

氏名（本籍）	北澤 晴奈		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	9929	号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 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	人間総合科学研究科		
学位論文題目	<i>ORMDL3/GSDMB</i> 遺伝子多型が成人喘息に与える影響の検討		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	田渕 経司
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	猪股 伸一
副査	筑波大学講師	博士（医学）	小林 尚寛
副査	筑波大学助教	博士（医学）	川崎 綾

## 論文の内容の要旨

北澤晴奈氏の博士学位論文は、成人喘息における *ORMDL3/GSDMB* 遺伝子多型の影響を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

喘息において遺伝的要因は主要な背景因子であるが、遺伝要因と環境要因が複雑に関与し発症に至ることが知られている。染色体 17q21 領域内の *ORMDL3/GSDMB* 遺伝子変異は小児喘息との関連が示されているが、成人喘息を対象とした報告は限られる。著者は *ORMDL3/GSDMB* 遺伝子の発現に関与する rs7216389 に注目し、成人喘息に与える影響、血清総 IgE 値およびアレルギー感作との関係を検討した。さらに著者は *ORMDL3/GSDMB* 遺伝子同様に、GWAS (genomewide association study) で小児喘息との関連が報告されライノウイルス C 型 (RV-C) の易感染性・増殖に関与する *CDHR3* 遺伝子多型との相互作用についても検討した。

### （対象と方法）

喘息患者と健常者からなる 3 つの独立した日本人成人集団を対象とした。著者はまず健常者と喘息患者をそれぞれ吸入抗原に対するアレルギー感作の有無で 2 群に分け、血清総 IgE 値の違いについて一元配置分散分析を用いて解析した。rs7216389 と喘息との関連については発症年齢ごと、血清 IgE 値ごとに分けてロジスティック回帰分析により検討した。次に著者は主に発症年齢と肺機能により分類される成人喘息クラスターを用いて、rs7216389 とクラスターとの関連を多項ロジスティック回帰分析により解析した。さらに RV-C 感受性が異なると考えられる *CDHR3* 遺伝子多型 (rs6967330) をジェノタイプによって集団を分類し、rs7216389 が喘息発症に与える影響をロジスティック回帰分析で検討した。

### （結果）

著者によると喘息患者では健常者と比べてアレルギー感作の有無に関わらず、血清総 IgE 値と強く関連していた。*ORMDL3/GSDMB* 遺伝子の発現亢進と関連する rs7216389 の T アレルが、若年発症および血清総 IgE 高値の特徴を有する成人喘息と関連した。さらに rs7216389 は喘息やアレルギー感作の有無とは独立して血清総 IgE 値の上昇と関連していたが、アレルギー感作とは関連はなかったことを示

した。また著者は rs7216389 の T アレルが若年発症、アトピー、血清総 IgE 高値、軽度の気流閉塞を特徴とする成人喘息クラスターと関連することを明らかとした。rs6967330 において、ライノウイルス高感受性ジェノタイプでは 10 歳以下に発症した成人喘息のみならず、21 歳以降に発症した成人喘息においても rs7216389 は喘息発症と関連した。ライノウイルス非感受性ジェノタイプを有する群では rs7216389 の T アレルは 10 歳までに発症した若年発症成人喘息のみと関連した。

著者が検討を行った ORMDL3/GSDMB 遺伝子と CDHR3 遺伝子はいずれも GWAS により小児喘息との関連が報告されており、成人喘息においても若年発症喘息に関連するという共通の特徴を有していた。しかし、各々の遺伝子が最も関連する喘息フェノタイプは異なっており、それぞれの遺伝子が関与した喘息病態における分子メカニズムの差異を反映すると考えられた。また、著者は ORMDL3/GSDMB 遺伝子による遺伝的な影響が及ばないと考えられていた年齢層においても、遺伝子間の相互作用を考慮することにより、ライノウイルスの影響を受けやすい遺伝子背景を有する個体においては ORMDL3/GSDMB 遺伝子が喘息発症に関与する可能性を示した。

(考察)

著者は ORMDL3/GSDMB 遺伝子の機能的遺伝子多型(rs7216389)が若年発症、または高 IgE 値を特徴とする成人喘息と関連することを明らかとし、同多型は吸入抗原に対するアレルギー感作には関連しないが、血清総 IgE 値上昇と強く関連することを明らかとした。また ORMDL3/GSDMB 遺伝子の影響で発症した小児喘息は軽度気流閉塞・アトピー・血清総 IgE 高値を特徴とする成人喘息に持ち越される可能性が示唆された。さらに CDHR3 遺伝子多型によってライノウイルス感染の影響を受けやすい遺伝的背景を有する群においては、ORMDL3/GSDMB 遺伝子は成人以降の喘息発症にも関連している可能性が示された。

## 審査の結果の要旨

(批評)

喘息の分子病態解明のため、日本人を含めた複数民族で小児喘息との関連が報告されている ORMDL3/GSDMB 遺伝子多型に着目し、症例対照研究を行ったものである。本論文は ORMDL3/GSDMB 遺伝子が若年発症の成人喘息や血清総 IgE 高値の成人喘息の発症に関連していることを明らかとした。ORMDL3/GSDMB 遺伝子多型が吸入抗原に対するアレルギー感作とは関連せず、血清総 IgE 値と関連することから、ORMDL3/GSDMB 遺伝子多型が抗原特異的な IgE 産生でなく、ウイルスやたばこ煙等の刺激によって生じる抗原非特異的な 2 型自然免疫の活性化を介して喘息の発症に寄与する可能性が考えられた。また著者は ORMDL3/GSDMB 遺伝子多型と CDHR3 遺伝子多型との遺伝子-遺伝子相互作用を検討し、CDHR3 遺伝子多型のライノウイルス感染感受性ジェノタイプを有する群においては若年に限らず、成人を過ぎても ORMDL3/GSDMB 遺伝子が喘息発症に影響を及ぼしていることを明らかとした。

令和 2 年 12 月 21 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。