

1. 研究従事者

- 眞弓光文（福井医科大学小児科） 山口悦郎（北海道大学大学院医学研究科呼吸器病態内科学）
- 近藤直実（岐阜大学医学部小児科） 田中敏郎（大阪大学大学院医学研究科分子病態内科学）
- 鈴木定彦（大阪府立公衆衛生研究所） 南部光彦（天理よろず相談所病院小児科）
- 平岡政弘（福井医科大学小児科） 大嶋勇成（福井医科大学小児科）

2. 平成14年度の研究目的

近年、世界各国で有症率が増加している気管支ぜん息に対しては、患者に対する効果的な治療法の開発が重要であると共に、より根本的な対策として、気管支ぜん息の発症を予防することにより患者数を減少させることが強く求められている。

気管支ぜん息は一定の遺伝的素因を有する人が一定の環境下に置かれたときに発症すると考えられる。近年の小児気管支ぜん息有症率の増加には環境要因が主に関与していると考えられることから、環境対策により気管支ぜん息の発症をかなり予防出来ると期待される。しかしながら、気管支ぜん息が豊かで快適な社会の到来に一致して増加してきたことを考えると、気管支ぜん息発症予防のための環境要因対策にはこの豊かで快適な生活を一部であれ放棄する必要性が含まれると考えられる。したがって、気管支ぜん息の発症予防対策は全体に対して一律に行われるのではなく、気管支ぜん息の発症に関与する遺伝的素因の強弱に応じて個人を対象として行われることが求められる。

一方、気管支ぜん息の発症や病態に係る遺伝因子として、これまでに多くの遺伝子多型が世界各国の研究者から報告されている。これらの遺伝子多型はいずれも気管支ぜん息の発症や病態形成に有意な影響を与えることが明らかにされたが、気管支ぜん息の発症を高い精度で予知するという観点からは未だ不十分である。また、外国で報告された遺伝子多型をそのまま人種の異なる日本人に適用できるかどうかに対しても疑問が多い。

このような認識の下に、本研究は、日本における小児気管支ぜん息の発症・変動に関わる因子を解明して、発症予知に基づく発症予防の可能性を明らかにすることを目的とする。

3. 平成14年度の研究の対象および方法

平成14年度は3年計画の最終年度として、本調査研究開始時に倫理委員会で承認された手順に基づいて十分な説明を行い、同意を得た上で、過去2年間で収集したサンプル数とあわせた合計として、気管支ぜん息患者500名と対照者100名より白血球を分離し、そこからDNAを分離精製する。

同時に、問診と血液検査により、年齢、性別、気管支ぜん息発症年齢、気管支ぜん息の型（アトピー型、非アトピー型）、気管支ぜん息の重症度（発症時、現在）、気管支ぜん息治療歴、他のアトピー性疾患の有無、アトピー性疾患家族歴、血清IgE値、ダニ特異的IgE値、他の抗原特異IgEなどの患者情報を収集する。

採取したDNAおよび個人情報個人を特定を不可能にして、監督官の下に管理する。DNAを他の研究に利用して良いとの承諾が得られた検体については、DNAバンクとして保管し、後の研究に資する。

収集したDNAを用いて、IL-4レセプターα鎖遺伝子多型（Ile50ValとArg551Gln）、γ-インターフェロンレセプター2遺伝子多型（Arg64Gln）、γ-インターフェロンレセプター1遺伝子多型、β2アドレナリンレセプター遺

伝子多型 (Arg16GlnとGln27Glu)、IL-4伝子多型 (+33 C/T)、IL-18伝子多型 (-105A/C)、IgEレセプター 1 β 鎖伝子多型 (-109)、CD14伝子多型 (-159 T/C)、PAF acetylhydrolase伝子多型 (Glu192Arg)、methylenetetrahydrofolate reductase伝子多型 (677 C/T) の、10伝子12部位の伝子多型を解析する。

これらの伝子多型が気管支ぜん息に関与するかどうかを、その組み合わせを含めて、統計学的に解析する。この解析にあたって、気管支ぜん息の多様性に対応した解析が行えるように、調査した患者情報に基づいてぜん息患者を層別化した解析も行う。統計量の計算にはSPSS ver 10.1およびStatView 5.0を用いた。伝子多型や性別、喫煙の有無などの頻度比較は、 χ^2 検定またはFisherの直接確立計算法により行った。血清総IgE値はlog変換を行い、log IgE値により統計量の計算を行った。年齢やIgE値などの平均値の比較は、Studentのt検定により行い、比較する2群の値が等分散でない場合にはWelch法により行った。有意差の判定には $p < 0.05$ を用いた。

