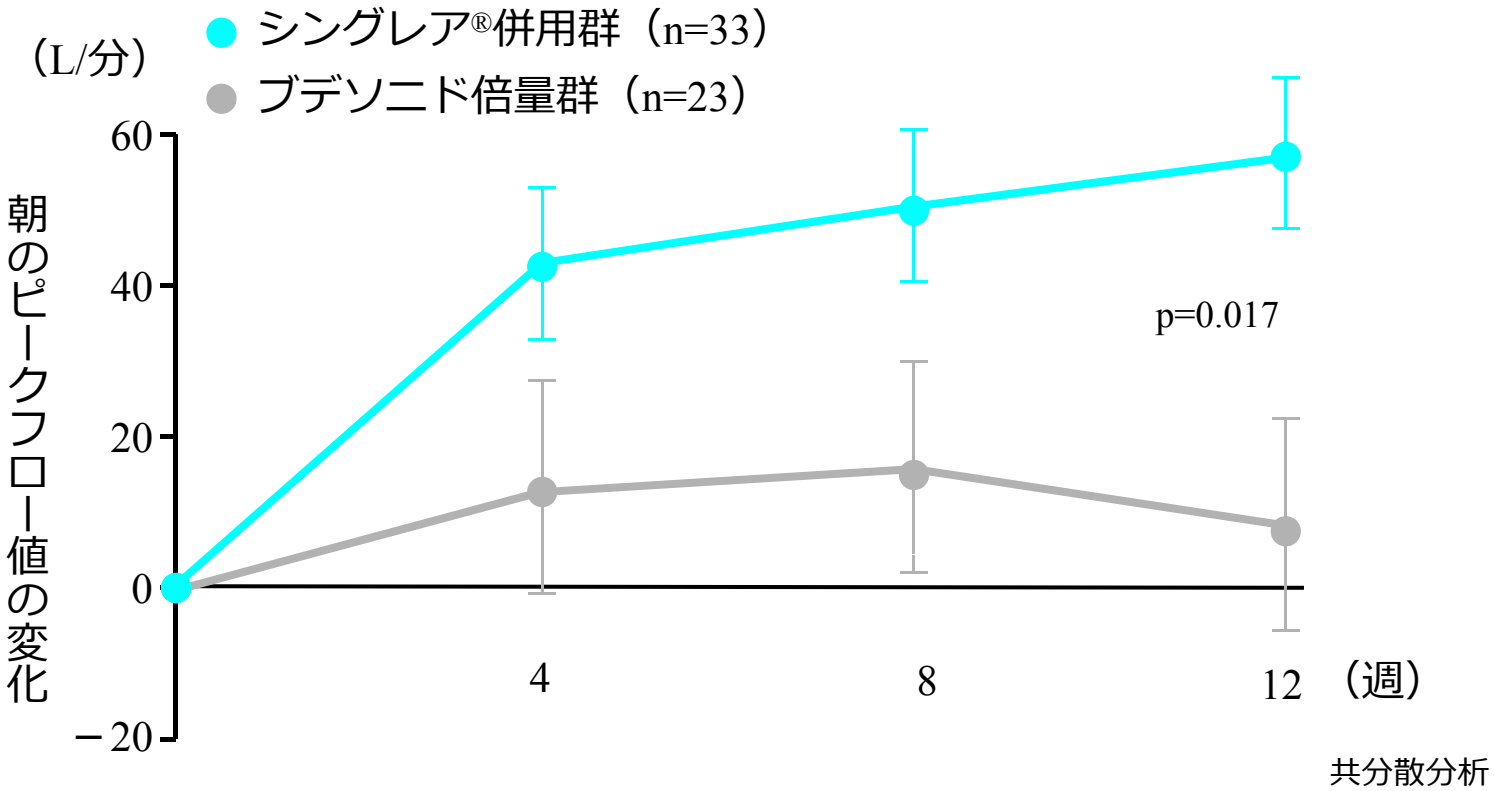
共分散分析

＜対　象＞ 15～75歳の喘息患者889例のうち、アレルギー性鼻炎合併の既往がある410例
＜方　法＞ COMPACT studyのサブ解析。ブデソニド＋シングレア®併用群とブデソニド倍量群における呼吸機能改善効果（朝のピークフロー値の変化）を比較。

Price DB et al. *Allergy* 2006;61:737-742.

COMPACT サブ解析

鼻炎治療薬を使用しているAR合併BA患者における呼吸機能改善効果



＜対　象＞ 15～75歳の喘息患者889例のうち、アレルギー性鼻炎の既往がありその治療薬を服用していた56例
＜方　法＞ COMPACT studyのサブ解析。ブデソニド＋シングレア®併用群とブデソニド倍量群における呼吸機能改善効果（朝のピークフロー値の変化）を比較。

＊点鼻ステロイド薬、抗ヒスタミン薬もしくは他の鼻炎治療薬

Price DB et al. *Allergy* 2006;61:737-742.

アレルギー性鼻炎合併喘息患者に対する喘息長期管理薬の治療効果

－英国におけるレトロスペクティブ調査－

Treatment and Outcomes in Patients with Asthma and Allergic Rhinitis in the United Kingdom

－ASTAR study－

Association between Allergic Rhinitis Status and Asthma Treatment Response

Zhang Q et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:318-328.

ASTAR試験

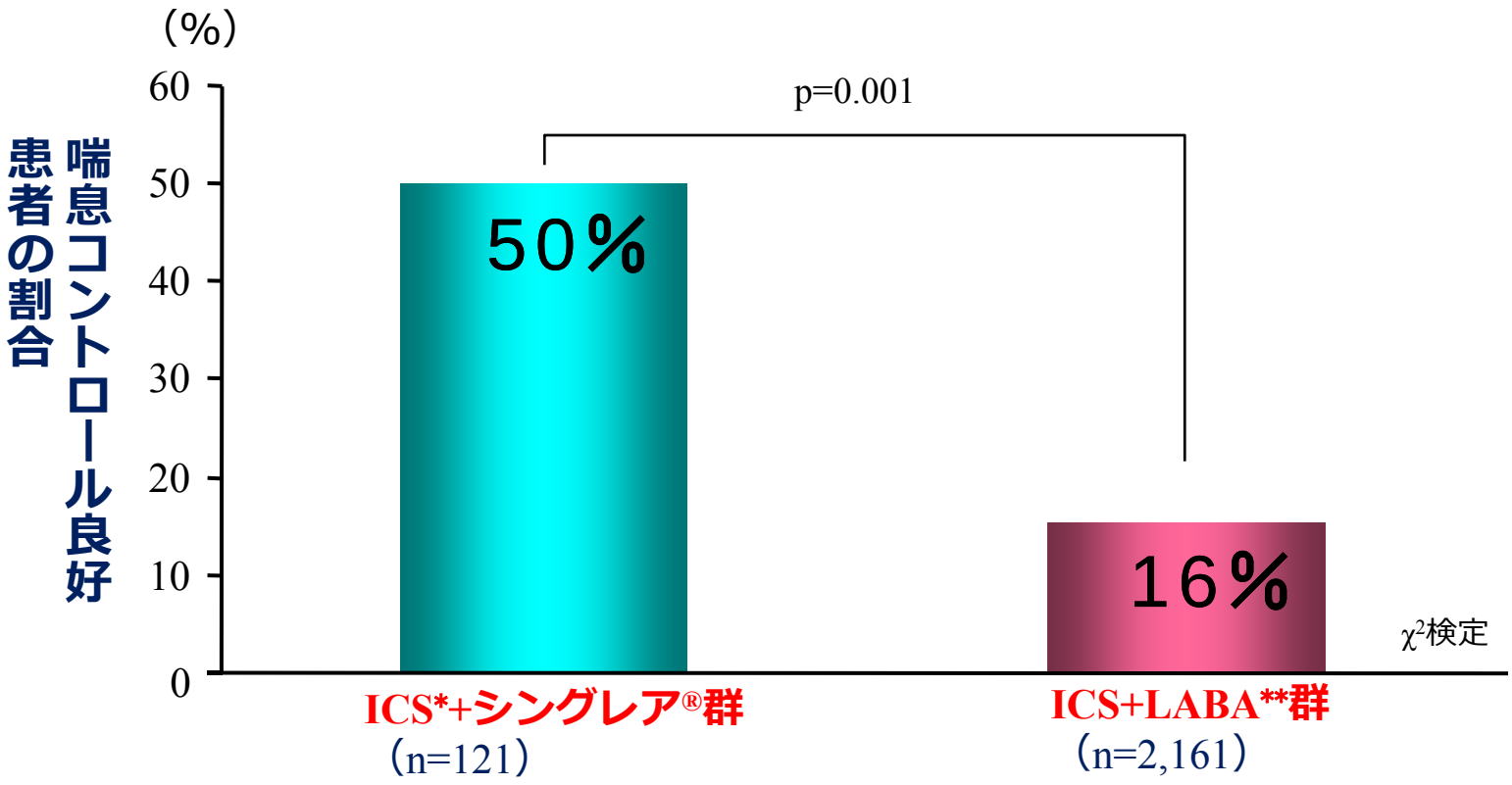
＜試験方法＞　レトロスペクティブ・コホート試験
＜対象患者＞　15～55歳のアレルギー性鼻炎合併喘息患者2,596例
＜試験期間＞　1年間
＜評価項目＞　喘息コントロール不良*、治療薬の変更、喘息関連医療受診

＊ 喘息コントロール不良：
救急外来受診、入院、経口ステロイド薬の使用、治療薬の変更、1回/月以上の短時間作用性β2刺激薬使用
** GINA：Global Initiative for Asthma

Zhang Q et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:318-328.

