

氏名(本籍)	かわしまともこ 河島智子(栃木県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,925号		
学位授与年月日	平成10年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	アトピー性皮膚炎に関する疫学的、遺伝学的研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭
副査	筑波大学教授	医学博士	松井陽
副査	筑波大学教授	医学博士	土屋滋
副査	筑波大学教授	医学博士	三澤章吾

論文の内容の要旨

(目的)

アトピー性皮膚炎は、環境要因と遺伝的要因の双方が影響しあって発症する多因子遺伝性の疾患と考えられている。前者の環境要因の影響についての今までの検討報告はアンケートを用いて調査したものが多く、実際に医師が診療したものと単純に比較できない。今回環境の異なる複数の集団の有病率の疫学調査の方法として、アンケート、実際の診療と2通りで比較検討した。後者の遺伝的要因については、この主役となる責任遺伝子に関していくつかの候補遺伝子の検討成績が報告されているが、未だ決定には至っていない。すなわち高親和性IgE受容体 β 鎖遺伝子、インターロイキン4遺伝子クラスター領域、肥満細胞キマーゼ遺伝子などが候補遺伝子として挙がっているが、否定されたり、肯定されても1施設だけからの報告であったり、また本邦での検討は行われていないなど十分な検討はされていない現状である。今回これら候補遺伝子について連鎖および関連解析の検討を行った。

(対象と方法)

まず、疫学調査としては、茨城県南部の互いに隣接し、かつ環境の異なる3地区(つくば市、千代川村、土浦市)の小、中学生を対象とし、調査地区の違い、性別、年齢、家族歴などがアトピー性皮膚炎の頻度に与える影響をみるための、皮膚検診とアンケートの2通りの調査を行った。

つぎに遺伝学的検討として、まずアトピー性皮膚炎と高親和性IgE受容体 β 鎖遺伝子及びインターロイキン4遺伝子クラスター領域との連鎖解析は、それらのマイクロサテライト多型を用い罹患同胞対法により検討した。さらに遺伝的多型を用いてアトピー性皮膚炎との連鎖・関連を検討した。インターロイキン4遺伝子の転写活性に関連するとされるIL4-590C/TではTransmission disequilibrium test (TDT)と症例・対照研究を行い、アトピー性皮膚炎のアトピーの臓器特異性に関係するとされる肥満細胞キマーゼ遺伝子MCC-1903 A/Gについては、Haplotype-based Haplotype relative risk (HHRR)法と症例・対照研究を行った。

(結果)

1. 茨城県南部の小中学生におけるアトピー性皮膚炎の検診による有病率は6.56%、アンケート調査による有病率は10.01%、異積罹患率21.09%であった。
2. アトピー性皮膚炎の頻度は互いに隣接する3地区で異なり、アトピー性皮膚炎の発症には何らかの地域によ

て異なる環境要因が影響していると考えられた。

3. 疫学調査では本人に気管支喘息、親にアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎があるとアトピー性皮膚炎の頻度が高く、特に親がアトピー性皮膚炎の時に子どものアトピー性皮膚炎の頻度が高くなるという結果が得られ、アトピー性皮膚炎の発症には遺伝的要因および家庭における環境要因が影響し、その要因は他のアトピー性疾患の発症にも影響していると考えられた。

4. インターロイキン4遺伝子の転写活性に関連する遺伝的な多型が日本人におけるアトピー性皮膚炎の素因に影響を与えている可能性が示唆された。

5. アトピー性皮膚炎と高親和性IgE受容体 β 鎖遺伝子との連鎖およびアトピー性皮膚炎と肥満細胞キマーゼ遺伝子の-1903A/G多型との関連は本研究で対象とした集団においては確認されなかった。

(考察)

アトピー性皮膚炎の主要な発症要因の1つである環境要因についての検討では、これまではアンケートを用いての調査が多かった。今回アンケートとともに実際の医師の診療(検診)も加えて再検討を行った。アンケートで「現在もアトピー性皮膚炎の症状がある」と回答したものの約半数は検診で本症と診断されたが、残りは確定されなかった。アンケートで本症なしと回答したもので少数は検診で本症ありと診断されたが、これを加えてもアンケートからの有病率は、実際よりかなり高い値になることが分かった。隣接する3地区間で本症の頻度は異なり、環境要因の影響が考えられるが、居住環境などについて今回とくに明らかな要因は特定できなかった。さらに本人に気管支喘息、親にアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎があると本症の頻度が有意に高くなる結果も出た。これらの疫学調査から遺伝的要因および環境要因の両方が複雑に絡み本症が発症することが示された。

遺伝的要因の検討として、これまでにアトピーまたはアトピー性皮膚炎の候補遺伝子として報告されているいくつかの遺伝子について連鎖および関連解析を行った。アトピー性皮膚炎と高親和性IgE受容体 β 鎖遺伝子との連鎖および肥満細胞キマーゼ遺伝子の-1903A/G多型との関連は確認されなかったが、インターロイキン4遺伝子の転写活性に関連する遺伝的な多型(-590C/T)の関連が示唆された。ただし-590C/T遺伝子多型と連鎖不均衡にある別の多型が関与している可能性も否定できない。インターロイキン4遺伝子とアトピーとの連鎖について今までの報告には連鎖ありとするものとないとすることがあったが、今回の対象とした日本人集団では明らかな連鎖を認めた。日本人ではこのインターロイキン4遺伝子の転写活性に関連する遺伝的な多型の頻度がイギリス人やオーストラリア人に比べ高いことが、日本人におけるアトピー性皮膚炎の素因に影響を与えるものと考えられる。アトピー性皮膚炎は多因子遺伝性の疾患であるので、今回検討した遺伝子以外にも複数の遺伝子がある発症に関与していると考えられ、今後さらなる遺伝学的解析を進める必要がある。

審 査 の 結 果 の 要 旨

アトピー性皮膚炎は、環境要因と遺伝的要因の両方が影響しあって発症する多因子遺伝性の疾患と考えられている。まず環境要因の検討として、これまではアンケートを用いての調査が多かったが、今回の検討では実際の医師の診療(検診)も加えて再検討を行った。本症の発症に地域によって異なる環境要因が影響していることが示されたが、居住環境などについてとくに明らかな要因は特定できなかった。つぎに遺伝的要因の検討として、いくつかの候補遺伝子について連鎖および関連解析を行った結果、インターロイキン4遺伝子の転写活性に関連する遺伝的な多型が日本人における本症の素因に影響を与えている可能性をはじめ示唆した。今回検討した遺伝子以外にも複数の遺伝子がある発症に関与していると考えられるが、日本人について1つの遺伝子多型の関与を示唆した本研究の意義は高い。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。