気管支ぜん息発症の予測モデルの作成には判別分析を用いた。これらの多変数解析を行うため気管支ぜん息やアレルギー性疾患、喫煙、ペット飼育の有無に関しては有り:1、無し:0を、性別では男:1、女:0のダミー変数を割り当てた。伝子多型は各多型ごとにそれぞれ野生型のホモ、ヘテロ、変異型のホモの3種類の伝子多型が生じる。そこで、変異型アレルが表現型決定に優性に作用する場合として、変異型アレルを1個以上持つか持たないかで1と0を割り当てる変数(dom)と、変異型アレルが表現型決定に劣性に作用する場合として、変異型アレルを2つ有する場合としない場合で1と0を割り当てる変数(rec)の2種類を用いた。もう一つのダミー変数の割り当て方法としては、変異型アレルが表現型決定に量的効果を示し、ヘテロの表現型が変異型と野生型ホモの中間の表現型をとる場合が考えられる。そのため、量的効果があると仮定した場合には野生型ホモ:0、ヘテロ:1、変異型ホモ:2のダミー変数を用いた。野生型、変異型アレルの定義は頻度の多い方のアレルを野生型、頻度の少ない方のアレルを変異型とした。予測モデルに投入する変数の選択方法は強制投入法、ステップワイズ法、変数増加法、変数減少法を行い、共線性が生じた場合には変数を強制的に除外した上でステップワイズ法、変数減少法を行った。判別分析での変数選択は、各ステップで全体の Wilks のラムダを最小化する変数または分類する2グループ間のMahalanobisの距離を最大化する変数を選択していき、投入のためのF値の有意確率の最大値0.05、削除するための最小値を0.1と0.9の2段階に設定して、それぞれの条件において予測モデルの作成を試みた。また予測モデルの有意確率は0.05未満となるものを選択した。得られた予測モデルを用い分類統計量を算出し、予測モデルの感度、特異度、判定率を求め、感度、特異度からROC曲線を作成し、最終的な予測モデルの選択を行った。

log IgE値とダニ特異的IgE値の予測モデルの作成には重回帰分析を用いた。予測式に投入した変数は判別分析に用いたものと同じダミー変数を用いた。また、変数の選択には強制投入法、ステップワイズ法、変数増加法、変数減少法を用い、分散分析表のF値が有意水準0.05未満となるもので、自由度調整済決定係数が最大となるものを選択した。

また、個々の班員は全体研究とは別に各個研究として、(1)IL-18伝子多型に関する研究、(2)高親和性IgE受容体 β 鎖伝子プロモーター領域-109 C/T多型と血清中IgE濃度の関連に関する研究、(3)IL-4伝子プロモーター領域+33 C/T多型と血清中IgE濃度の関連に関する研究、(4)高親和性IgE受容体 β 鎖伝子プロモーター領域-109 C/T多型とIL-4伝子プロモーター領域+33 C/T多型のぜん息患者血清IgE濃度に与える影響に関する研究、(5)高親和性IgE受容体 β 鎖伝子プロモーター領域-109 C/Tの伝子多型とIL-4伝子プロモーター領域+33 C/Tの伝子多型のアトピー性皮膚炎への関与に関する研究、(6)CD14伝子多型に関する研究、(7)ムスカリン伝子多型に関する研究、(8)RANTES伝子多型に関する研究、(9)MDCおよびTARC伝子多型に関する研究、(10)IL-4受容体 α 鎖伝子多型に関する研究、(11)IFN- γ 受容体伝子多型に関する研究、

(12) IL-12R β 1 遺伝子多型に関する研究、(13) IL-12R β 2 鎖遺伝子多型に関する研究、(14) IL-18R α 鎖遺伝子多型に関する研究、(15) メチレンテトラヒドロフォレート遺伝子多型に関する研究、(16) PAF acetylhydrolase 遺伝子多型に関する研究を行った。