ASTAR

アレルギー性鼻炎合併喘息患者における喘息コントロール効果

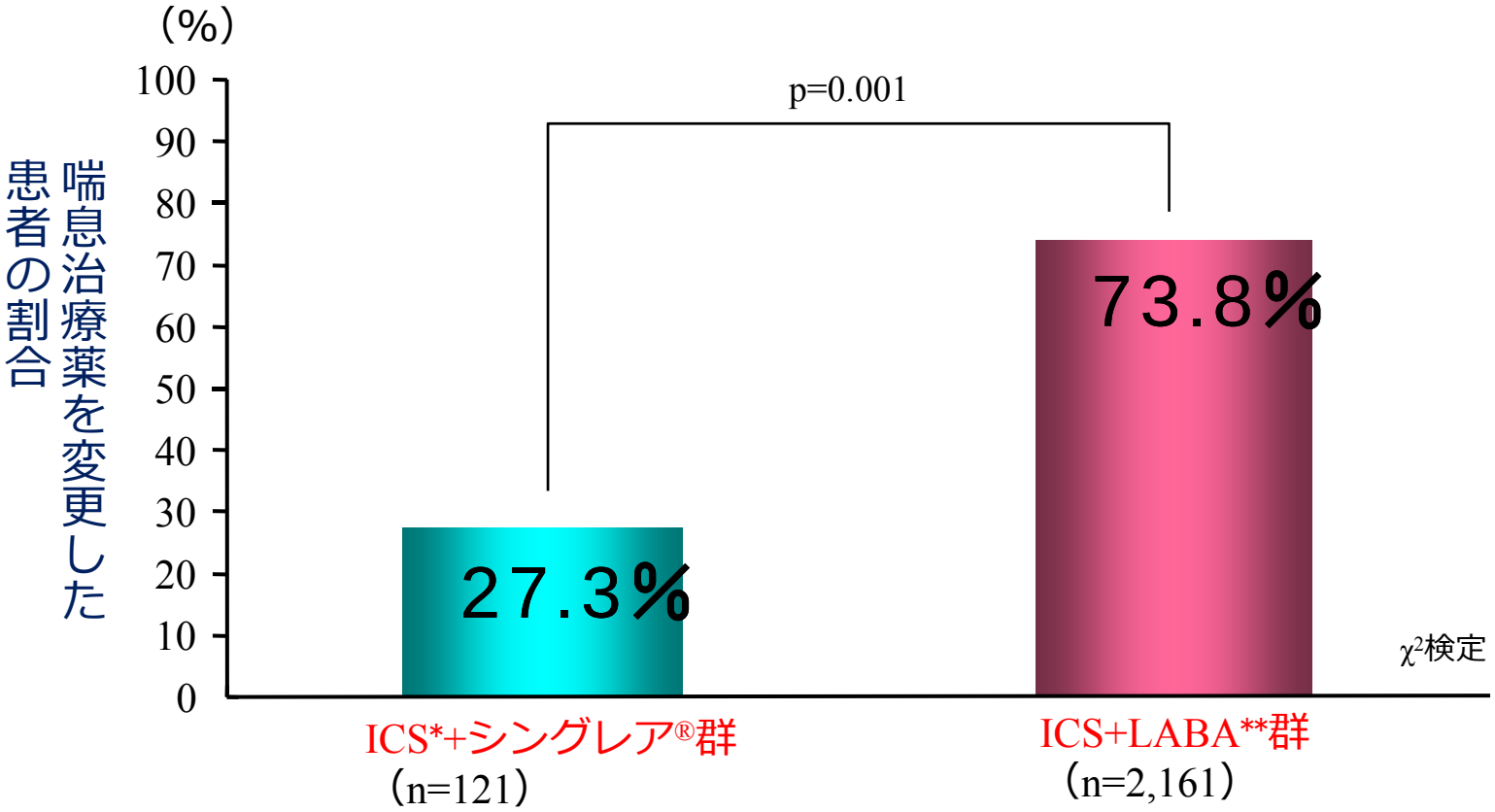


（注）喘息コントロール良好：救急外来受診、入院、経口ステロイド薬の使用、治療薬の変更がなく短時間作用性β_2刺激薬処方が月1回未満

＜対　象＞ 15～55歳のアレルギー性鼻炎合併喘息患者2,596例
＜方　法＞ GINA2002のStep3喘息治療開始から12ヵ月間の喘息関連臨床転帰を喘息治療群間で比較。

Zhang Q et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:318-328.

アレルギー性鼻炎合併喘息患者における喘息治療薬の変更状況



<対　象> 15～55歳のアレルギー性鼻炎合併喘息患者2,596例
<方　法> GINA2002のStep3喘息治療開始から12ヵ月間の喘息関連臨床転帰を喘息治療群間で比較。

Zhang Q et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:318-328.

PRAACTICAL試験

試験方法： 多施設共同レトロスペクティブ・コホート試験

対象患者： アレルギー性鼻炎を合併した軽症～中等症喘息患者

696例 （15～55歳）

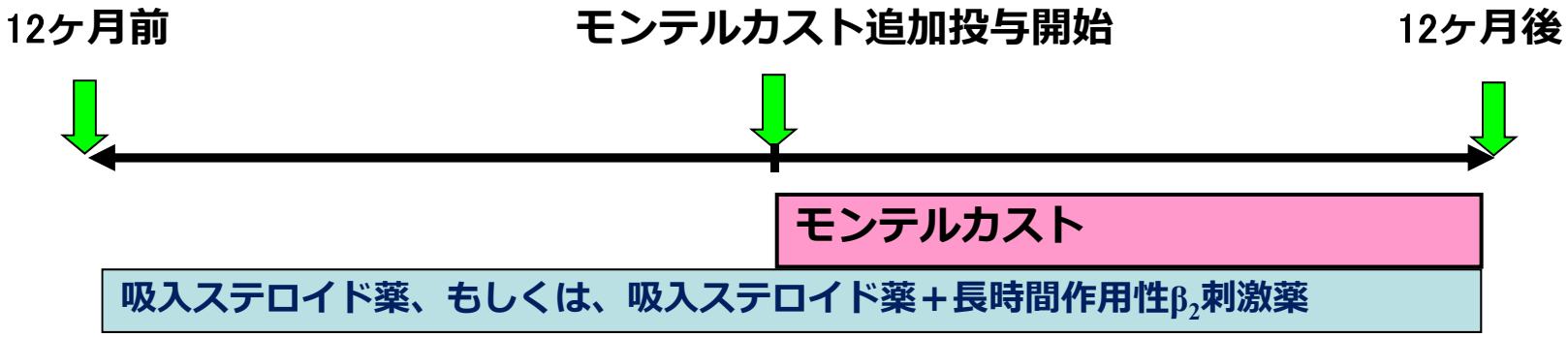
試験期間： 2年間（モンテルカスト投与開始前後12ヶ月）

評価項目： 喘息発作を指標とした長期的喘息コントロール

SABA使用回数を指標とした短期的喘息コントロール

予定外の受診をはじめとした喘息関連リソースの利用

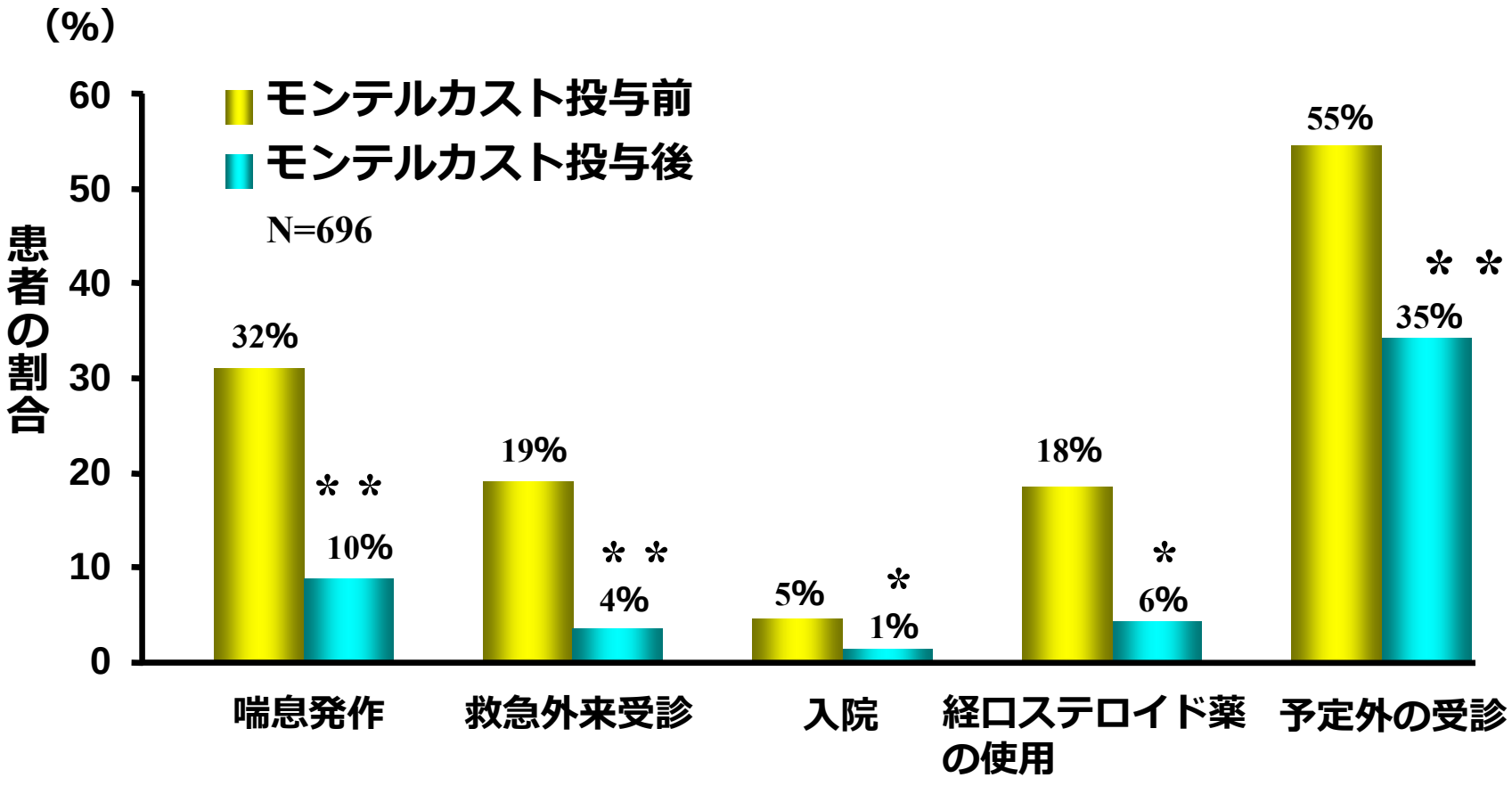
抗ヒスタミン薬や点鼻ステロイドによるアレルギー治療



(Borderias L et al. *Curr Med Res Opin* 2007;23:721-30.)

