

リポドミクスを用いた慢性特発性蕁麻疹 (CSU)患者血漿中の 脂質メディエーターのプロファイル

Profile of lipid mediators in sera obtained from patients with chronic spontaneous urticaria using lipidomics

田杭真帆^{1), 2), 3)}、豊島翔太^{1), 3), 4)}、三木寿美⁵⁾、伊東真奈^{1), 2), 3)}、遠藤嵩大^{1), 2), 3)}、丹羽悠介^{1), 2), 3)}、武富芳隆^{5), 6)}、葉山惟大^{1), 2), 3)}、坂本朋美^{1), 3), 4)}、村上 誠^{5), 6)}、照井 正^{1), 2), 3)}、岡山吉道^{1), 3), 4)}

Maho TAGUI^{1), 2), 3)}, Shota TOYOSHIMA^{1), 3), 4)}, Yoshimi MIKI⁵⁾, Mana ITO^{1), 2), 3)}, Takahiro ENDO^{1), 2), 3)}, Yusuke NIWA^{1), 2), 3)}, Yoshitaka TAKETOMI^{5), 6)}, Koremasa HAYAMA^{1), 2), 3)}, Tomomi SAKAMOTO-SASAKI^{1), 3), 4)}, Makoto MURAKAMI^{5), 6)}, Tadashi TERUI^{1), 2), 3)}, Yoshimichi OKAYAMA^{1), 3), 4)}

¹⁾日本大学医学部 免疫・アレルギー学プロジェクトチーム、²⁾日本大学医学部 皮膚科学系皮膚科学分野、³⁾日本大学医学部附属板橋病院 アレルギーセンター、⁴⁾日本大学医学部 医学教育センター、⁵⁾東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 健康環境医工学教室、⁶⁾東京大学大学院 医学系研究科分子細胞生物学専攻生化学・分子生物学講座細胞情報学

[要旨]

慢性特発性蕁麻疹(CSU)患者では、血漿中の炎症性脂質メディエーターである 5-HETE および LTE₄ が健常人(NC)と比較し有意に高値である一方で、抗炎症性脂質メディエーターである LXA₄、PD1 および RVD2 が有意に低値であった。炎症性脂質メディエーターの上昇だけでなく抗炎症性脂質メディエーターの低下による炎症収束機能の異常が CSU の病態に関与している可能性が示唆された。また、12-HETE と LXA₄ においては、CSU の重症度と有意な相関関係を認め、重症度を決定する有用なバイオマーカーになる可能性が示唆された。

[背景]

近年、リポドミクスを用いた解析によって、脂質メディエーターの量的・質的な変化が生体の恒常性やアレルギー疾患の発症に関与していることが明らかになってきている。

蕁麻疹とは、そう痒を伴う一過性の紅斑と膨疹が出没を繰り返す皮膚疾患であり、特定の誘因がなく 6 週間以上症状が続くものを慢性特発性蕁麻疹(chronic spontaneous urticarial, 以下 CSU)という。その重症度は、患者自身が膨疹の数と痒みの程度をスコ

ア化することで決定されており、重症度を示す客観的なバイオマーカーは存在しない。

[目的]

リポドミクスを用いて、CSUにおける脂質メディエーターのプロファイルを明らかにし、病態や重症度に関連する脂質メディエーターを探索することを目的とした。

[対象及び方法]

(1) 倫理的考慮

生命倫理に関しては、日本大学医学部倫理委員会および臨床研究委員会に研究倫理および臨床研究審査申請書を提出し、当委員会の承認を得ている(RK-15908-12 およびRK-160112-2)。安全対策に関しては、日本大学医学部バイオセーフティ委員会の承認を受けて実施した。