4. 平成14年度の研究成果

1) 全体研究

(1) 調査研究対象サンプルの収集と遺伝子多型解析

最終的に、当初の収集予定サンプル数を上回る、ぜん息患者527名(うち、アトピー性ぜん息患者436名、非アトピー性ぜん息患者90名)、対照者104名から、DNAを分離精製した。同時に、これらの調査対象者から問診と血液検査により個人情報を収集した。これらのDNAおよび情報は個人の特定が出来ない形にして、監督官の下に管理した。このDNAサンプルを用いて、計画された10遺伝子12部位の遺伝子多型の有無を解析した。

(2) 気管支ぜん息関連遺伝子の同定

気管支ぜん息の発症およびその病態形成に関わる遺伝子多型を患者背景因子に基づく層別解析により検討し、以下の結果を得た。

・ β_2 アドレナリンレセプター遺伝子Gln27Glu多型、CD14遺伝子-159 T/C多型、IL-18遺伝子-105A/C多型は気管支ぜん息の発症に関与する。

・ IL-4遺伝子+33 C/T多型、IL-4レセプター α 鎖遺伝子Arg551Gln多型、methylenetetrahydrofolate reductase遺伝子677 C/T多型、 γ -インターフェロンレセプター 2 遺伝子Arg64Gln多型は気管支ぜん息の病型に関与する。

・ γ -インターフェロンレセプター 1 遺伝子のイントロン部分の遺伝子多型、IL-4レセプター α 鎖遺伝子 Ile50Val 多型は気管支ぜん息の発症および病型の両者に関与する。

(3) 気管支ぜん息発症予測法の確立とその精度の同定

遺伝子多型解析結果と患者情報から気管支ぜん息発症予測モデルを作成し、その精度を検討し、以下の結果を得た。

・ 気管支ぜん息全体の発症予測は、CD14 D とIL-18Dとの組み合わせによる予測モデルでは感度、特異度はそれぞれ55.3と52.5%、IL-18 R、CD14 D、 β 2ADR27 D、IL-4R α 551 R、IFN γ R1 Rの組み合わせによるSモデルでは感度、特異度はそれぞれ74.2と40.6%であった。出生時点で得ることが出来る情報であるSNPsと家族歴情報で予測モデルを作成すると、IL-18 R、IFN γ R1 R、CD14 D、 β 2ADR27 Dと花粉症、気管支ぜん息の家族歴を組み合わせることにより、感度63.3%、特異度91.1%の予測モデルを作成することが出来た。また、ぜん息発症予測には呼吸器系のアレルギー性疾患の家族歴がより重要であることが明らかとなった。

・ アトピー型ぜん息は、IL-18 R、MTHFR T、 β 2ADR27 D、CD14 DのSNPsの組み合わせにより、感度57.9%、特異度 54.7%で発症予測が可能であった。気管支ぜん息全体の予測の場合と異なり、家族歴と既往歴の組み合わせだけによる予測モデルでも感度が75%、特異度98%と良好で、あえてSNPs情報を予測モデル式に加えると感度、特異度ともに低下した。従って、家族歴、既往歴が今回のコントロール群の設定方法から必然的に生じる選択負荷がかかっていることを考慮しても、現時点でのSNPsの組み合わせによる予測よりは家族歴、既往歴の組み合わせによる予測の方が精度が高いと考えられた。

・非アトピー性ぜん息の発症予測では、呼吸器系アレルギー疾患家族歴とIL-18 C、IFN γ R1、 β 2ADR27 D、CD14 DのSNPs情報の組み合わせにより、感度66.2%、特異度90.1%であった。

・小児期発症の気管支ぜん息の発症予測では、IL-18 R、IL4R α 551 R、CD14 Dの組み合わせにより、感度68.8%、特異度 43.6%となった。家族歴と既往歴の組み合わせだけによる予測モデルでは感度が80.9%、特異度98.1%となり、SNPsだけの組み合わせによる予測モデルよりも感度、特異度共に良好な判定が可能であった。従って、アトピー型ぜん息の発症予測と同様に、今回検討したSNPsの組み合わせによる予測よりは家族歴、既往歴の組み合わせによる予測の方が精度が高いと考えられる。

・成人発症の気管支ぜん息の発症予測では、すべてのSNPs情報を強制投入した予測式が選択され、この式におけるSNPs情報の重要度は β 2ADR16 A、 β 2ADR27 L、IL-4R α 551 A、IL-18 C、PAFAH T、MTHFR T、Fc ϵ R1 β C、IL-4 C、CD14 C、IL-4R α 50 I、IFN γ R1 B、IFN γ R2 Aの順となり、感度は59.9%、特異度は62.1%であった。家族歴と既往歴の組み合わせだけによる予測モデルでも、家族歴、既往歴情報の全てを用いた予測式が最適となった。しかし小児期発症の気管支ぜん息の予測の場合と異なり、SNPs情報のみからの予測式の方が感度が高値を示した。他の病型の発症予測モデルに比べ、多数の情報変数が予測モデルに組み込まれてきたのは、成人発症の気管支ぜん息の発症には多様な因子が関与しているために、その予測は多数の因子の影響を考慮する必要があることを示唆している可能性が考えられた。

