

氏名	金澤 潤			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第 9183 号			
学位授与年月	平成 31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	ライノウイルス感染およびアレルギー感作への遺伝的感受性が成人喘息に与える影響について			
主査	筑波大学教授	博士（薬学）	本間真人	
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）	菊池慎二	
副査	筑波大学助教	博士（医学）	川崎 綾	

## 論文の内容の要旨

金澤 潤氏の博士学位論文は、ライノウイルス感染とアレルゲン感作獲得に関する遺伝的素因が成人喘息の発症に及ぼす影響を、関連する遺伝子解析によっ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）

ライノウイルス感染は喘息の発症、治療において重要な因子である。乳幼児期のライノウイルス感染は喘息発症の危険因子であり、成人喘息増悪の原因であるウイルス感染の中でも最も頻度が高い。また、ウイルス感染はアトピー素因と交互作用により喘息発症へ関与することが指摘されており、two-hit model としても知られている。著者は遺伝的なライノウイルス易感染性とアレルゲン感作獲得体質が日本人の喘息フェノタイプに及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究を行なっている。

### （対象と方法）

著者は、喘息患者と健常被験者（筑波および北海道コホートから選択した）を対象に、遺伝的なライノウイルス易感染性とアレルギー感作獲得体質として、過去のゲノムワイド関連解析（genomewide association study:GWAS）において喘息との関連が示された遺伝子多型を調べている。前者は cadherin-related family member 3 (*CDHR3*) 遺伝子を、後者は2型炎症を抑制的に制御する *TYRO3* 遺伝子の多型を解析対象としている。また、アトピー素因としては、吸入抗原14個（ダニ、花粉、ペット皮膚、カビ）に対する特異的IgE抗体が、少なくとも一つ以上の抗原に対して陽性の場合にアトピーと定義して被験者を分類している。そして著者は、喘息患者と健常被験者における対立遺伝子頻度の比較により遺伝子多型と疾患との関連を以下の4点から検討している。すなわち、1) ライノウイルスCの受容体である *CDHR3* 遺伝子多型と喘息発症との関連、2) *TYRO3* 遺伝子多型と喘息、アトピー、アレルギー性鼻炎の発症との関連、3) GWAS で同定した複数のアレルギー感作関連遺伝子（19の single nucleotide

polymorphism: SNP) を用い、アトピーと強く関連するリスクスコア (Atopy genetic risk score: Atopy-GRS) と喘息との関連、4) Atopy-GRS が *CDHR3* 遺伝子および *TYRO3* 遺伝子の効果 (喘息発症やアトピー素因) に与える影響である。遺伝子多型解析には Illumina HumanHap 550v3/610-Quad BeadChip を用いたゲノム網羅的遺伝子タイピングおよび対立遺伝子特異的 PCR 法が用いられている。

### (結果)

著者は *CDHR3* 遺伝子多型 (rs6967330 の A アレル) が、2つの集団 (筑波コホート: 健常者 967 名、喘息患者 814 名、北海道コホート: 健常者 994 名、喘息患者 591 名) のメタ解析において、10 歳以下に発症した喘息に関連していること (OR = 1.56、 $P = 0.0040$ )、アトピー陽性者に限ると関連性がさらに高まることを確認している (OR = 2.02、 $P = 0.00015$ )。また *CDHR3* 遺伝子型がアトピーと交互作用し ( $P$  for interaction = 0.027)、喘息フェノタイプとしては、小児発症で、罹病期間が最も長く、中等度から高度の気流閉塞を特徴とするクラスターと関連することを発見している (OR = 1.95、 $P = 0.0037$ )。

*TYRO3* 遺伝子多型 (rs2297377 の G アレル) については3つの集団 (筑波コホート 1: 健常者 967 名、喘息患者 201 名、筑波コホート 2: 健常者 514 名、喘息患者 190 名、筑波学生コホート: 健常者 429 名、喘息患者 102 名) のメタ解析から、アトピーとアレルギー性鼻炎に関連することを明らかにしており (それぞれオッズ比は 1.29、1.31、 $P$  値は 0.00041、0.0010)、日本人における rs2297377 の人口寄与危険割合は、アトピーで 14%、アレルギー性鼻炎で 16%であると推定している。しかしながらこの遺伝子多型と喘息発症との関連は認められていない。

