

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 大澤 倫子

### 学位論文題名

日本人アトピー性皮膚炎及び喘息患者におけるフィラグリン遺伝子変異に関する研究

#### 【背景と目的】

フィラグリンは表皮顆粒層に豊富に存在するケラトヒアリン顆粒の主要構成成分であるプロフィラグリンを前駆タンパクとする。フィラグリンは皮膚バリア機能の維持と保湿に必要なタンパク質である。日本人アトピー性皮膚炎(AE)の約 27%が1つ以上のフィラグリン遺伝子 (*FLG*) 変異を保有していることが解っており、*FLG*変異は日本人AEの発症にも深く関わっていることが報告されている。近年、ヨーロッパ人の喘息患者における *FLG* 変異検索 (R501X, 2282del4) では、喘息患者、特にアトピー性皮膚炎を合併した喘息患者において *FLG* 変異が有意に相関していることが解り、喘息発症と *FLG* 変異との関係が示唆されている。今回の研究の目的は、日本人において日本人固有の *FLG* 変異が喘息発症に相関があるか否かについて検討することである。

#### 【方法】

- ①アトピー性皮膚炎 172 人、喘息 137 人、健常コントロール 134 人において、日本人固有の8つの *FLG* 変異 (R501X, 3321delA, S1695X, Q1701X, S2554X, S2889X, S3296X, K4022X) を検索し、AE 全体群、AE (喘息合併) 群、AE (喘息非合併) 群、喘息全体群、喘息 (AE 合併) 群、喘息 (AE 非合併) 群に分けて検討した。
- ②アトピー性皮膚炎患者及び喘息患者において、血清非特異的 IgE 値を測定した。

#### 【結果】

##### *FLG* 変異保有率

##### ①アトピー性皮膚炎患者群

AE 全体群 172 人中 46 人 (26.74%)、AE(喘息合併) 群 73 人中 20 人 (27.40%)、AE (喘息非合併) 群 99 人中 26 人 (26.26%) に *FLG* 変異を認めた。

AE 全体群 ;  $\chi^2 p = 1.189 \times 10^{-7}$ , Odds ratio (95%CI)=9.416 (3.625-24.450)

AE (喘息合併) 群 ;  $\chi^2 p = 1.909 \times 10^{-6}$ , Odds ratio (95%CI)=9.737 (3.473-27.322)

AE (喘息非合併) 群 ;  $\chi^2 p = 7.189 \times 10^{-7}$ , Odds ratio (95%CI)=9.191 (3.383-24.938)

統計学的に、上記3群ともにコントロールと比較して *FLG* 変異保有率に有意な相関を示した。

##### ②喘息患者群

喘息全体群 137 人中 11 人 (8.03%)、喘息 (AE 合併) 群 18 人中 4 人 (22.22%)、喘息 (AE 非合併) 群 119 人中 7 人 (5.88%) に *FLG* 変異を認めた。

喘息全体群 ;  $\chi^2 p = 0.1968$ , Odds ratio (95%CI)= 2.2523 (0.7609-6.6667)

喘息 (AE 合併) 群 ;  $\chi^2 p = 0.0122$ , Odds ratio (95%CI)= 7.3692 (1.7715-30.6748)

喘息 (AE 合併) 群 ;  $\chi^2 p = 0.5563$ , Odds ratio (95%CI)= 1.6124 (0.4979-5.2219)

統計学的に、コントロールと比較して喘息全体群、喘息 (AE 非合併) 群は *FLG* 変異保有率

に有意な相関を示さなかったが、喘息（AE 合併）群において有意な相関を示した。

#### 血清 IgE 値についての検討

AE 全体群：中央値 2373.9(IU/ml)，25-75 percentiles 536.3-7487.5

AE(喘息合併)群：中央値 3141.9(IU/ml)，25-75 percentiles 1276.0-9753.0

AE(喘息非合併)群：中央値 1743.5(IU/ml)，25-75 percentiles 406.6-5106.55

喘息全体群：中央値 156.0 (IU/ml)，25-75 percentiles 71.05-441.45

喘息(AE 合併)群：中央値 273.5(IU/ml)，25-75 percentiles 126.45-687.4

喘息 (AE 非合併) 群：中央値 151.6(IU/ml)，25-75 percentiles 68.325-438.5

#### 【考察】

##### FLG 変異と喘息

##### ①アトピー性皮膚炎コホート

喘息の有無にかかわらず、アトピー性皮膚炎全体群、喘息を合併したアトピー性皮膚炎群、喘息を合併しないアトピー性皮膚炎群の 3 群ともにコントロールに比較して *FLG* 変異保有率は有意に高かった。この結果は欧米からの報告とほぼ同様の結果であった。

##### ②喘息コホート

アトピー性皮膚炎合併喘息患者群においてはコントロールに比較して *FLG* 変異保有率は有意に高かったが、喘息全体群及びアトピー性皮膚炎を合併しない喘息患者群においては有意差を認めなかった。喘息全体群において *FLG* 変異保有率に有意差を認めない点がヨーロッパの既報告との相異点であった。今回の結果から、喘息とフィラグリン遺伝子変異に関して、アトピー性皮膚炎を合併する喘息に関しては、*FLG* 変異が有意に関係していることが解った。アトピー性皮膚炎に合併する喘息の発症機序の仮説としては、*FLG* 変異により皮膚のバリア機能が障害され、アレルゲンが表皮から真皮へ侵入し、ランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞がアレルゲンを取り込み、Th2 免疫反応を惹起することにより、アレルギー性鼻炎や喘息などのアレルギー疾患を発症させるとされている。今回の結果は、この仮説と矛盾しない結果と考えられた。

##### IgE 値について

喘息を合併したアトピー性皮膚炎患者の IgE 中央値は 3141.9 であり、喘息患者全体群においては 156 であり、喘息を合併したアトピー性皮膚炎が著明に高値であることがわかった。このことから、外因性アレルギー感作がアトピー型喘息の発症に重要であることが示唆された。

#### 【結論】

日本人喘息患者における日本人固有の *FLG* 変異検索において *FLG* 変異がアトピー性皮膚炎を合併した気管支喘息の重要な発症因子であることが示された。*FLG* 遺伝子変異による皮膚バリア機能障害の結果、アレルゲンによる径皮感作が促進され、アレルギー性鼻炎や喘息などのアレルギー疾患を発症させるアトピックマーチの仮説を裏付ける結果と考えた。アトピー性皮膚炎患者において、アレルゲンの径皮感作を予防するために、早期からの保湿剤によるスキンケアにより続発する喘息の発症を予防する可能性があると考えた。