・重回帰分析による血清総IgE値予測モデルの作成を検討した結果、SNPs情報のみに基づく予測モデルではIFN γ R1 Dが最も重要で、次に β 2ADR16 D、Fc ϵ R1 β Dなどが同定された。しかし、いずれも予測式への寄与度は弱く、予測式全体としても決定係数が R^2 0.033にしかすぎなかった。一方、家族歴、既往歴、環境因子に基づく予測式では、本人のアトピー性皮膚炎の既往が最も影響し、次に家族のアトピー性皮膚炎が重要な決定因子となった。家族歴、既往歴、環境因子に基づく予測式はSNPs情報のみによる予測式より良好な決定係数を示した。SNPs情報、家族歴、既往歴、環境因子から予測式を求めると、IFN γ R1 Bの影響力が最も強くなり、アトピー性皮膚炎既往歴よりも重要となった。家族歴、既往歴、環境因子にSNPs情報を組みあせると、自由度調整済決定係数においてもモデル式の決定効果の増大が期待された。

・重回帰分析によるダニ特異IgE値予測モデルの作成を検討した結果、SNPs情報のみに基づく予測モデルではIFN γ R1 Bが最も重要で、次にFc ϵ R1 β Dなどが決定因子として同定された。一方、家族歴、既往歴、環境因子に基づく予測式では、気管支ぜん息の現在の重症度が最も影響を与え、次いでアトピー性皮膚炎既往歴、家族歴が重要な決定因子となった。また、本人の喫煙、発症時の気管支ぜん息重症度もダニ特異IgEの決定に影響することが示唆され、これらの因子の組み合わせによる予測はSNPs情報のみによる予測よりもより良い決定係数が得られた。SNPs情報、家族歴、既往歴、環境因子のすべてから予測式を求めても、気管支ぜん息の現在の重症度が最も影響が大きく、アトピー性皮膚炎既往歴、家族歴が重要となり、SNPsではPAFAH T、Fc ϵ R1 β が重要な要素であった。