著者はさらに、Atopy-GRS が、健常者 (アトピー陽性: 883 名、陰性: 617 名) においてアトピー素因を持つ被験者で有意に高いことを明らかにしている (26.9 vs. 26.4、 $P = 2.64 \times 10^{-16}$ )。しかしながら調査対象とした集団において、アトピーは喘息患者で頻度が高い (59% vs. 72%、OR = 1.82、 $P = 3.40 \times 10^{-8}$ ) にも関わらず、Atopy-GRS は喘息発症とは関連しない因子であることを確認している。また、アトピー性喘息患者 391 名の Atopy-GRS は非アトピー性非喘息患者 617 名の Atopy-GRS に比べ有意に高く (26.7 vs. 26.4、 $P = 0.00016$ )、Atopy-GRS のアトピー性喘息に対する人口寄与危険割合は 16.6%であると推定している。

*CDHR3* 遺伝子の喘息発症への影響および *TYRO3* 遺伝子のアトピー素因との関係は、いずれも Atopy-GRS 高値の被験者群で強く (OR = 2.60、 $P = 0.0090$  および OR = 1.56、 $P = 0.0025$ )、さらに *CDHR3* 遺伝子と Atopy-GRS との間には有意な交互作用があることを発見している ( $P = 0.042$ )。

### (考察)

著者は、*CDHR3* 遺伝子多型 (rs6967330 の A アレル) を有する被験者では気道上皮への *CDHR3* 発現が高いため、ライノウイルス C の感染リスクが高まり、喘息の発症や重症化による入院リスクが増加すると考えている。すなわちライノウイルス/*CDHR3* 経路が、特に若年発症のアトピー性喘息の病態をドライブする分子機構として、重要なエンドタイプの一つであることを示したと言える。

また *TYRO3* 遺伝子型 (rs2297377 の G アレル) を有する被験者ではアトピーとアレルギー性鼻炎を発症するリスクが高く、それらの病因として重要であることを示している。この遺伝子多型に関連する分子機構は明確ではないが、肺の樹状細胞における TAM (Tyro3, Axl, and Mer) ファミリー受容体チロシンキナーゼ *TYRO3* の発現減少が、2 型 T 細胞の活性化を増強する可能性が示されていることから、mRNA の低発現と関連する *TYRO3* 遺伝子多型 (rs2297377 の G アレル) が 2 型炎症を強め、アトピーやアレルギー性鼻炎への感受性を高めたと考察している。

一方、アトピーは喘息発症と強い関連があるにも関わらず、*CDHR3* はアトピーと、*TYRO3* は喘息発症との関連が認められないこと、健常者とアトピーの頻度が高い喘息患者との間で Atopy-GRS に差が認められないこと、さらにアトピー性喘息に対する Atopy-GRS の寄与は 16.6%と推定されることから、アレルゲンへの易感作体質が喘息の原因となるケースは限定的であり、多くの成人アトピー性喘息では、喘息を発症した結果気道上皮のバリア傷害を来し、アトピーを獲得している可能性があることと著者は考察している。さらに *CDHR3* 遺伝子多型の喘息発症に及ぼす影響が、遺伝的にアレルギー感作を獲得しやすい Atopy-GRS 高値の被験者でより強く認められることから、遺伝的に規定されるウイルス易感染性とアレルゲン易感作性がそれぞれに作用して喘息発症のリスクを上昇させていると結論づけている。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究は、健常被験者と喘息患者 (いずれも日本人) を対象にライノウイルス易感染性とアレルギー

一感作獲得体質に関連する遺伝子多型 (*CDHR3*, *TYRO3*)、Atopy-GRS を解析し、遺伝的に規定されるウイルス易感染性とアトピー体質がそれぞれに作用することで喘息発症のリスクを上昇させていることを初めて明らかにした研究であり、喘息の発症機序の解明やその予防治療の科学的根拠を示した発展性のある内容を含んでいると評価される。

平成 31 年 1 月 8 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。