PRAACTICAL

長期的コントロール(1年間)に対する効果

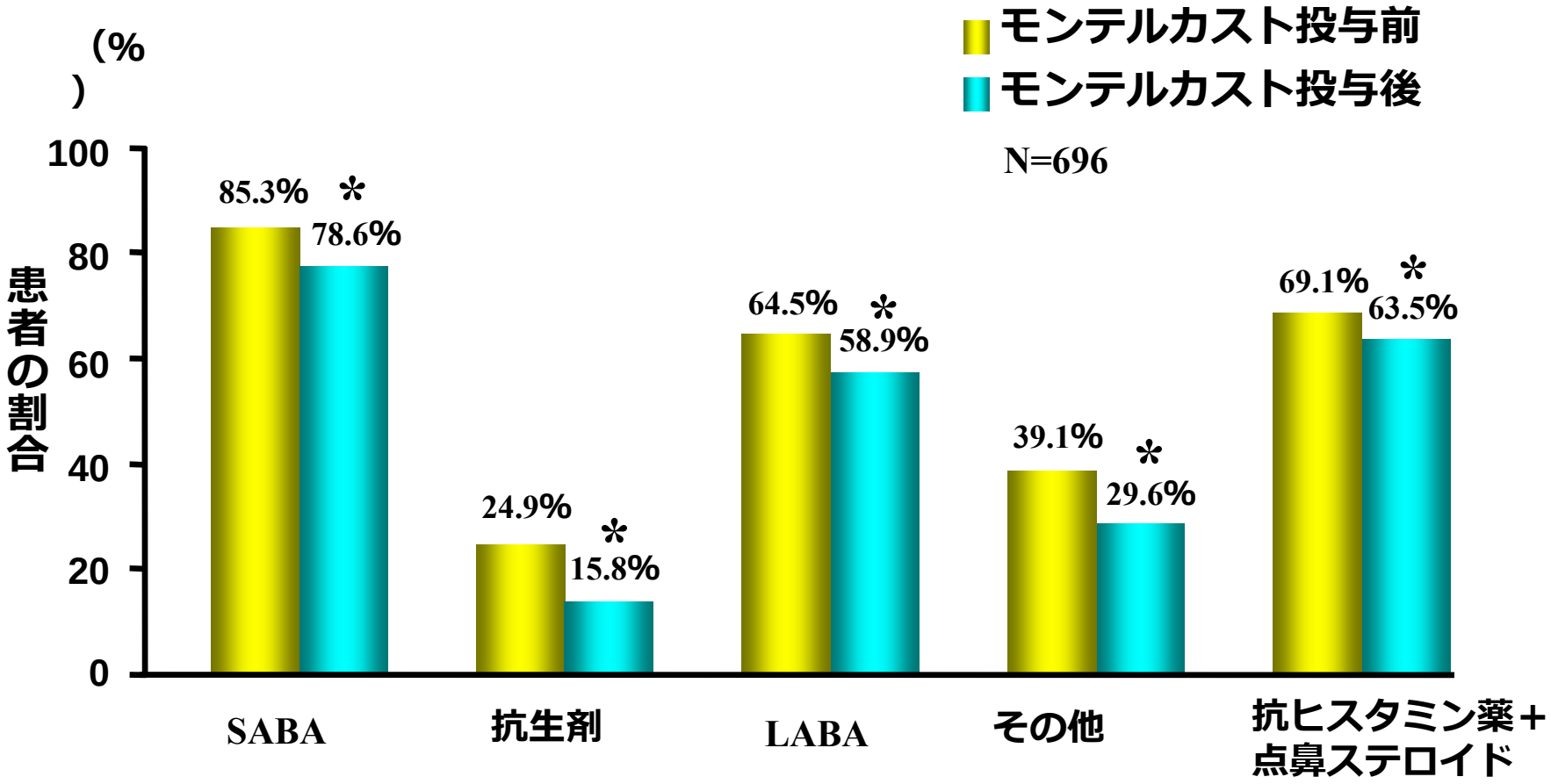


*p=0.01 * * p=0.001 vs. モンテルカスト投与前

(Borderias L et al. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:721-30.)

PRAACTICAL

他剤薬物療法の減量効果



*p=0.01 vs. モンテルカスト投与前

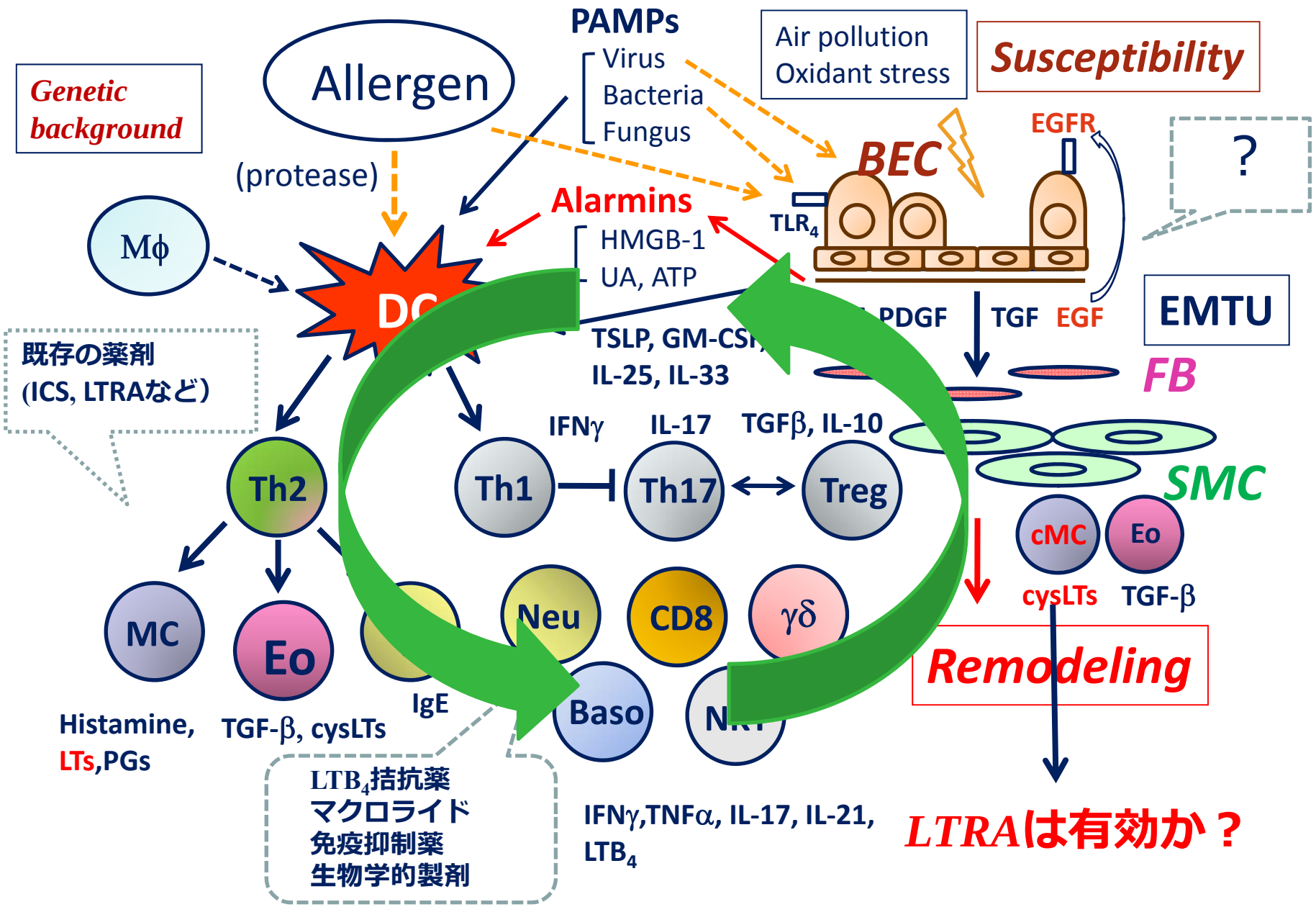
Borderias L et al. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:721-30.

発表内容

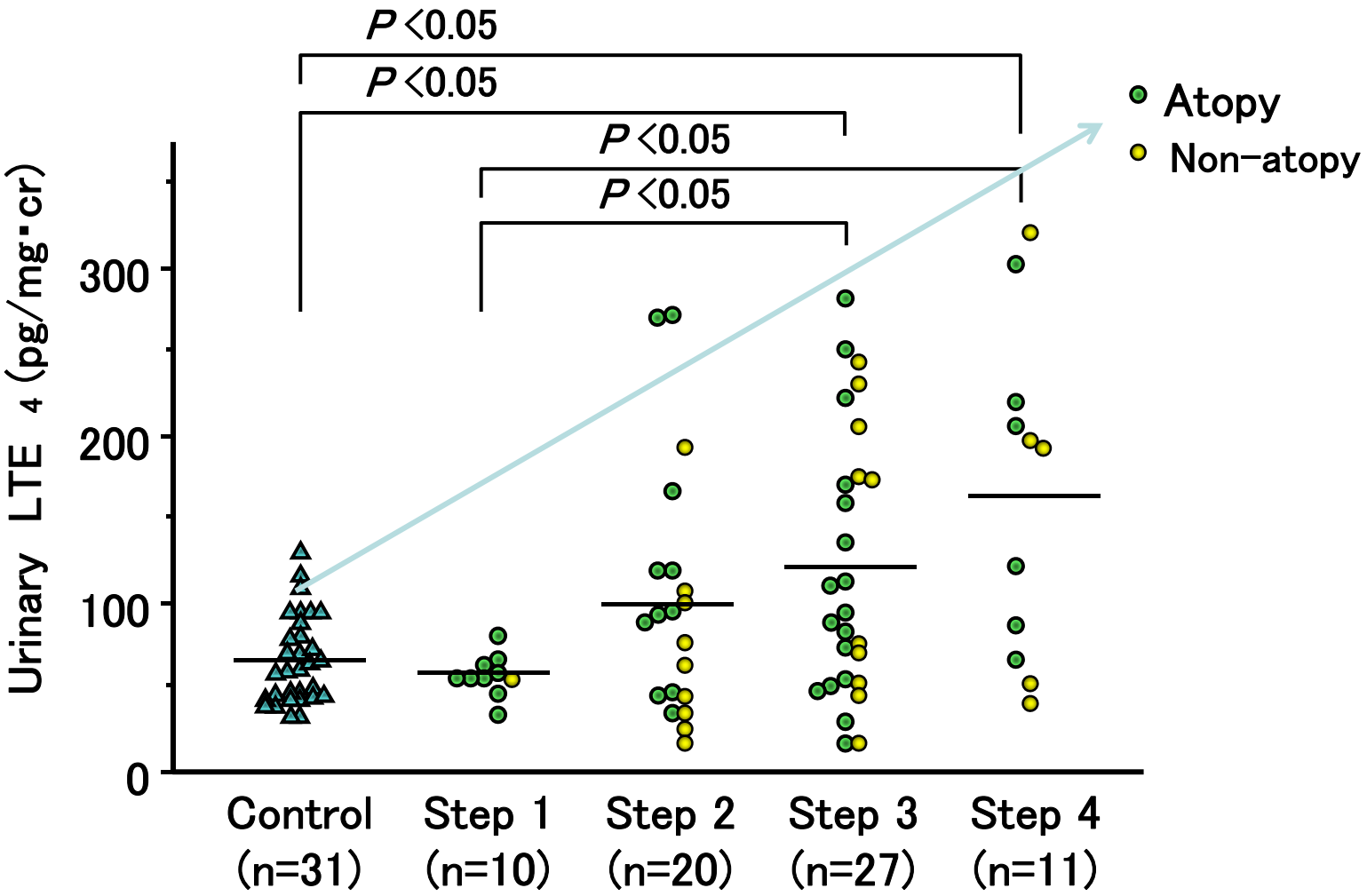
- “One airway, one disease”の観点から見た喘息と鼻炎
- 気道アレルギーにおけるロイコトリエンの意義
- 鼻炎合併喘息におけるLTRAの臨床的効果
- 難治化因子としてのリモデリング：

