

氏名（本籍）	谷田貝 洋平
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7457 号
学位授与年月	平成 27 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	フェノタイプに基づく喘息の感受性遺伝子の同定

主査	筑波大学教授	医学博士	須磨崎 亮
副査	筑波大学教授	博士（医学）	土屋 尚之
副査	筑波大学教授	博士（薬学）	本間 真人
副査	筑波大学講師	博士（医学）	小島 崇宏

## 論文の内容の要旨

### （目的）

喘息の基本病態は慢性の気道炎症であるが、個々の症例においては発症時期、誘因、症状、経過、治療反応性など多様な病態が想定される。したがって現在では、喘息は単一の疾患ではなく、可逆性の咳・喘息・呼吸困難を特徴とする症候群であると考えられるようになってきた。近年これらの多様な臨床的指標や呼吸機能などの病態生理学的指標に基づいて、恣意性なく類似のグループを同定するクラスター解析が試みられている。特に谷田貝氏を含む研究グループは、日本人成人喘息は 6 つの異なるクラスターに分類されることを示してきた。各喘息クラスターにはそれぞれ異なった分子病態が関与していると考えられる。本研究では対象とする喘息集団を絞り込んだ上で、遺伝子解析の手法を用いて喘息の分子病態の解明を試みた。

### （対象と方法）

本研究は 2 つの研究からなる。喘息の感受性遺伝子の同定と血清総 IgE 高値関連遺伝子の同定である。

喘息の感受性遺伝子の研究では、検出力の上昇を目的として、対象とする喘息集団をなるべく均一にする方法を用いた。すなわち、重喫煙者を除外した喘息集団および 40 歳以上で初めて発症した喘息集団を対象として、重喫煙者除外喘息や中高年発症喘息の感受性遺伝子の同定を試みた。筑波大学とその関連施設でリクルートされた喘息患者 213 名と筑波メディカルセンターの健診受診者からリクルートされた健常者 967 名に対しゲノムワイド関連解析 (genome wide association study; GWAS) を行った。この結果をもとに他の独立した集団で追試を行った。

IgE 高値と関連する遺伝子の研究では、血清総 IgE 値について解析した。喘息の感受性遺伝子の同定

と同様、GWAS を用いて解析し、2つの独立した別の集団で追試を行った。

#### (結果)

喘息の疾患感受性遺伝子の解析では、非喫煙・軽喫煙者喘息と中高年発症喘息では異なる遺伝子座が感受性遺伝子領域として同定された。非喫煙・軽喫煙者喘息では8番染色体上の *hyaluronan synthase 2 (HAS2)* 遺伝子が、中高年発症喘息では6番染色体上の *panbronchiolitis related mucin-like 2 (PBMUCL2)* 遺伝子が感受性遺伝子として同定された。またIgE高値関連遺伝子の解析では、血清総IgE値に対する感受性遺伝子として6番染色体上の *HLA-C* 遺伝子が感受性遺伝子として同定された。

#### (考察)

これまでに先行研究(Hirota T, et al. Nat Genet. 2011 Jul 31;43(9):893-6.)も含め、様々な大規模なGWASにより喘息の疾患感受性遺伝子が同定されてきている。我々の研究では、極めて多様な臨床像からなる喘息を、喫煙状態や発症年齢により絞り込んで解析した。より均一な集団を抽出することで、サンプル数の減少にも関わらず検出力が上がり、その集団における遺伝的因子の同定が可能になった。

重喫煙者除外の喘息の解析では、高分子量型ヒアルロン酸の合成に関わる *HAS2* 遺伝子が疾患感受性遺伝子として同定された。高分子量型ヒアルロン酸の減少は、肺内では炎症を惹起することが知られており、喘息発症との関連が示唆されている。中高年発症喘息に関する解析では、*PBMUCL2* 遺伝子が感受性遺伝子として同定された。この遺伝子は、もともとびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB) の原因遺伝子のひとつとして知られている。DPBも発症年齢はピークが40-50歳であることや、呼吸細気管支炎による気道狭窄のために呼気の延長や笛音を聴取することがあり、中高年発症喘息との共通点もあり、共通の分子病態の存在が示唆される。

血清総IgE値を規定する遺伝子として、*HLA-C* 遺伝子が同定された。この機序については解明されていない点が多いが、*HLA-C*はNK細胞の細胞傷害性に関与していることが分かっている。*HLA-C*を介した感染防御免疫が正常に機能しない場合、血清総IgE値が上昇している可能性が考えられる。

慢性の気道炎症を起因とした可逆性の咳・喘鳴・呼吸困難からなる症候群である喘息を、喫煙状態や発症年齢により集団を均一化することで新規の喘息感受性領域を同定した。我々の先行研究を含め様々なクラスター分類が報告され、喘息を分類し、集団を均一化する際に重要な因子が明らかになってきている。分類されたクラスターごとに、それぞれ異なる分子病態が存在していると考えられる。

本研究で扱った喫煙状態、発症年齢、アレルギー素因以外にも、肺機能、喀痰中の好酸球・好中球数、罹患期間、肥満、重症度などがクラスター分類における重要な因子とされている。今後はこれらの因子にも注目した遺伝的解析を行い、多様な分子病態からなる喘息の発症メカニズムを解明し、新たな治療薬・治療法の開発に結び付けることを目標としたい。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

谷田貝氏は、気管支喘息患者を臨床的特徴に基づいて分類し、比較的均一な集団を対象としてゲノムワイド関連解析を行ない、重喫煙者を除外した集団では *HAS2* 遺伝子を、中高年の発症者では *PBMUCL2* 遺伝子を新規の疾患感受性因子として同定した。気管支喘息の複雑な分子病態の一端を解明し、将来の個別化医療の基盤を提供できたという意義から高く評価される研究である。さらに、血清総

**IgE** 値を規定する因子として、**HLA-C** 遺伝子を同定した。これらはいずれも、遺伝学的手法を駆使して呼吸器病学の重要な課題に取り組んだ成果であり、将来の研究の発展性が強く期待される。

平成 26 年 12 月 19 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。