

氏名(本籍)	増 ^{ます} 子 ^こ 裕 ^{ひろ} 典 ^{のり} (北海道)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6237号			
学位授与年月日	平成24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	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Search for susceptibility genes for Asthma and COPD (炎症性肺疾患(喘息・COPD)の遺伝素因に関する研究)			
主査	筑波大学教授	医学博士	二宮治彦	
副査	筑波大学教授	博士(医学)	佐藤幸夫	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	濱田洋実	
副査	筑波大学助教	博士(医学)	飯嶋良味	

論文の内容の要旨

(目的)

喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの炎症性肺疾患は、環境要因と遺伝要因とが複雑に関与して引き起こされるが、その発症や進展のメカニズムについてはいまだに不明な点が多い。臨床的に見ても喘息、COPDはいずれも極めて多様な臨床像を示し、多様な分子病態を背景とする症候群と考えられる。喘息とCOPDは一般にその病因、病態、臨床像は異なるものとして扱われているが、臨床の現場においても両疾患のオーバーラップした患者の鑑別は必ずしも容易ではない。2つの疾患は、いずれも種々の外来因子(アレルギー、喫煙、ウイルス感染など)に肺組織が過剰に反応する病態、すなわち気道組織の傷害に対する感受性が亢進し、気道リモデリングが起りやすいという共通病態に基づく症候群であり、単に表現型の違いを見ているに過ぎないという考え方があられる。本論文は、日本人一般集団を対象としてIgE、喫煙や呼吸機能に注目することで、喘息やCOPDの発症リスク因子の同定を目的とした。

(対象と方法)

2008年6月から2009年5月までに、つくば総合健診センターに定期健康診断を受診した1500名余りの日本人男女(22-81歳)を対象とした。エントリー時に、詳細な問診(既往歴、喫煙歴、アレルギーの有無、曝露歴など)を行ったほか、呼吸機能検査、胸部単純レントゲン写真、一般診察を行った。第2章では、アトピー素因の有無および血清総IgE値と、喘息及びアレルギー性鼻炎との関連を2項ロジスティック回帰分析にて検討した。第3章-1ではFEV₁/FVCが正常でありながらFEV₁が低値(predicted FEV₁<80%)な群の特徴を解析するために、1369名をpredicted FEV₁にて2群に分けた(predicted FEV₁<80%:低FEV₁群、n=217、predicted FEV₁≥80%:高FEV₁群、n=1152)。また*TSLP*遺伝子における3つの機能的SNPと呼吸機能との関連を解析した。第3章-2では、*Nrf2*遺伝子のSNPとFEV₁の経年減少量との解析を行ったほか、喫煙歴で層別化した解析を加えた。

(結果)

第2章では、喘息と総IgE値には強い関連がみられ、最近の喘息やIgEに対するGWASの結果と併せて

考えると、この関連はアレルギー性鼻炎に認められる感作（アレルゲンに対する特異的 IgE 抗体の産生）ではなく、喫煙に認められるような気道傷害に対する一次防御反応の亢進が背景にある可能性も考えられた。第3章-1では、非喘息、非COPD患者におけるFEV₁低値群は、FEV₁の経年減少の増加により慢性炎症性肺疾患のリスクが高まる可能性があり、FEV₁低値が炎症性肺疾患予備軍の発見に役立つ可能性を示した。また、FEV₁低値群は喫煙歴に関係なく低呼吸機能のリスクを持つという結果であった。さらに、*TSLP* 遺伝子が呼吸機能の低値と関連していることを示した。また、第3章-2では *Nrf2* 遺伝子の第1イントロンにある SNP (rs6726395) と FEV₁ 経年減少量との関連を示した。喫煙者では、この SNP のメジャーアレルを持つ者はマイナーアレルのホモ接合体よりも経年減少量が大きかったが、この効果は非喫煙者では見られなかったことは gene-environment interaction の存在を示唆するものであった。

(考察)

TSLP や *Nrf2* はいずれも環境因子（外因）に対する生体（気道組織）のセンサーの役割を果たす分子である。気道の一次防御システムと自然免疫、さらには獲得免疫の活性化への橋渡しとして働き、気道のホメオスタシス維持に重要な役割を果たしている。今回の一連の検討から喘息や COPD といった炎症性肺疾患の根源には、気道傷害に対する生体センサーの過剰な反応性が共通して存在することが示唆される。今後は、さらにこれらの健常対象者を前向きにフォローし将来の炎症性肺疾患の発症に *TSLP* や *Nrf2* 遺伝子がどのような影響を与えて行くのかを確認する必要がある。さらに、ゲノムワイド関連解析をはじめとする網羅的な解析が、炎症性肺疾患の病態理解にさらなる深化をもたらし、日常診療の質の向上に役立てることを期待する。

審査の結果の要旨

1. *TSLP* 遺伝子における3つの機能的 SNP と呼吸機能の解析の結果、*TSLP* 遺伝子が呼吸機能の低値との関連性を示している。
2. *Nrf2* 遺伝子の第1イントロンの SNP (rs6726395) と FEV₁ の経年減少量との関連性を示している。
3. 上記は、喘息や COPD の発症リスクとしての可能性を示したものであり、あくまで健常人についてのコホート研究であり、今後さらなる前向きの解析を要する。

平成24年1月12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）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。