

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 谷口 菜津子

学 位 論 文 題 名

気管支喘息・COPD の発症および病型に関する遺伝的背景の検討

【背景と目的】 気管支喘息と COPD は慢性の気道炎症を特徴とする閉塞性肺疾患である。気管支喘息の発症には、様々な環境要因、遺伝的要因が関与し、また近年複数の病態からなる疾患群の集合体であると考えられ、病型分類によって、病態への理解、新規治療薬開発が進展し、個別化治療につながる事が期待されている。一方、COPD においても複数の病型の集合体と考えられている。気管支喘息の病型分類において、発症年齢が重要な因子の一つとされ、小児発症喘息と比べ、成人発症喘息には、種々の遺伝要因・環境要因が関連し、かつ経年的な環境要因の蓄積も考慮すべきである。

気道過敏性は喘息病態の重要な要素の一つだが、健常者にも認められ、無症候性気道過敏性と呼ばれ、前向き研究で将来の喘息発症の危険因子であるとの報告もある。

喫煙は COPD の主な原因だが、気管支喘息の発症や経過にも大きく影響する。しかし、喫煙と成人発症喘息との関連は、あまり明らかになっていない。また、新たな感受性遺伝子が検索されても、その寄与度は低く、遺伝的素因と環境素因との相互作用を考慮する必要性が明らかになっている。

今回我々は、気管支喘息に関する遺伝的背景を検討する上で、病型分類の重要性も踏まえ、主に成人・高齢発症喘息を対象とし、気道過敏性との関連が報告されている CC16、酸化ストレス関連遺伝子 CAT の 2 つの遺伝子に着目し検討した。

【研究 1：対象と方法】若年健常者群：呼吸器症状・呼吸器疾患既往のない 18～35 歳の健常者 154 名。 症例-対照研究：気管支喘息患者 504 名と呼吸器疾患既往のない健常者 736 名。喘息患者は発症年齢別に 3 群に分類した。(若年発症：0-19 歳、中高年発症：20-40 歳、高齢発症：41 歳以上) 非特異的気道過敏性はメサコリン誘導気道収縮にて判定し (アストグラフ®)、指標として呼吸抵抗上昇開始点までの累積吸入メサコリン投与量 (Dmin) を使用した。CC16 38GA 遺伝子多型(rs3741240)を同定し、血漿 CC16 濃度は ELISA kit にて測定した。

【研究 1：結果】若年健常者において、log Dmin は CC16 38A アレルを有する群で (AA+AG; 平均±SD 1.03±0.61) 有さない群 (GG; 平均±SD 1.28±0.61) と比較して有意に低値、すなわち気道過敏性が亢進していた (p=0.012)。血漿 CC16 濃度は 38A アレルを有する群 (平均±SD: 6.36±2.74) において、有さない群 (平均±SD: 7.57±3.21) と比較して低値であった (p=0.020)。log Dmin と血漿 CC16 濃度には正の相関があった。症例-対照研究では、38A アレルを有することは高齢発症喘息でのみリスクであった (OR, 1.63; 95% CI, 1.09-12.41; p=0.016)。

【研究 2：対象と方法】症例-対照研究 (気管支喘息)：気管支喘息患者 493 名と呼吸器疾患既往のない健常者 1076 名。 症例-対照研究 (COPD)：COPD 患者 265 名。対照群は健常者のうち、年齢 40 歳以上、喫煙歴が Brinkman Index (BI) 200 以上、1 秒率 ≥70%であった 238 名。報告の多い 2 つの多型、CAT -262CT (rs1001179) と CAT -21AT(rs7943316)を同定した。COPD における気腫病変評価 (CT スコア) は Goddard のスコアリングシステムを修正し使用した。

【研究2：結果】全体での症例-対照研究では-262CT, -21ATともに多型頻度に有意差を認めなかった。喫煙歴で層別化すると、喫煙者においてのみ、CAT-262CTで有意差を認め、喫煙喘息患者ではTアレルを有する頻度が高く、交絡因子で補正しても、有意に高値であり、Tアレル有することは喘息発症のリスクであった(OR, 2.459; 95%CI, 1.227-4.929; p=0.011)。発症年齢別の検討では、若年発症では有意差を認めず、成人発症喘息にのみ影響していた。喘息発症に関して、喫煙の有無別のKaplan-Meier法では、-262Tアレルあり群では喫煙によって成人後の喘息発症が有意に増加した(p=0.007)。COPD症例-対照研究では、両群の背景因子は一致せず、CAT-262CT、-21AT遺伝子多型の頻度に有意差は認めなかった。COPDの気腫型/非気腫型病型を考慮し、CTスコアに着目し、多型との関連をみたところ、CAT-262Tアレルを有するとCTスコアが低い、すなわち非気腫型のCOPDである可能性が高いという結果であった(p=0.0296)。

【考察】研究1：若年健常者において、活性低下との関連が報告されているCC16 38Aアレルを有すると、非特異的気道過敏性が存在し、血漿CC16濃度が低下していた。症例-対照研究では、同Aアレルが高齢発症喘息への危険因子であることが示され、この二つの結果からは、高齢発症喘息の一部が遺伝子多型に規定されたCC16濃度の低下を介して、気道過敏性を獲得し、高齢になってから喘息発症を引き起こすという仮説が成り立つ。機序としてはCC16の低下は気道炎症の増加や遷延化を起し、結果として無症候性気道過敏性を獲得させる可能性がある。

多型との関連が高齢発症喘息にだけ認められ、若年発症では認められなかった理由は、この多型の影響は、長期間の気道炎症持続や気道過敏性の獲得、気道収縮などを介してのみ見られるからかもしれない。

研究2：CAT-262Tアレルが喫煙者においてのみ、喘息発症への危険因子であることが示され、COPDの病型(非気腫型)にも同アレルが影響していることが示唆された。以前の報告では非喫煙者において、-262Tアレルが喘息に対し保護的であるという報告があり、我々のデータでも同様の傾向が見られ、遺伝子-環境要因の相互作用の重要性を示唆する結果と言える。機序としては、酸化・抗酸化バランスが酸化に傾くと気道炎症が促進すると考えられ、気道カタラーゼ活性が少ない場合、気道炎症が遷延し、喘息発症が起こり、タバコはその誘因の一つであるため、喫煙者でのみ影響したという事が考えられた。

カタラーゼを含む抗酸化酵素はCOPDの発症機序においても着目されているが、以前の報告と同様に、本研究でも症例-対照研究では有意差を認めず、その理由はCOPDの対照群設定の困難さによるかもしれない。一方、非気腫型COPDという病型に着目したところ、-262Tアレルを有する人ではCTスコアが低く、Tアレルを有すると、喫煙による気道炎症が起こり、気腫が優位になる前に閉塞性障害をきたし、非気腫型COPDと認識される可能性が考えられた。

活性との関連が報告されているCAT-262遺伝子多型が二つの疾患の一部(喫煙者喘息、非気腫型COPD)への影響が示されたことで、カタラーゼがこれらの共通病態の一部の役割を担っている可能性がある。

【結論】CC16遺伝子多型は遺伝的にCC16濃度を規定し、CC16濃度の低下は、無症候性の気道過敏性、更には高齢発症喘息との関連性が示唆された。

カタラーゼ遺伝子多型は、喫煙者喘息、非気腫型COPDに関与し、気道におけるカタラーゼ活性がこの二つの疾患の共通病態の一部を担っている可能性が示唆された。