  ロイコトリエンの関与と制御の可能性
- 気道におけるロイコトリエン制御の意義

気管支喘息の難治化の機序に関する仮説（土肥）

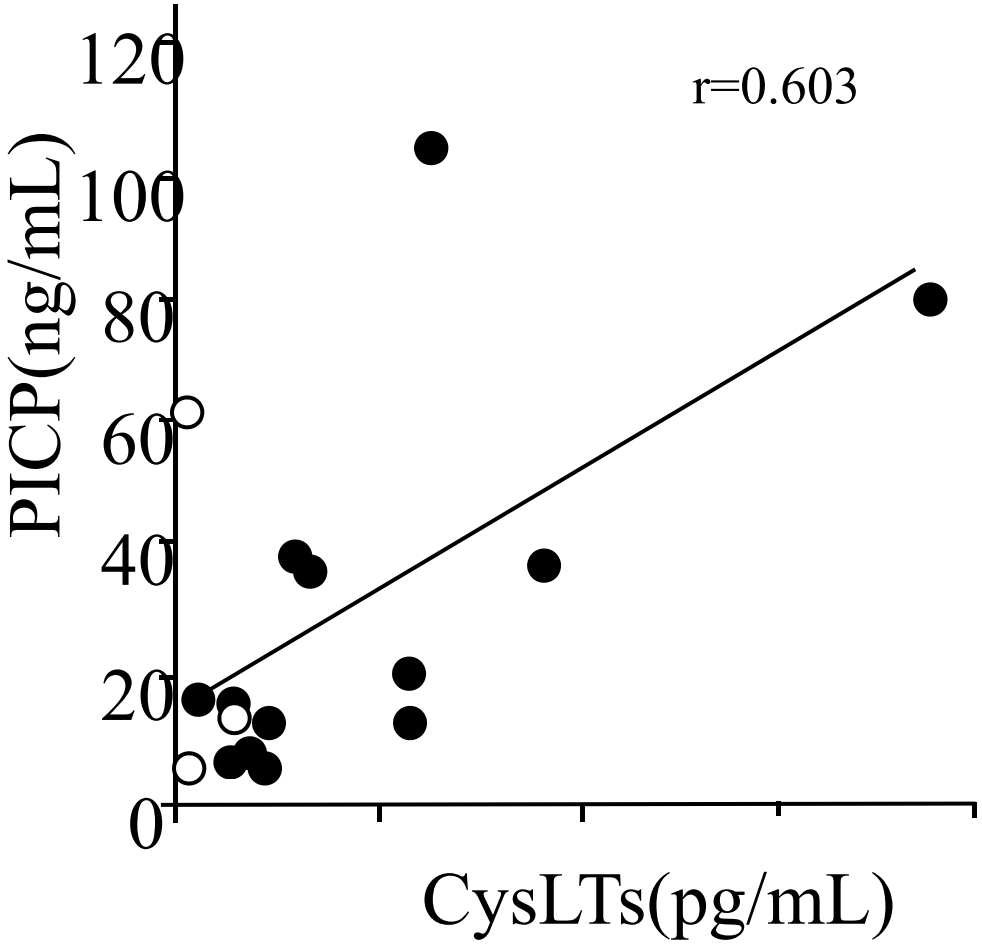


喘息の重症度と(非発作時)尿中LTE4は相関する



河岸 et al. *アレルギー* 50. P 1096-1101

喘息患者喀痰中のCysLTs 濃度と幼弱コラーゲン(PICP)濃度は相関する



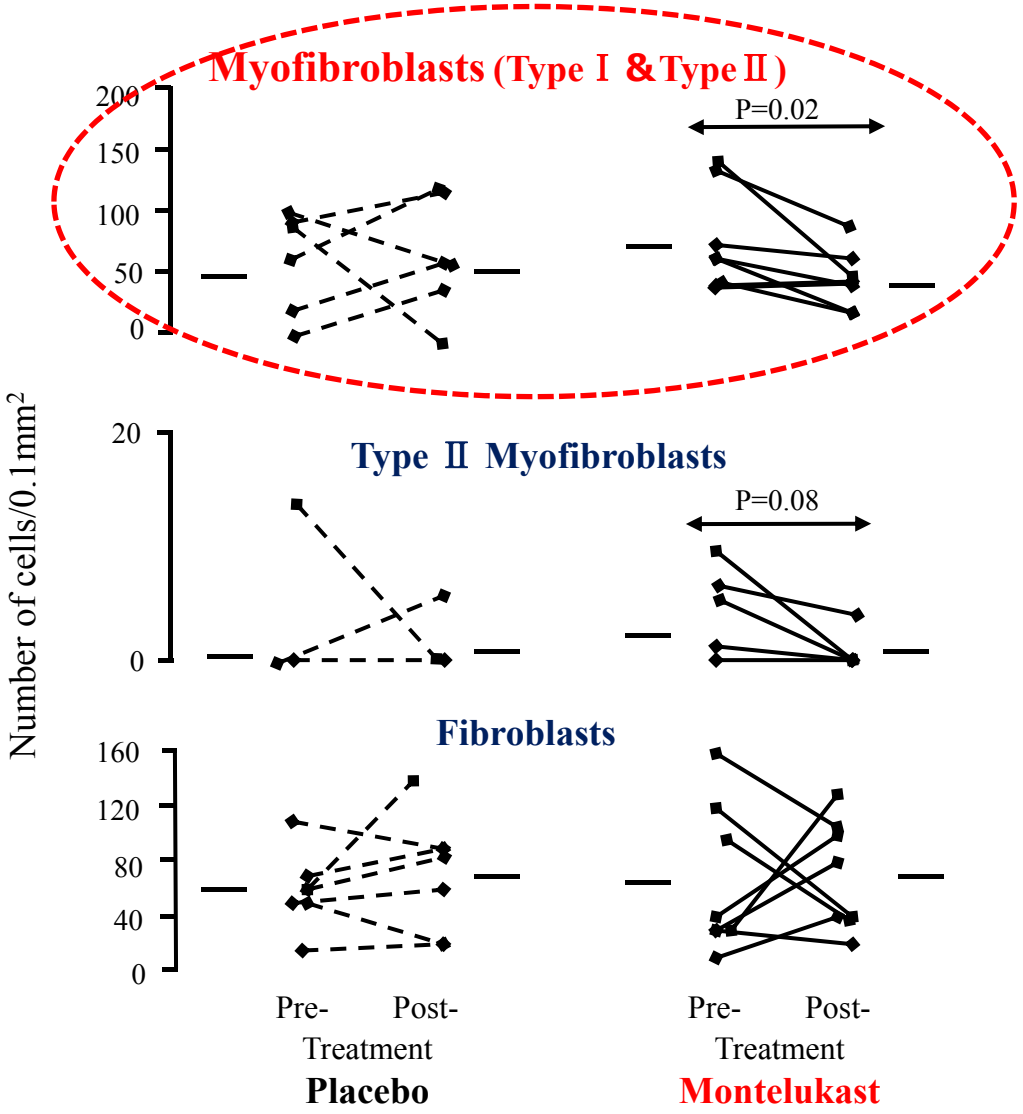
PICP；procollagen type Ⅰ C-terminal peptide

(Nomura A, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:197-9)

