

論文の内容の要旨

氏名：伊 東 真 奈

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：慢性特発性蕁麻疹患者血漿中の脂質メディエータープロファイルの同定と病態との関係性について

慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous urticarial；CSU）は、特定の誘発因子がなく、6週間以上にわたり膨疹とそう痒の症状を繰り返す蕁麻疹である。蕁麻疹は、何らかの刺激を受け、真皮のマスト細胞が脱顆粒することにより惹起されると考えられているが、脱顆粒反応以外にもプロスタグランジンやロイコトリエンなどの脂質メディエーターもマスト細胞から放出され、アレルギー性炎症の形成に関与している。さらに、蕁麻疹治療の補助治療薬としてロイコトリエン受容体拮抗薬の内服が推奨されており、脂質メディエーターは蕁麻疹の病態を形成する要因の一つである。しかしながら、脂質メディエーターとCSUの病態との関係については未だ不明な点が多い。そのため、本研究では、リポドミクスを用いて、CSU患者血漿中の脂質メディエーターの量的・質的特徴を明らかにし、重症度評価に有用なバイオマーカーを同定すること、CSUの病態における脂質メディエーターの役割を解明することを目的とした。

CSU患者67人、健常人（normal control；NC）27人の合計94人を対象に、血漿から固相抽出法で酸化脂肪酸を抽出し、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて解析した。

その結果、抗炎症性メディエーターであるLXA₄（lipoxin A₄）は、CSU患者群でNC群と比較し有意に低値であり、炎症性メディエーターのLTE₄（leukotriene E₄）はCSU患者群で有意に高値であったことから、炎症・抗炎症バランスの破綻が病態に関与していると考えられた。また、5-HETE（5-hydroxyeicosatetraenoic acid）は、CSU患者群でNC群と比較し有意に高値であり、末梢血好塩基球数とも有意な正の相関を示した。NCを対象に行った好塩基球活性化試験（Basophil Activating Test；BAT）では、5-HETEの添加により好塩基球の活性化が増強され、5-HETEは好塩基球のIgEを介する脱顆粒を増強させる作用を有することが明らかになった。以上から、5-HETEはCSUの病態の増悪因子であると考えられ、5-HETEの受容体はCSUの新たな治療ターゲットとなることが示唆された。また、12-HETE（12-hydroxyeicosatetraenoic acid）と12-HEPE（12-hydroxyeicosapentaenoic acid）は、重症度と末梢血好塩基球数と有意に相関し、CSUの重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。