(4) DNAの保管

集められたDNAのうち、今後の当該研究の進捗によっては他の遺伝子多型の解析に用いても良いとの同意が得られたものについては、個人情報と共に匿名化して保管した。

(5) 血清サンプルの保存

これまでに公健協会森永班により収集された、気管支ぜん息発症の有無や各種の情報が6歳時点まで

追跡できた児1,300名の臍帯血清を、今後の研究に役立たせられるよう、冷凍保管した。

2) 各個研究

全体研究以外に、各班員は分担する遺伝子および新たな遺伝子の多型とそのぜん息発症との関連性について調査研究を行い、以下の成果を得た。

- (1) L-18遺伝子多型に関する研究：転写開始点より105番目に存在するA/C多型を解析するための簡易な検出法を開発し、この遺伝子多型が気管支ぜん息の発症に関連する事を明らかにした。
- (2) 高親和性IgE受容体β鎖遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型と血清中IgE濃度の関連に関する研究：-109 C/T遺伝子多型はぜん息患者における血清IgE濃度に関連する事を明らかにした。
- (3) IL-4遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型と血清中IgE濃度の関連に関する研究：+33 C/T遺伝子多型は血清IgE濃度に関連する事を明らかにした。
- (4) 高親和性IgE受容体β鎖遺伝子多型とIL-4遺伝子多型のぜん息患者血清IgE濃度に与える影響に関する研究：高親和性IgE受容体β鎖遺伝子プロモーター領域-109 C/T遺伝子多型とIL-4遺伝子プロモーター領域+33 C/T遺伝子多型は、それぞれの遺伝子型に依存して、血清中のIgE濃度に影響を与えることを明らかにした。
- (5) 高親和性IgE受容体β鎖遺伝子多型とIL-4遺伝子多型のアトピー性皮膚炎への関与に関する研究：気管支ぜん息患者の場合と異なり、これらの遺伝子多型はアトピー性皮膚炎の発症および患者における血清IgE濃度への関与は認められなかった。
- (6) CD14遺伝子多型に関する研究：-158 C/T遺伝子多型は単独ではぜん息の発症や病像と関係しているとの結果は得られなかった。
- (7) ムスカリン遺伝子多型に関する研究：M1ムスカリン受容体遺伝子とその近傍に3つの、また、M2ムスカリン受容体遺伝子に3つの遺伝子多型を同定した。この遺伝子多型は個別にぜん息発症に関連していた。M3ムスカリン受容体遺伝子には多型は同定できなかった。
- (8) RANTES遺伝子多型に関する研究：-28 C/G遺伝子多型および -403 G/A遺伝子多型は高年齢発症ぜん息に関与しており、-28 C/G遺伝子多型は末梢単核球のRANTES産生能に関与していた。
- (9) MDC (Macrophage-derived chemokine) およびTARC (Thymus and activation regulated chemokine) 遺伝子多型に関する研究：MDC -469 T/C遺伝子多型は13歳以上の患者においてぜん息発症に関連し、MDC -942 G/A遺伝子多型は血清IgE濃度に関連していた。
- (10) IL-4受容体α鎖 (IL-4Rα) 遺伝子多型に関する研究：Ile50Val遺伝子多型に関し、気管支ぜん息患者では対照者に比して有意にIle型が多く、この遺伝子多型がぜん息発症に係る遺伝因子のひとつである可能性を明らかにした。
- (11) IFN-γ受容体 (IFN-γR) 遺伝子多型に関する研究：IFN-γR1鎖遺伝子の1400番目の塩基TのCへの置換により、467番目のアミノ酸LeuがProに置換する変異 (L467P) が検出された。L467P変異はアレルギー群のみに変異が検出された (p = 0.007)。IFN-γR2鎖遺伝子のArg64Gln多型はぜん息発症との相関を認めなかった。
- (12) IL-12Rβ1遺伝子多型に関する研究：1081番目の塩基CのTへの置換によるミスセンス変異(R361W)、1094番目の塩基TのCへの置換によるミスセンス変異(M365T)、さらに1132番目の塩基GのCへの置換による変異(G378R)が検出された。また、M365T変異とG378R変異は同一アレル上に存在していた。M365T変

異およびG378R変異の出現頻度はアレルギー群に有意($p=0.023$)に高く、R361W変異はアレルギー群にのみ変異が検出された。

(13) IL-12R β 2鎖遺伝子多型に関する研究： 937番目の塩基AのGへの置換による変異(R313G)、1181番目の塩基CのTへの置換による変異(A604V)、2159番目の塩基AのGへの置換による変異(H720R)が検出された。1856番目からの91塩基が欠損し、下流でストップコドンに置換する変異も検出された(1856del91)。1856del91変異、およびA604V変異の出現頻度はアレルギー群において有意($p < 0.002$)に高く、R313G変異、1856del91変異、およびH720R変異はアレルギー群のみに変異が検出された。

(14) IL-18R α 鎖遺伝子多型に関する研究： 950番目から952番目の3塩基CAGが欠失している変異(950del3)が検出され、その結果、317番目のアミノ酸Alaが1つ欠いた540個のアミノ酸からなる異常なIL-18R α 鎖蛋白質が合成されると予測された。950del3変異はアレルギー群に有意($p = 0.035$)に高く出現していた。

(15) メチレンテトラヒドロフォレート(MTHFR)遺伝子多型に関する研究： 677C/Tの遺伝子多型(TT型)はアトピー型ぜん息の発症に関係していた。

(16) PAF acetylhydrolase(PAF-AH)遺伝子多型に関する研究： Glu192Argはぜん息群において対照群に比して頻度が高い傾向が認められた。

以上、これまでに報告されていない新たな遺伝子を含め、日本人の気管支ぜん息に関係する遺伝子多型とその関与度を明らかにするとともに、遺伝子多型による気管支ぜん息発症予測モデルを作成し、その予測精度を示した。また、遺伝子多型と家族歴の併用により、出生時点で気管支ぜん息の発症予測がどの程度の精度で可能であることを示した。さらに、今後の研究の進展に適切に対応するためのDNAバンクの構築ならびに血清保存も予定通り実施された。