LTRAは気道リモデリングを抑制するか

臨床例での報告：少ない

抗原吸入誘発後の気道筋線維芽細胞増殖に対するmontelukastの効果



（Kelly MM, et al. *Chest* 2006;130:741-53）

LTRAは気道リモデリングを抑制するか

マウスを用いた実験的検討

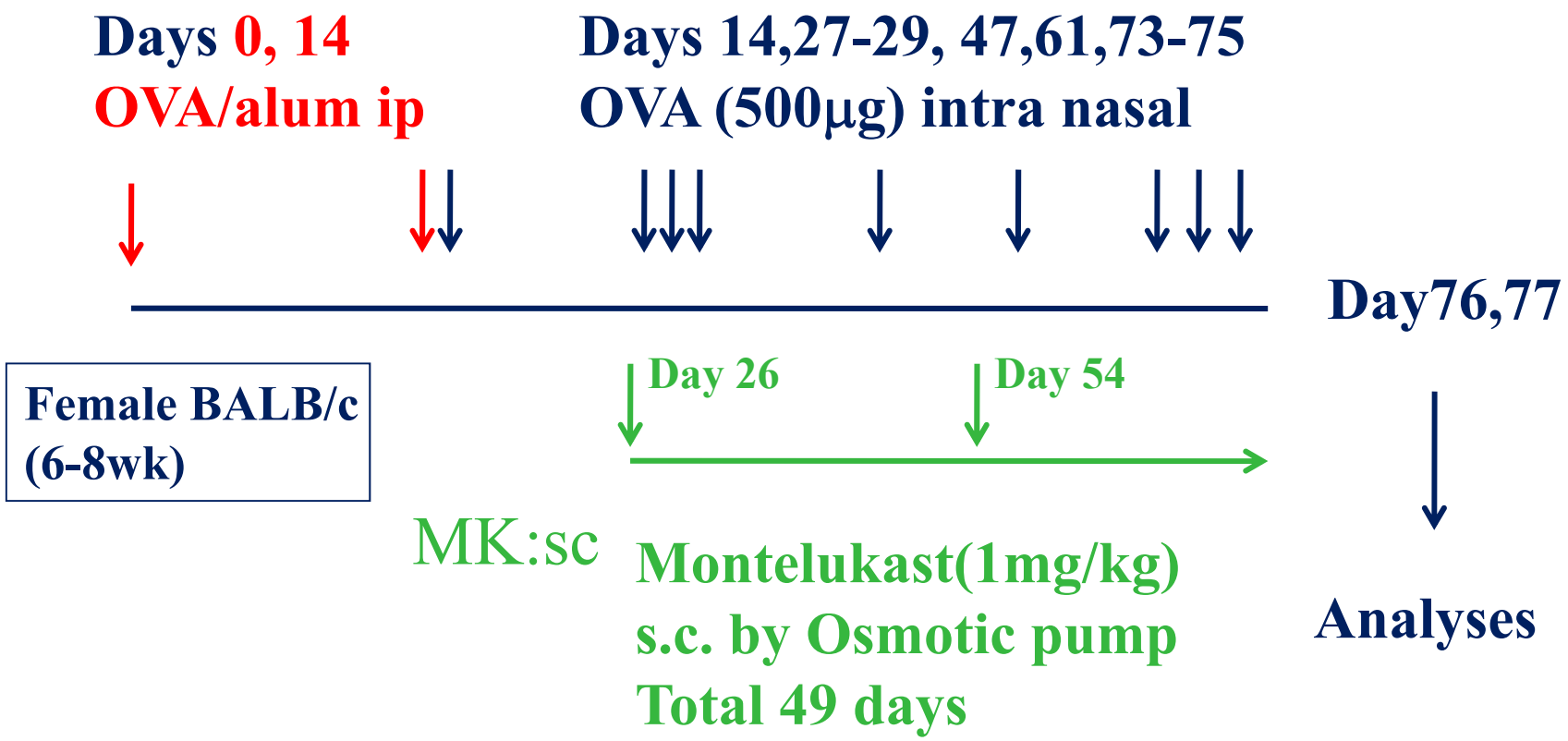
LTRAによるリモデリング抑制
マウスを用いた実験的検討

Henderson Jr. W. et al:2002

Henderson Jr. W. et al:2006

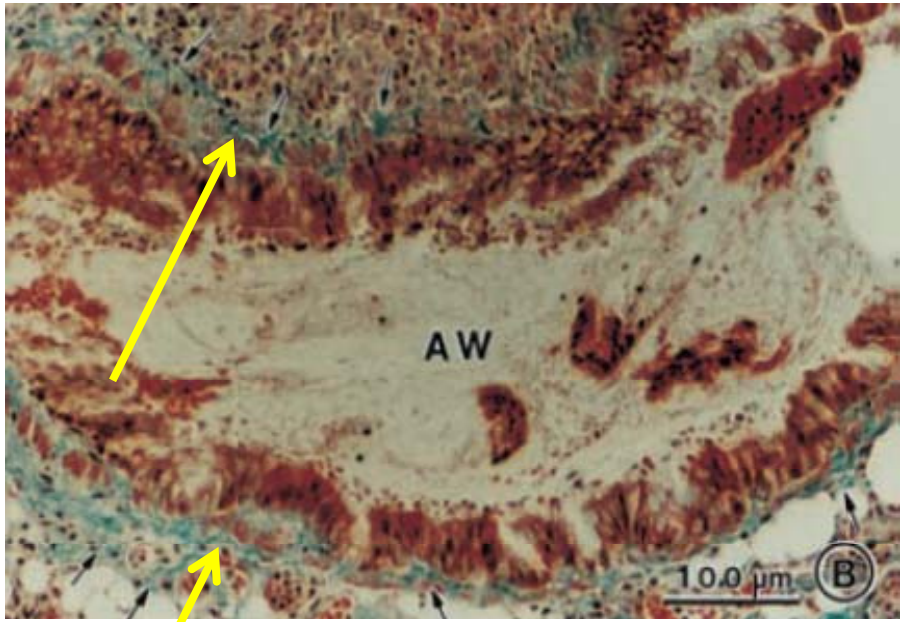
Muz MH, et al. 2006

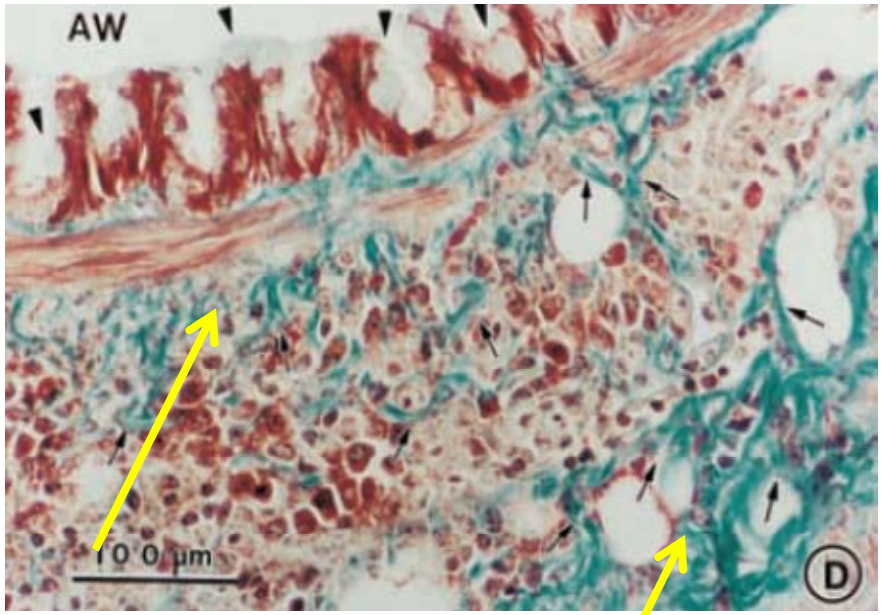
Henderson Jr.の検討（2006）



(Hanederson WR Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med* 165:108-16, 2002)

OVA繰り返し吸入による
気道周囲のコラーゲン沈着と線維化





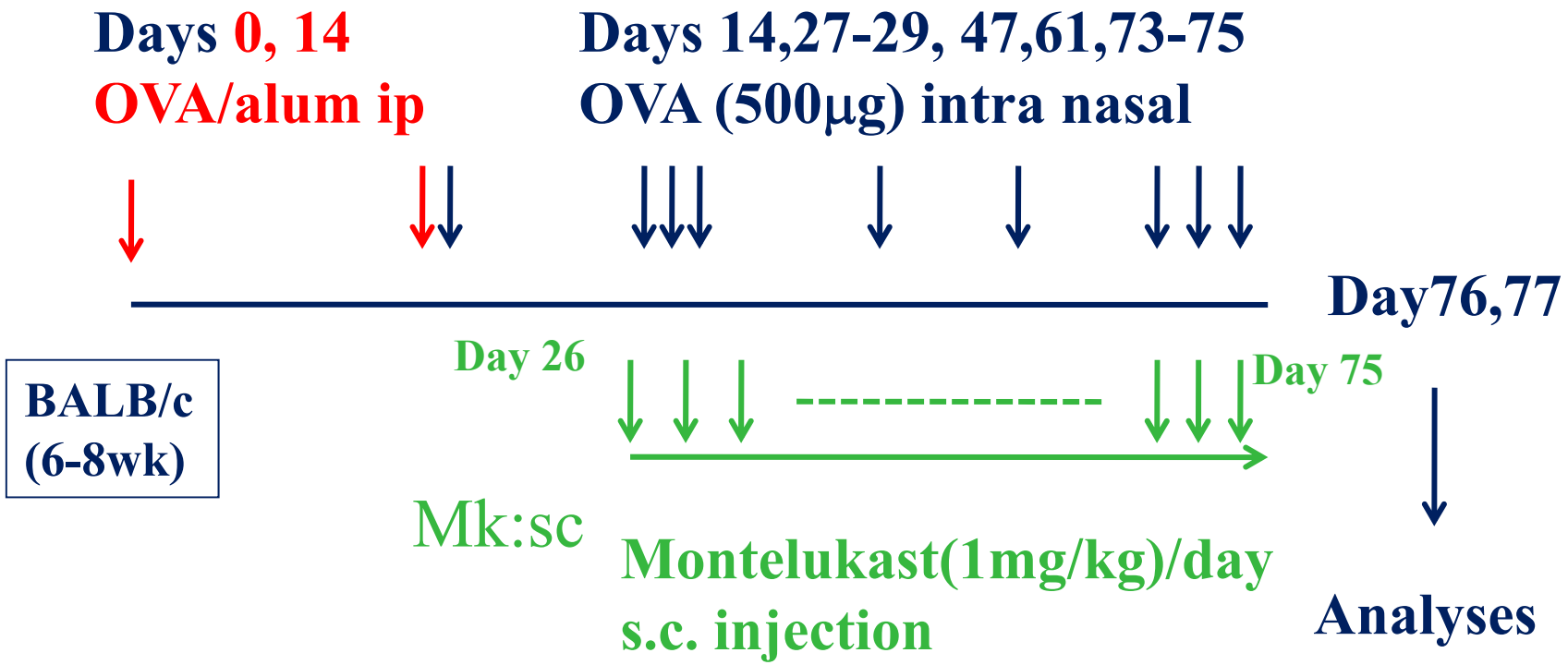
（Henderson WR Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:108-16.）

CysLT1受容体拮抗薬(MK) による
気道周囲間質の線維化の制御

Masson’s trichrome染色

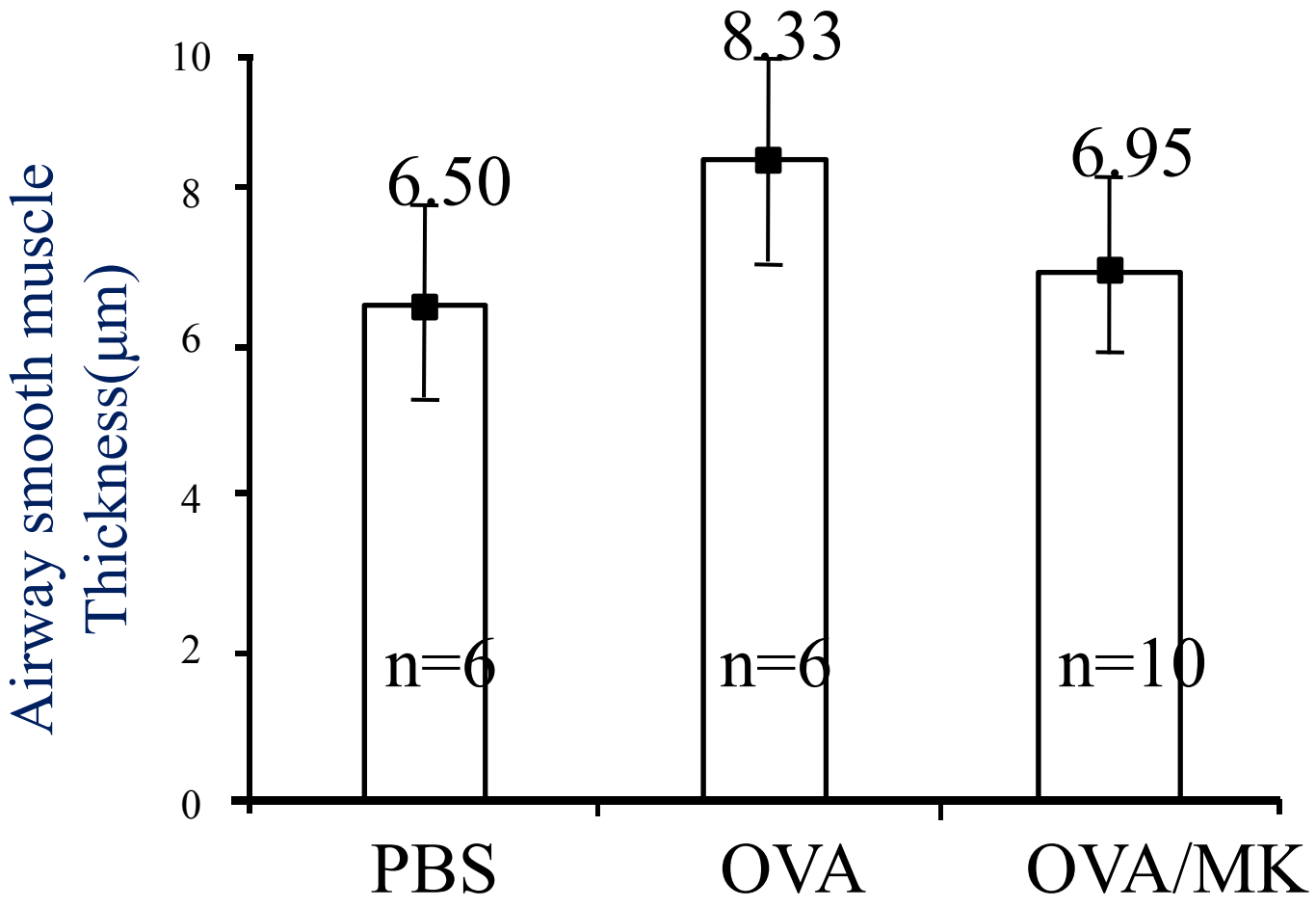
Henderson WR Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:108-16.

