

氏名(本籍)	かね こ よし こ 金子美子(茨城県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6613号			
学位授与年月日	平成25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	慢性炎症性肺疾患における CCL5 遺伝子の役割とその多様性			
主査	査	筑波大学教授	医学博士	有波忠雄
副査	査	筑波大学准教授	博士(医学)	川内康弘
副査	査	筑波大学准教授	博士(医学)	濱田洋実
副査	査	筑波大学准教授	博士(医学)	松本功

論文の内容の要旨

(目的)

多様な臨床像と分子病態を示す多因子疾患である成人気管支喘息の表現型 (phenotype) を類別化し、これまで中高年発症喘息や非気腫型 COPD との関連が報告されてきた5つの遺伝的多型と各表現型との関連を明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

成人気管支喘息患者880名を対象に、喘息表現型分類に重要な因子である発症年齢と肺機能を含む8つの臨床情報を用いて、two step approach による Cluster 解析により喘息表現型の同定を試みた。同定されたそれぞれ特徴のある表現型と *CCL5* (rs2280788)、*TSLP* (rs3806933 及び rs2289276)、*IL4* (rs2070874)、*ADRB2* (rs1042713 Arg16Gly) の各遺伝子多型との関連を検討した。また健常者日本人成人1329名を対象に肺機能(一秒量)と *CCL5*-28C>G 遺伝子多型との関連を多変量解析で検討した。

(結果)

発症年齢と肺機能に特徴を持った6群 (late onset mild less atopic asthma 群、early-onset mild atopic asthma 群、early-onset moderate-to-severe atopic asthma 群、late-onset severe asthma 群、middle-age onset female-dominant asthma 群、late-onset moderate less-atopic asthma 群) が同定された。最も寄与度の大きい発症年齢と%一秒量の2因子で全体の80.8%の症例が正確に群別可能であった。対立遺伝子 *CCL5*-28G はこれらの表現型のうち、late onset mild less atopic asthma 群 (OR 1.65, $p=0.0021$)、early-onset mild atopic asthma 群 (OR 1.67, $p=0.018$)、late-onset severe asthma 群 (OR 1.74, $p=0.011$) との関連を認めた。一方、*ADRB2* Gly16 遺伝子多型は early-onset mild atopic asthma 群 (OR 0.45, $p=0.00040$) と late-onset severe asthma 群 (OR 0.63, $p=0.034$) との関連を認めた。健常者での検討では *CCL5*-28G は健常者成人肺機能に対し、特にアトピー素因のない群において肺機能低下に防御的に作用する ($p=0.011$) ことが示された。一方、一秒量経年変化量との間には関連を認めなかった。

(考察)

表現型の検討において対象とした喘息コホート集団はこれまでの研究に比べ、中高年患者を多く含み、ま

た喫煙歴の有無を問わず解析を実施したことで、より実臨床に近い集団の検討が可能であった。early-onset mild atopic asthma 群と *CCL5-28G* の関連は、若年発症アトピー性喘息との関連が過去にアジア地域から報告されていることから、人種や重症度の違いによる遺伝的多様性を反映している可能性が示唆された。*ADRB2*Gly16 遺伝子多型はこれまでにステロイド使用頻度や、夜間発作喘息、重症喘息との関連が報告されており、また late-onset severe asthma 群は最も喫煙量、喫煙率ともに高かったことから、中高齢以降に発症する喘息の病態は *CCL5-28G* に加え、*ADRB2* 遺伝子や喫煙などの多様な因子の影響を大きく受けていると考えられた。

健常者を対象とした研究結果から、*CCL5-28G* の成人肺機能への影響は、小児期の良好な肺発達に起因すると推察された。近年、*CCL5-28G* は小児期の重症 RS ウイルス気管支炎に防御的作用を持つことが示されていることから、この多型は慢性気道炎症である喘息や COPD の発症のリスク遺伝子であると同時に、ウイルス感染や健常人の肺機能低下には防御的作用を示すという多様な遺伝的影響を示すことが示唆された。

本研究において多因子疾患である気管支喘息に対して単一の遺伝因子である *CCL5-28G* が持つ遺伝的影響の多様性を明らかにすることができた。この多様性は他の遺伝因子や喫煙、アレルギー、ウイルス感染などの複数の環境因子との交互作用によるものと考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は多様な臨床像を呈する気管支喘息の表現型を分類して、関連する遺伝的要因を解明したものである。本論文で検討した多型の数は少なく、分類された表現型間の分子病態の差異の多くを解明する成果ではない等の限界はあるものの、正しい研究の方向性を示した論文である。本論文の発表により、将来的には慢性炎症性肺疾患の各々の表現型の起因となる biomarkers の同定や各表現型に特化した標的治療の新規開発に発展していく研究へと続くことが期待される。

平成 25 年 1 月 4 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。