5. 考察

小児における気管支ぜん息有症率の増加をうけて、気管支ぜん息の発症を減少させることが益々重要になっている。本研究は気管支ぜん息の発症・変動に関わる因子を解明し、気管支ぜん息の発症予測に基づく発症予防を展望する研究である。同一サンプルを用いて同時に多数の遺伝子多型を検索し、ぜん息発症予測の精度を複数の遺伝子多型の組み合わせによる場合も含めて検討した研究は世界で初めてのものである。さらに本研究は、遺伝子多型によるぜん息発症予測精度を患者の病態の違いに応じて層別解析することも含んでおり、解析対象数および解析方法のいずれにおいても、これまでに世界で類を見ないものである。遺伝子多型による気管支ぜん息発症予測の精度を出来るだけ正確に明らかにすることは、とりもなおさず、気管支ぜん息の発症に環境要因がどれだけ関与するかを明らかにすることにもつながり、気管支ぜん息発症予防の可能性を明らかにすることが期待され、本研究はこの意味からも重要である。

3年間の調査研究により、気管支ぜん息に関係する新たな遺伝子多型が同定され、また、生下時で得ることができる複数の遺伝子多型情報とアレルギー疾患家族歴の有無の情報を組み合わせることで、より高い精度で生後早期にぜん息の発症が予測できることが明らかにされ、本調査研究は当初の目標を達成できたものと考えられる。また、今回の調査研究で得られたDNAと患者情報をバンクとして保管することによって、今後の当該分野の研究の更なる進歩にも迅速に対応できる。さらに、気管支ぜん息に関係することが示された遺伝子多型の多くは気管支ぜん息の病態において重要な機能分子をコードする遺伝子であり、個々のぜん息患者にもっとも適した薬物療法を提供するという、将来の理想的な気管支ぜん息治療の構築にも貢献するものである。

6. 今後の課題

本研究で得られたアレルギー疾患家族歴が気管支ぜん息発症予測因子として重要であるという結果は、改めて、気管支ぜん息の発症における遺伝因子の重要性を示すものであった。今回の調査研究により、これまでに気管支ぜん息に関係すると報告された遺伝子多型を含めた複数の遺伝子多型の情報を発症予測パラメーターとしてアレルギー疾患家族歴情報に付け加えることにより、成人発症ぜん息を含む気管支ぜん息の発症予測精度が向上することが明らかになった。

本調査研究は、遺伝子多型、家族歴などを含むパラメーターにより、気管支ぜん息の発症予測が現時点で、どの程度の精度で可能であるかを示す意義深いものであるが、いまだその精度は完全に満足できるものではない。その理由のひとつとして、気管支ぜん息の発症に関与する重要な遺伝子がいまだ明らかにされていないことが考えられる。今回の調査研究では、今後の当該領域の研究の進歩も考慮に入れ、得られた DNA と個人情報をバンクとして保管した。今後、広く内外の医学情報を収集し、気管支ぜん息の発症や病態に関係すると考えられる新たな遺伝子多型の発見が報告された際には、バンクに保管された DNA を有効活用して迅速に対応し、本調査研究の更なる充実を目指すことも重要である。特に、現在進行中の我が国のアレルギー疾患関連遺伝子に関するミレニアムプロジェクトの成り行きが注目されるが、本研究班により、その成果をすばやく公健協会の調査事業に取り入れることができる体勢ができたので、今後もこの体勢を維持しておく必要がある。

さらに、過去に公健協会森永班により集められた気管支ぜん息発症の有無や各種の情報が 6 歳時点まで追跡できた児 1,300 名の臍帯血清の冷凍保存を今後も継続し、収集された情報と共に保存することにより、今後の臍帯血清による気管支ぜん息発症予測に関する新たな研究の進展に対応出来るようにしておく必要がある。

7. 社会的貢献

小児の気管支ぜん息罹患率は依然として高い水準にある。気管支ぜん息は一旦発症すると長期にわたる治療が必要な疾患であり、重症化すれば長期入院が必要となったり、時には死亡する事態も起こりうる。したがって、小児における気管支ぜん息の発症を予防して患者数を減少させることは、極度の少子高齢化社会が進行している現在、重要な社会的要請である。この気管支ぜん息の発症を予防するための保健指導を効率的・効果的に実施するためには、個々の対象者における気管支ぜん息発症の危険性の程度を同定することが重要である。