Muz MH の検討（2006）



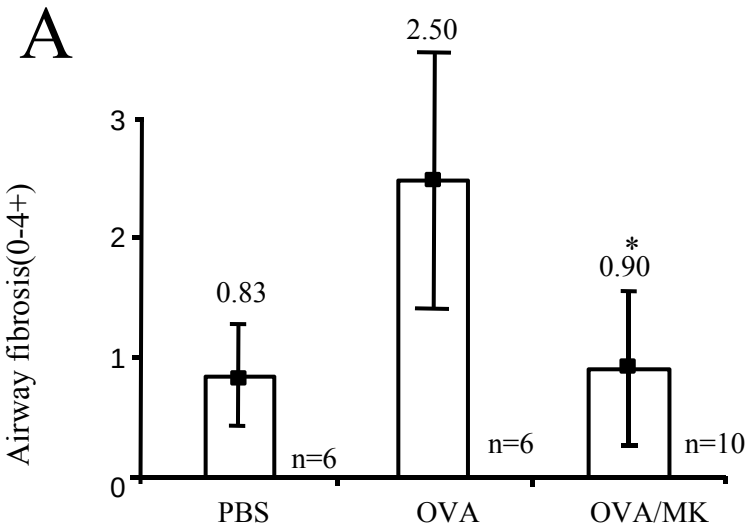
(Muz MH, et al. *Exp Mol Med* 38:109,2006)

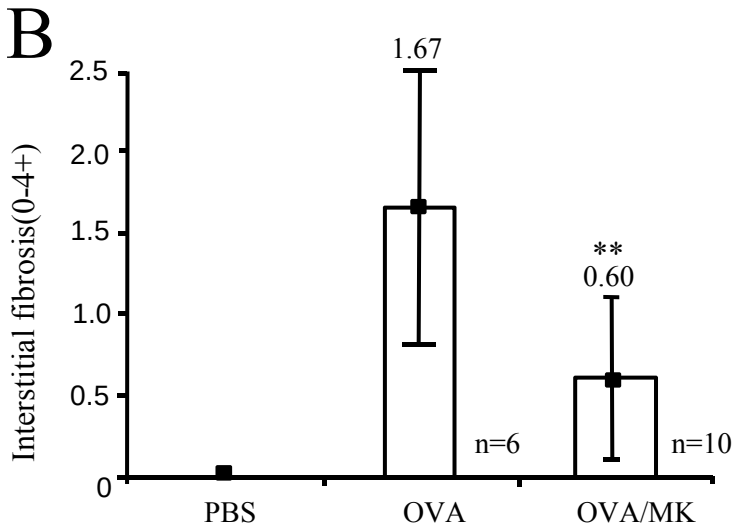
気管支平滑筋層の厚さ

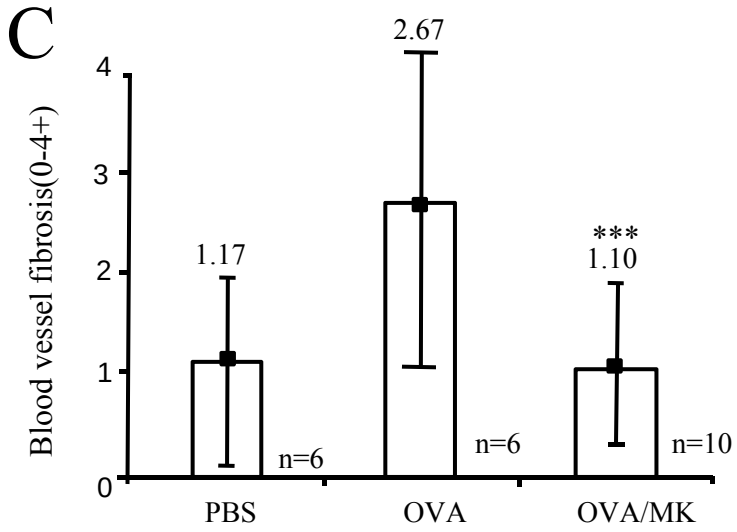


（Muz MH, et al. *Exp Mol Med.* 2006;38:109-18）

気管支 (A) 間質 (B) 血管 (C) の線維化の強さ







Muz MH, et al. *Exp Mol Med*. 2006;38:109-18.

Henderson Jr.の検討（2006）

Days 0, 14
OVA/alum ip

Days 14,25,27,29, 46,60,69,71,73, 163
OVA (500μg) : intra nasal

Day163

Female BALB/c
(6-8wk)

Day 73 **Day 103** **Day 133**

MK:sc

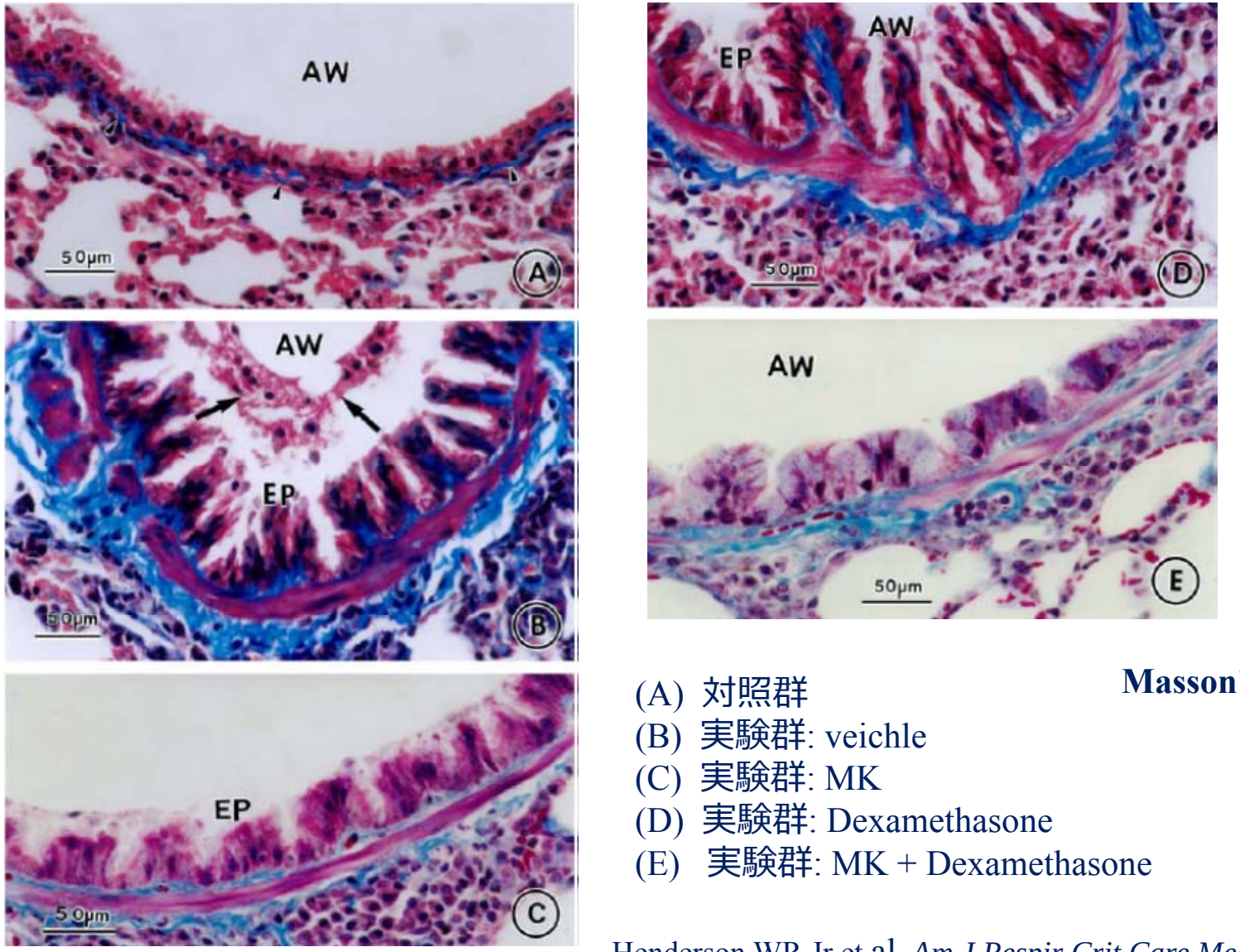
Montelukast(1mg/kg)
s.c. by Osmotic pump
Total 60 days

Analyses

既存の線維化に対する
効果を検討

(Hanederson WR Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med* 165:108-16, 2002)

既成の線維化に対する montelukastの効果

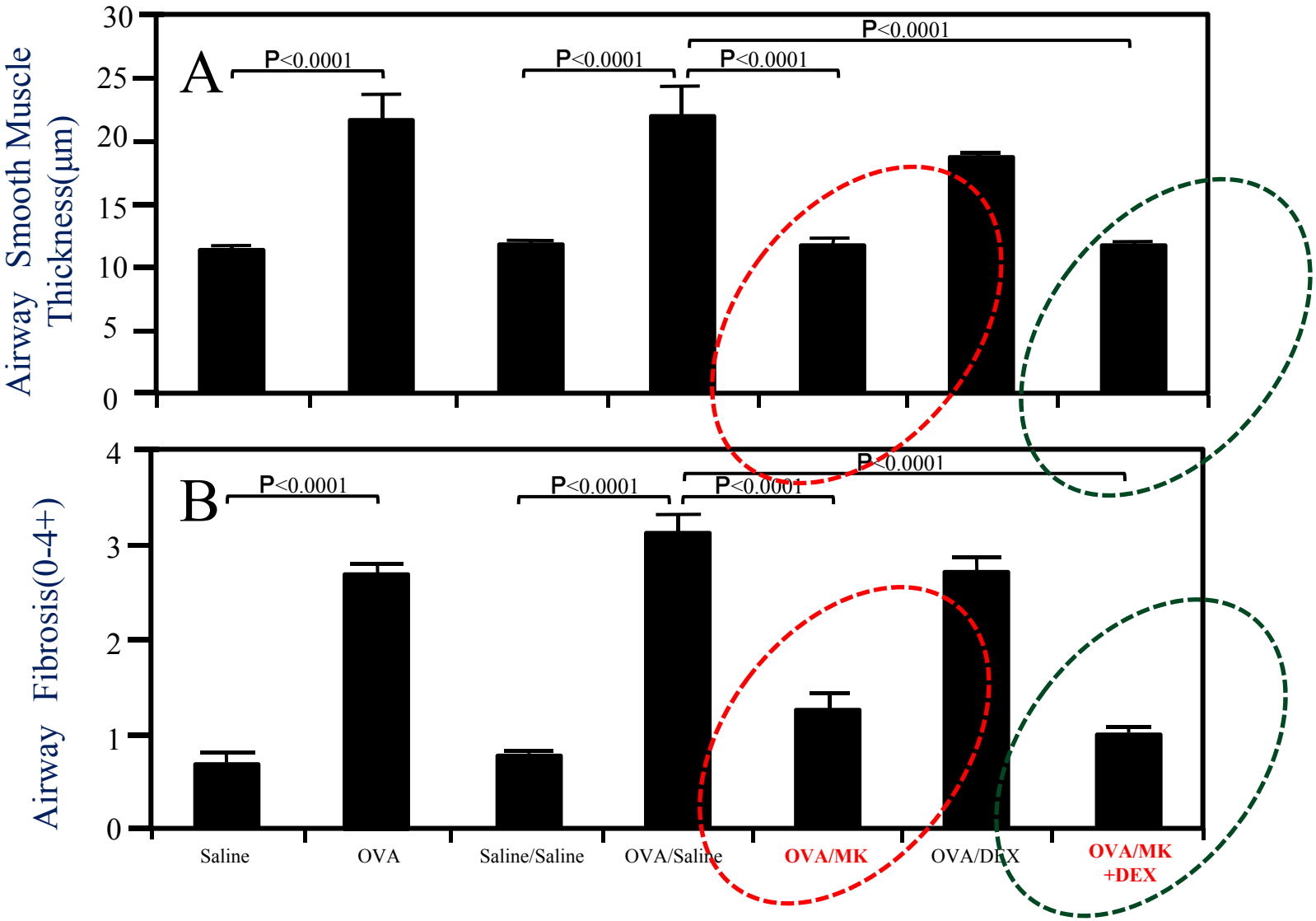


Masson's trichrome染色

(A) 対照群
(B) 実験群: veichle
(C) 実験群: MK
(D) 実験群: Dexamethasone
(E) 実験群: MK + Dexamethasone

Henderson WR Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:718-28.

