

氏名	兵頭 健太郎		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10582 号		
学位授与年月	令和 4 年 10 月 31 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	喘息、COPD の増悪関連フェノタイプと <i>IL4RA</i> 遺伝子との関連について		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	前野 哲博
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	坪井 洋人
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）	鍋倉 宰

論文の内容の要旨

兵頭健太郎氏の博士學位論文は、喘息、COPD の増悪関連フェノタイプと *IL4RA* 遺伝子との関連について、クラスター解析の手法を用いて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】

慢性炎症性肺疾患である喘息、COPD、ACO（喘息 COPD オーバーラップ）は、いずれも臨床症状の多様性から複数の病態により構成される症候群である。著者は、これらの疾患の増悪に対する共通のリスク因子を用いて、病名を超えた慢性炎症性肺疾患の増悪フェノタイプを明らかにし、さらに増悪フェノタイプにおける Type2 炎症に重要な役割を持つ *IL4RA* 遺伝子多型の役割を検討することを目的とした研究を実施している。具体的には、治療下においても繰り返す増悪歴を有する症例から、増悪と関連する複数の臨床的特徴を用いてクラスター解析を行い、従来の病名に依らないフェノタイプを明らかにしている。本研究の最大の特色は喘息、COPD などの診断名を取り払い、ひとまとめの疾患（慢性炎症性肺疾患）として扱ったことである。著者は、喘息や COPD には、似通ったフェノタイプの存在が知られており、両疾患の増悪を起こす患者にも共通のフェノタイプが存在するという仮説に基づいて研究を実施している。

【対象と方法】

筑波大学附属病院及びその関連病院を受診した、過去 1 年間に増悪歴のある喘息（N=117）、ACO（N=37）、COPD（N=48）患者を対象とした。繰り返す発作性呼吸困難、喘鳴、胸部圧迫感、咳嗽、可逆性の気流制限のある症例を喘息と診断した。好酸球性気道炎症、アトピー素因の有無も参考とした。40 歳以上で長期間の喫煙歴があり、慢性の咳嗽、喀痰もしくは労作時呼吸困難の症状があり、気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで FEV1/FVC が 0.7 未満の症例を COPD と診断した。ACO については手引きに則り、40 歳以上で咳、痰息切れなどの呼吸器症状があり、気管支拡張薬投与後 FEV1/FVC が 0.7 未満であり、COPD の特徴と喘息の特徴を併せ持つ症例とした。増悪は、過去一年間に「症状の増悪でステロイド薬の点滴または 3 日間以上の経口ステロイド内服（又は増量）、あるいは抗菌薬を使用した」と定義した。著者は、喘息および COPD の増悪に関連する既知の 12 因子を用いてクラスター解析を行っている。既に日本人集団において Type-2 喘息の増悪リスクとして報告されている *IL4RA* 遺伝子多型（rs8832）と、それぞれの増悪フェノタイプとの関連を、非喘息健常成人を対照とした多項ロジスティック解析により検討している。

【結果】

クラスター解析の結果、①好酸球高値群 (n=56. 喘息/ACO/COPD、28/17/11)、②喫煙者低肺機能群 (n=36. 喘息/ACO/COPD、4/5/27)、③胃食道逆流群 (n=29. 喘息/ACO/COPD、10/11/8)、④非アレルギー女性群 (n=47. 喘息/ACO/COPD、42/3/2)、そして⑤IgE 高値アレルギー性鼻炎群 (n=34. 喘息/ACO/COPD、33/1/0) の 5 群を同定した。さらに *IL4RA* 遺伝子多型 (rs8832) と⑤群との有意な関連を認めた (OR 3.88 [1.34-11.26])。Type2 フェノタイプ集団の増悪と考えられる①+⑤群においても rs8832 との有意な関連が認められた (OR 2.79 [1.48-5.23])。一方、アレルギー性鼻炎の併存はあるものの過去一年間に増悪歴のない喘息患者においては、rs8832 の遺伝子多型に健常者との明らかな差は認めなかった。さらに、末梢血好酸球数で層別化した慢性炎症性肺疾患増悪患者の rs8832 G アレルの頻度を非増悪健常者と比較した。末梢血好酸球数は 300/ μ l 以上の時、OR2.24 [1.17-4.94]だった。この結果は rs8832 と Eosinophilic cluster (Cluster1) との間に生物学的に意味のある関連があることを支持していると考えられた。

【考察】

著者は、慢性炎症性肺疾患 (喘息・ACO・COPD) の増悪に関係する 5 つのフェノタイプを同定するとともに、これらの 5 つの増悪フェノタイプは従来の診断名とオーバーラップしていることを明らかにしている。また著者は、*IL4RA* 遺伝子に存在する rs8832 は、慢性炎症性肺疾患の、特に Type2 炎症と関連した増悪に重要な役割を果たしている可能性があることを示した。IL-4 α 受容体複合体を競合的に阻害する薬剤において、rs8832 の遺伝子型が有効性に影響を与えている可能性があり、一部の ACO や COPD 患者にも一定の効果が示唆される結果と考えられた。これらの結果は、慢性炎症性肺疾患の増悪に対する Treatable trait approach の有用性を支持するものである。

【結論】

慢性炎症性肺疾患の増悪を起こす患者において、背景に Type2 炎症をもつフェノタイプでは *IL4RA* rs8832 の G アレルが増悪リスクとなっていた。本研究の結果から、著者は、*IL4RA* の rs8832 が喘息病名を超えて Type2 炎症を有する慢性閉塞性炎症性肺気道疾患患者の増悪に一定の影響を与えている可能性を示唆している。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、慢性炎症性肺疾患のリスク因子を用いることで、喘息・ACO・COPD の病名を超えた慢性炎症性肺疾患の増悪フェノタイプを明らかにした独創性の高い研究である。さらに、著者が Type2 炎症をもつフェノタイプにおいて *IL4RA* rs8832 の G アレルが増悪に重要な役割を果たしている可能性を示したことは、今後、個別の患者に特化して治療効果を最適化する精密医療を導入するうえで、非常に有用性の高い知見であると考えられる。

令和 4 年 8 月 9 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。