(2) 対象

CSU患者67例、健常人(NC)27例の血漿から固相抽出法で酸化脂肪酸を抽出し、LC-MSを用いて脂質メディエーターの解析を行った。

(3) リポドミクス

血漿は20 mM Tris-HCl (pH 7.4)にて10倍に希釈した。固相抽出法で酸化脂肪酸を抽出した。4000Q-TRAP quadrupole-linear ion trap hybrid mass spectrometer (AB Sciex) と液体クロマトグラフィー (liquid chromatography [LC]; NexeraX2 system; Shimadzu)を用いて網羅的に酸化脂肪酸を比較解析した。脂質メディエーター量は、multiple reaction monitoring (MRM) transitionのピークの下面積から算出した。標準量が手に入るものは絶対量を算出した¹⁾。

(4) 統計解析

臨床データの2群間の統計学的解析は、Mann-Whitney *U* test を用いた。相関の評価には、Spearmanの順位相関係数を用いた。*p*値が0.05未満の場合を統計学的に有意な差が認められると判断した。統計学的解析は、GraphPad Prism 7 (MDF, Tokyo, Japan)を使用した。

[結果]

CSUにおいては、アラキドン酸(AA)代謝産物の 5-HETE, LTE₄ が NC と比較して有意に高値であった。また、PGF_{2α}, LXA₄ は NC と比較して有意に低値であった。エイコサ

ペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)の代謝物では 5-HEPE, PD1, R_vD2 が NC と比較して有意に高値であった。

12-HETE と LXA₄ では CSU の重症度(UAS7 と UCT 両者)と有意な相関関係が認められたが、12-HETE が高値ほど軽症であり、LXA₄ が高値ほど重症であった。5-HETE および 12-HETE と末梢血好塩基球数との間には正の相関が認められた。

[考察]

CSU で高値であった LTE₄ は、CysLT3 受容体を介して気管支収縮作用や血管透過性作用を及ぼす炎症性脂質メディエーターである。また Th2 細胞の活性化を増強し、好中球の機能を亢進させる。²⁾ 5-HETE は、IgE 依存性の刺激で好塩基球およびマスト細胞が産生することが報告されている。³⁾ リポキシン(LX)は、好中球、好酸球の遊走抑制、樹状細胞における炎症性サイトカインの産生抑制等の抗炎症作用を持つ。⁴⁾ これらのことから、CSU では、炎症性脂質メディエーターの上昇だけでなく抗炎症性脂質メディエーターの低下による炎症収束機能の異常が病態に関与している可能性が示唆された。

CSU の重症度と有意な相関があった 12-HETE は、好塩基球数とも有意な正の相関関係があり、好塩基球数の減少(basopenia)は重症であるとの報告⁵⁾ があり、今回の私達の報告とも合致している。今後好塩基球数と 12-HETE の関連について検討していく。

[結論]

CSU 患者の血漿においては、炎症性脂質メディエーターの上昇だけでなく抗炎症性脂質メディエーターの低下による炎症収束機能の異常が CSU の病態に関与している可能性が示唆された。また、12-HETE と LXA₄ においては、CSU の重症度と有意な相関関係を認め、重症度を決定する有用なバイオマーカーになる可能性が示唆された。

[参考文献]

¹⁾Sano Y, Toyoshima S, Miki Y, Taketomi Y, Ito M, Lee H, Saito S, Murakami M, Okayama Y: Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis. Asia Pacific Allergy. 2020; In press.

²⁾Taketomi Y, Murakami M: Immunological Regulation by Bioactive Lipids. Yakugaku Zasshi. 2017; 137: 503-515.

³⁾Warner JA, Peters SP, Lichtenstein LM, Hubbard W, Yancey KB, Stevenson HC, Miller PJ, MacGlashan Jr DW: 15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? J Leukoc Biol. 1989; 45(6): 558-71.

⁴Seran C, Maddox J, Petasis N, Akritopoulou-Zanze I, Papayianni A, Brady H, Colgan S, Madara J: Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochemistry*. 1995; 34: 14609-14615.

⁵Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M: Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32: 460-466.