抗原の繰り返し吸入による気管支平滑筋と上皮下のコラーゲン沈着に対するLTRA後投与の抑制効果



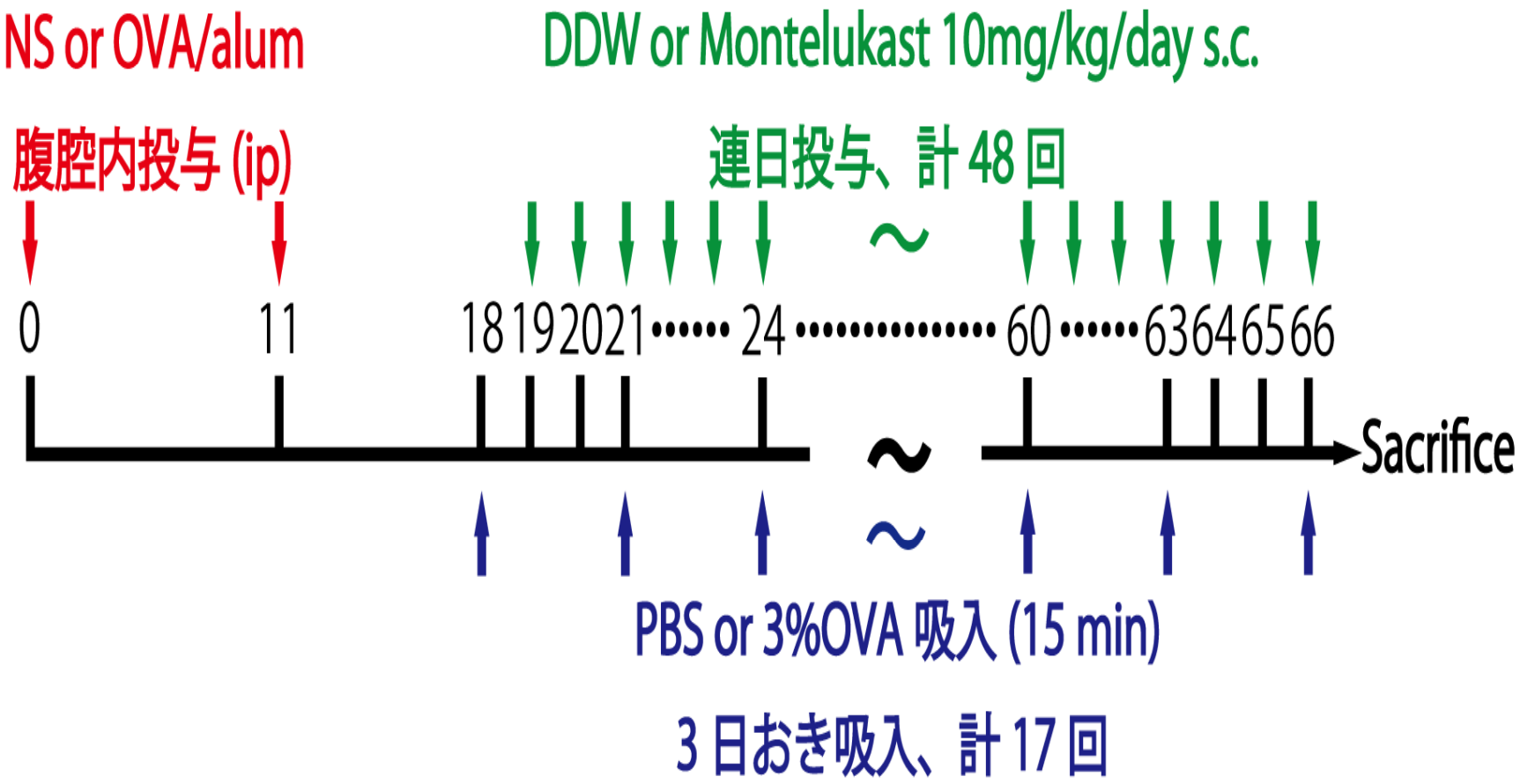
（Henderson WR, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:718-28）

LTRAのリモデリングに及ぼす効果
動物モデルでの報告

- 3つの報告は、ほぼ同様のプロトコール
- 他の実験プロトコールで行われた追試報告が無い

別のプロトコールで検討してみた

演者らのプロトコール


NS or OVA/alum
DDW or Montelukast 10mg/kg/day s.c.
腹腔内投与 (ip)
連日投与、計 48 回
0
11
18 19 20 21 …… 24 …… 60 …… 63 64 65 66
Sacrifice
PBS or 3%OVA 吸入 (15 min)
3 日おき吸入、計 17 回

比較：Henderson Jr. Wらの検討

Days 0, 14
OVA/alum ip

Days 14,27-29, 47,61,73-75
OVA (500μg) intra nasal

Day76,77

Female BALB/c (6-8wk)