本研究はこれらの社会的要請に答えるべく、小児気管支ぜん息の発症・変動に関与する因子とその寄与度を明らかにし、現時点で、遺伝子多型を含む患者情報により気管支ぜん息発症予測がどの程度の精度で可能であるかを明らかにした。この研究の成果は、気管支ぜん息の発症予測に基づいたきめ細かい発症予防対策の実施により、小児気管支ぜん息患者数を減少させるという将来の目的に寄与するものであり、社会的貢献は大である。

本研究で明らかにされたぜん息関連遺伝子がコードする蛋白はいずれも気管支ぜん息の病態に関与することが知られている物質であり、また、気管支ぜん息は個々の患者において関与する遺伝子多型が異なることから、既に気管支ぜん息を発症した患者において、関与している遺伝子多型を明らかにして個々の患者に最適な治療法を選択するという、より良い治療法を開発する面からの貢献も期待される。

【3年間のまとめ】

気管支ぜん息の発症は複数の遺伝因子と多数の環境要因により規定される。本調査研究は、10 遺伝子 12 部位という多数の遺伝子多型 (IL-4 レセプター α 鎖遺伝子 Ile50Val と Arg551Gln、 γ -インターフェロンレセプター 2 遺伝子 Arg64Gln、 γ -インターフェロンレセプター 1 遺伝子多型、 β 2 アドレナリンレセプター遺伝子 Arg16Gln と Gln27Glu、IL-4 遺伝子+33 C/T、IL-18 遺伝子-105A/C、IgE レセプター 1 β 鎖遺伝子-109、CD14 遺伝子-159 T/C、PAF acetylhydrolase 遺伝子 Glu192Arg、methylenetetrahydrofolate reductase 遺伝子 677 C/T) を、527 名の気管支ぜん息患者と 104 名の対照者という多数かつ同一のサンプルを用いて解析し、得られた多型データをその組み合わせを含めて、家族歴など患者の多様性に関するパラメーターに基づいて層別解析する調査研究である。このような研究はその質・量の両面で、これまで世界的にも類を見ない。

本調査研究により、気管支ぜん息の発症に関与する遺伝子多型として β 2 アドレナリンレセプター Gln27Glu、CD14-159 T/C、IL-18-105A/C が、気管支ぜん息の病型に関与する遺伝子的として IL-4+33 C/T、IL-4 レセプター α 鎖 Arg551Gln、methylenetetrahydrofolate reductase 677 C/T、 γ -インターフェロンレセプター 2 Arg64Gln が、気管支ぜん息の発症および病型の両者に関与する遺伝子多型として γ -インターフェロンレセプター 1 遺伝子のイントロン部分の遺伝子多型、IL-4 レセプター α 鎖 Ile50Val が、それぞれ同定された。同時に、遺伝因子が気管支ぜん息の発症にどれだけ関与するのか、また、生下時に複数の遺伝子多型や家族歴などのパラメータに基づいて気管支ぜん息発症がどの程度の感度と特異性を持って予測可能であるかが明らかになった。また、各個研究として、IFN- γ R2 遺伝子、ムスカリン受容体遺伝子、RANTES 遺伝子など、気管支ぜん息の発症・変動に関係すると考えられる新たな遺伝子多型の存在とその意義を示すことが出来た。これらの気管支ぜん息の病態において重要な機能分子をコードする遺伝子の多型が気管支ぜん息に関係することが明らかにされたことは、遺伝子多型を解析することにより、それぞれに異なる遺伝子多型が関与する個々のぜん息患者にそれぞれ最適の医療を提供するという、将来のよりよい気管支ぜん息薬物治療の構築にも貢献するものである。

さらに、本調査研究は集めた DNA や患者情報をバンクとして保管することや、これまでに公健協会研究班が採取した気管支ぜん息発症の有無や各種の情報が 6 歳時点まで追跡できた児 1,300 名の臍帯血清を冷凍保管することも含んでいる。前者は、今後の遺伝子研究分野の進歩により気管支ぜん息の発症・変動に関係する新たな遺伝子多型が明らかにされた場合に、日本人集団におけるその意義を直ちに解析できるように意図されたものであり、後者は、より簡便な検査法でぜん息の発症を予測するという観点から、血清を用いた検査で遺伝子多型の検査結果を外挿出来る可能性を考慮して計画されたものである。これらは、本研究班で明らかにされた複数の遺伝子多型や家族歴などによる気管支ぜん息発症予測法の開発を引き継ぎ、今後さらに精度を向上させた予測法を開発する上で、極めて有意義なものであると考えられる。