Mk
sc

Day 26

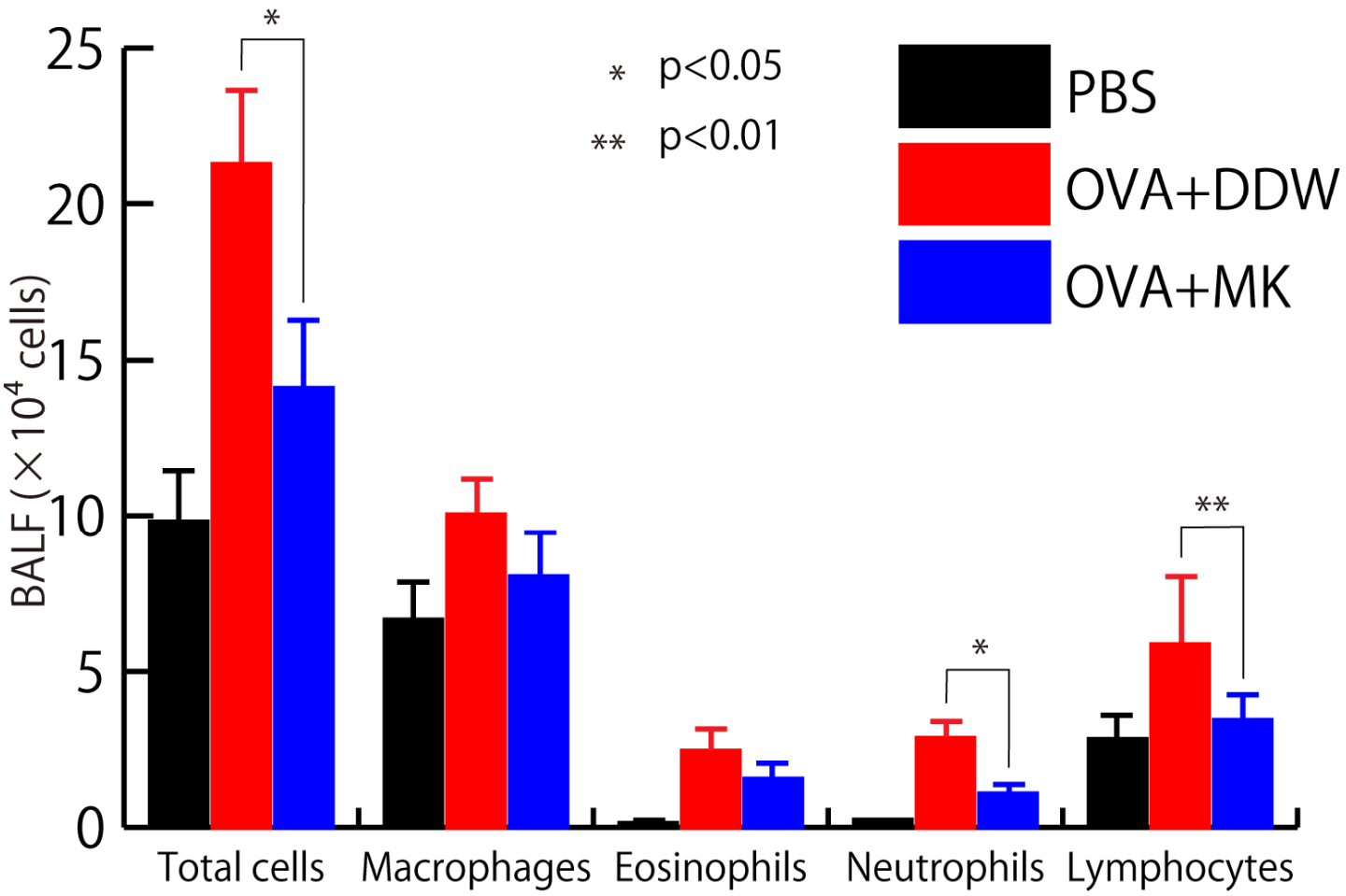
Day 54

Montelukast(1mg/kg)
Sc by Osmotic pump
Total 49 days

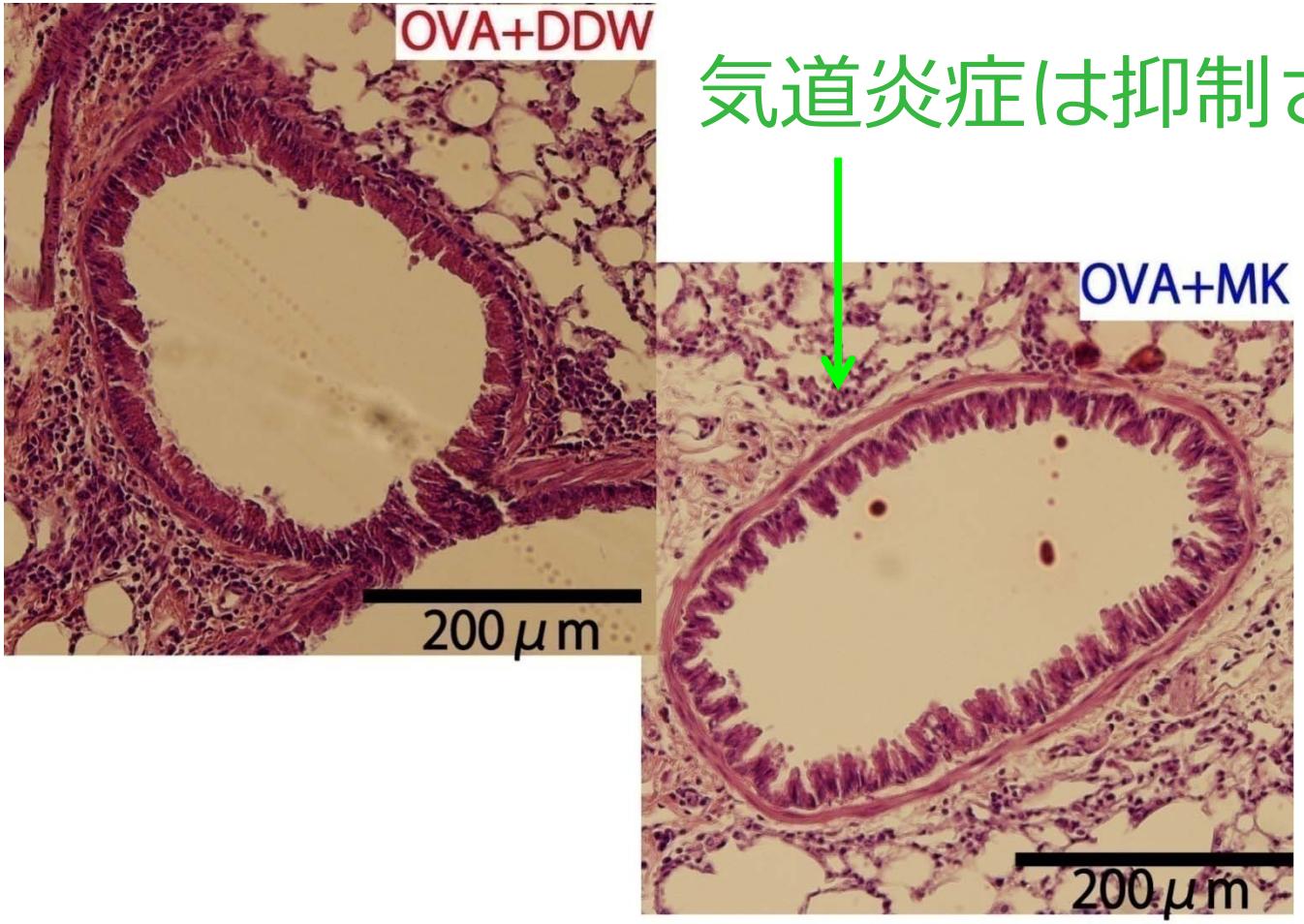
Analyses

(Hanederson Jr. WR, *AJRCCM* 165:108, 2002)

BALF細胞数・細胞分画

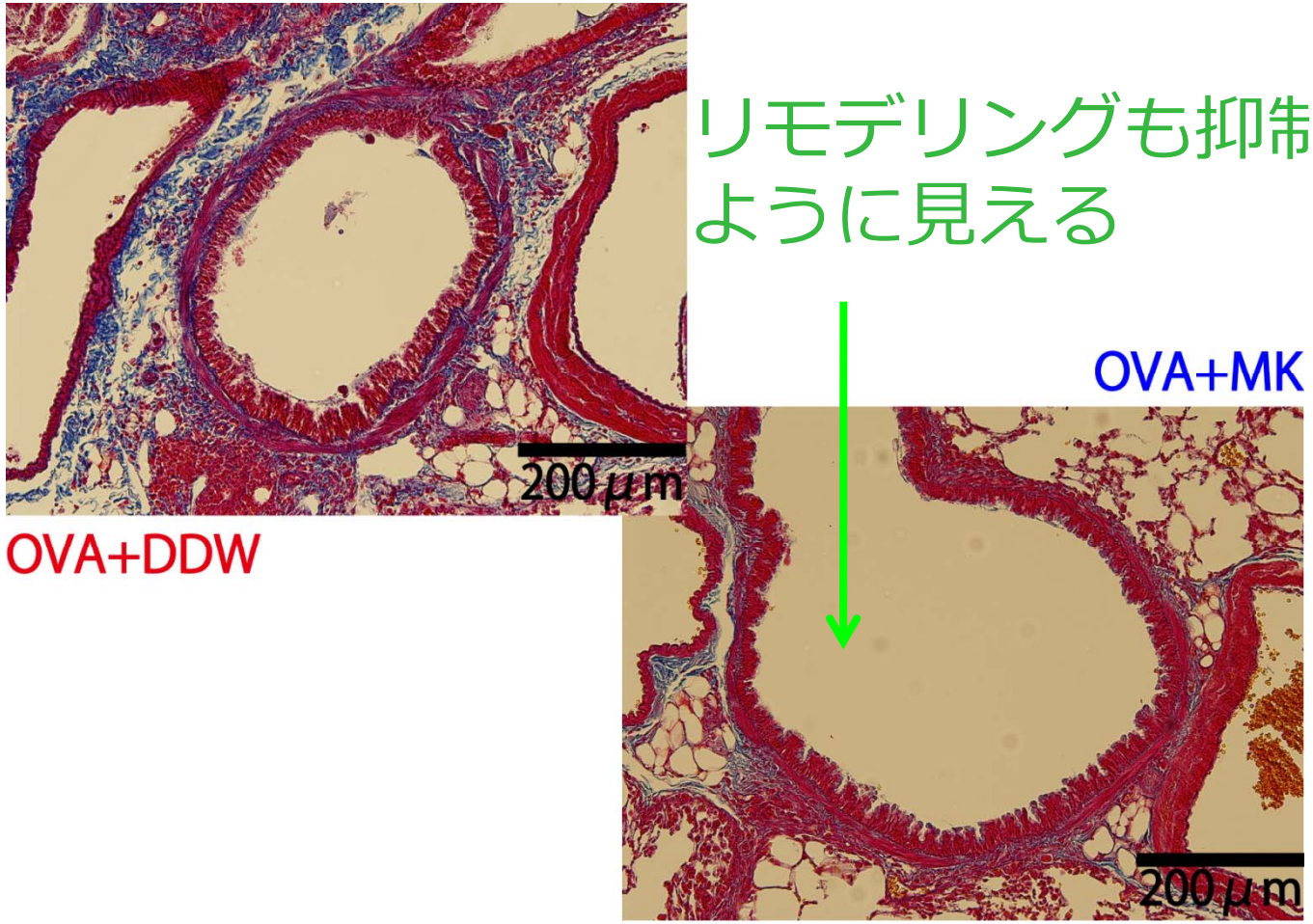


肺組織(H&E染色 x100)



気道炎症は抑制される

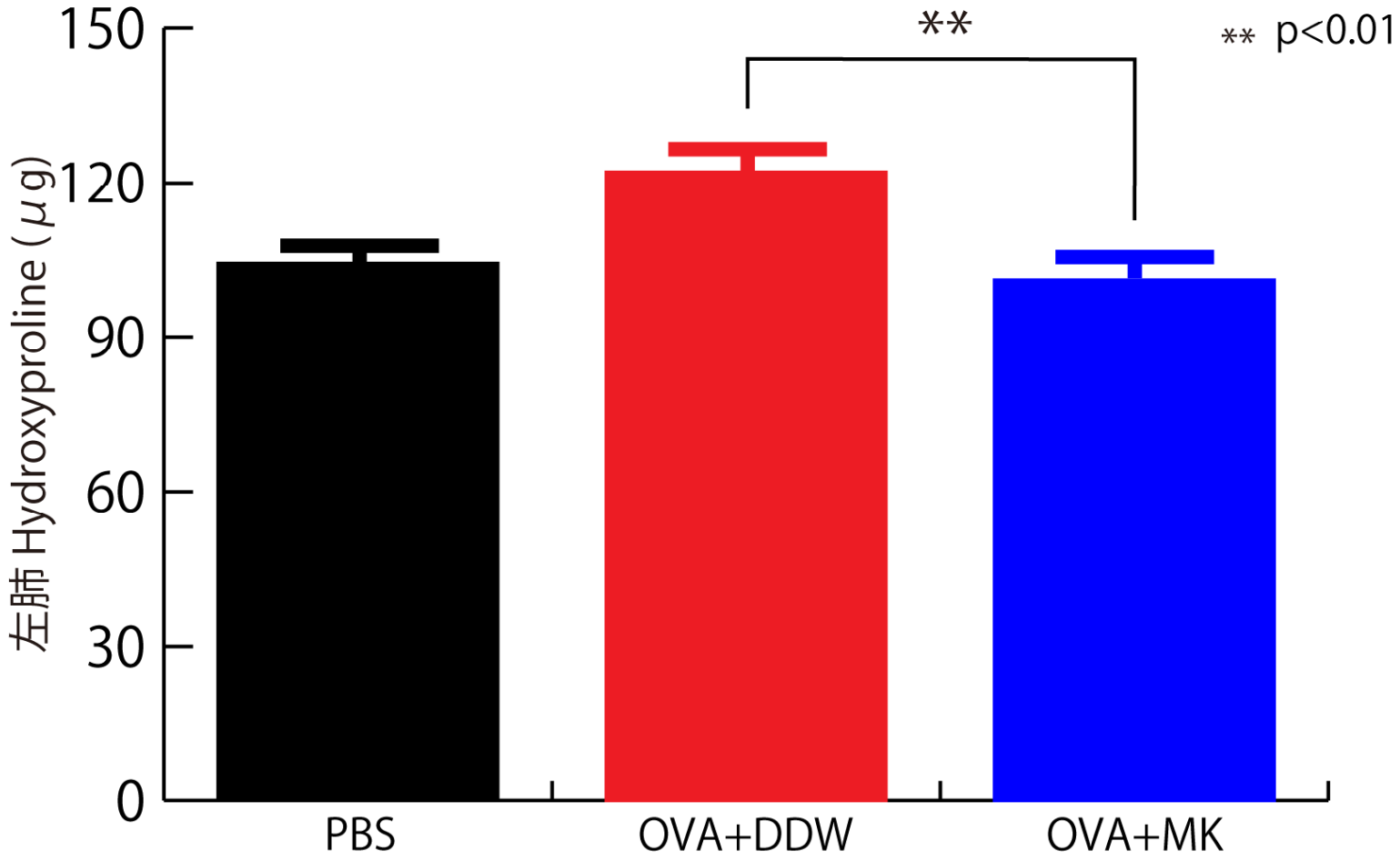
肺組織(Azan染色 x100)



問題点と評価の指標

- 気管支平滑筋は、気道壁を螺旋状に取り巻いている
- 横断面では正確な定量性の評価が出来ない
- 病理標本による線維化の評価はいずれも形態的変化の程度をスコア化したもの
- そこで、必ずしも気道壁周囲のリモデリングのみを正確に反映してはいないが、肺全体のコラーゲン沈着を測定して指標とした

左肺 Hydroxyproline含有量



マウスでの検討結果と意味

- LTRAの長期投与は、抗原の繰り返し吸入により生じる、（気道周囲間質を含む）肺内コラーゲン沈着を抑制できる
- 人でも、数年以上の長期投与によって、肺へのコラーゲン沈着による気道壁のリモデリングを抑制できる可能性がある

結語：気道アレルギーにおけるLT制御の意義

- 現在起きている上・下気道の炎症を同時に抑制する
- 鼻炎単独例に対して投与することで、下気道のアレルギー性炎症の進展を早期に抑制し、喘息の合併・発症を予防する
- 合併する喘息の進展により生じ得る下気道のリモデリング、即ち喘息の難治化を予防し、喘息の長期予後に貢献する可能性がある

共同研究者

東京大学医学部アレルギーリウマチ内科

奥西勝秀（現:ミシガン大学）

中込一之（現:埼玉医科大学呼吸器内科）

黨　康夫 (現:同愛記念病院アレルギー・呼吸器科）

田中良一　（現:たなか内科クリニック）

松本拓、今村　充、原田広彰、佐々木欧

山本一彦

ご清聴ありがとうございました