

| | | | |
|---|--|----|-------|
| 京都大学 | 博士 (医学) | 氏名 | 出原 裕美 |
| 論文題目 | <i>GLCCII</i> variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids (<i>GLCCII</i> 遺伝子多型が吸入ステロイド投与下の喘息患者での呼吸機能の低下に寄与する) | | |
| <p><背景>ステロイド未治療の喘息患者において、<i>glucocorticoid-induced transcript 1 gene (GLCCII)</i> (Tantisira et al. <i>N Engl J Med</i> 2011) などいくつかの遺伝子の多型が短期間の吸入ステロイド薬 (ICS) 治療への反応性と関連することが報告されている。しかし、これらは主に白人における研究であり、他人種での検討はまだ少ない。また長期 ICS 治療への反応性との関連は不明である。そこで、本研究では長期 ICS 治療下の日本人喘息患者において、一秒量の経年変化と <i>GLCCII</i> 多型などとの関連を検討した。</p> <p><方法>近畿北陸気道疾患研究会に参加する 9 施設から、224 名の成人喘息患者が本研究に参加した。参加者は登録時点で病態が安定しており、4年以上の ICS 治療歴を有するものとした。また、登録時に問診、呼吸機能検査、血液検査を施行した。10 pack-year を越える喫煙歴、過去 1 年以内の喫煙歴、その他の呼吸器疾患を有する患者は除外した。遺伝子多型は、<i>GLCCII</i> の他これまでに喘息患者において ICS 治療開始後の呼吸機能改善との関連が報告されている <i>stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1)</i>、<i>T gene</i> の single nucleotide polymorphisms (SNPs) を選択し、30 mL/年以上の一秒量の経年低下との関連を検討した。また <i>GLCCII</i> 多型を有する例の好酸球性炎症の程度について、IL-13 (Th2) 炎症の下流にあるペリオスチンの血清値で患者を層別化し、解析を行った。</p> <p><結果><i>GLCCII</i> の機能的 SNPs である rs37973 の GG genotype は単変量解析において 30 mL/年以上の一秒量の低下と関連する傾向を示した。さらに、多変量解析において rs37973 の GG genotype は、以前に報告した血清ペリオスチン高値 (≥95 ng/mL)、喫煙歴、the Global Initiative for Asthma 2010 ガイドラインにおける治療ステップ 5 に加え、30 mL/年以上の一秒量の低下に独立して寄与した。さらに、rs37973 の G allele と ICS 治療下での好酸球性炎症との関連、特に IL-13(Th2)炎症のある例での関与について検討した。すなわち被験者を血清ペリオスチン高値群と低値群に層別化して解析したところ、高ペリオスチン群において、rs37973 の G allele 数が血清 ECP(eosinophilic cationic protein)値、血中好酸球増多 (≥250 /μL) と有意に関連した。</p> <p><考察><i>GLCCII</i> の作用には未解明な点が多いが、<i>GLCCII</i> はグルココルチコイドにより誘導され、炎症細胞のグルココルチコイド誘導性のアポトーシスに関与するとされる。また <i>GLCCII</i> の rs37973 の変異により、<i>GLCCII</i> の発現が低下する (Tantisira et al. <i>N Engl J Med</i> 2011)。従って、<i>GLCCII</i> の変異により、ICS 治療下での炎症細胞のアポトーシスが減弱し、呼吸機能低下につながったと推察される。またペリオスチン高値群 (Th2 炎症群) で <i>GLCCII</i> の変異があると、遷延性好酸球性炎症を伴いやすいことが示唆される。</p> <p><結論><i>GLCCII</i> の多型は長期にわたる ICS 治療下喘息患者での呼吸機能低下と有意に関連した。<i>GLCCII</i> の多型は人種を超えて ICS 治療への反応性と関連する可能性が示唆された。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

喘息患者において、遺伝子多型が吸入ステロイド薬 (ICS) 治療への反応性との関連が報告されている。しかし、これらは主に白人における研究であり、他人種での検討や長期 ICS 治療との関連についての報告は乏しい。本研究では長期 ICS 治療下の日本人喘息患者における 30 mL/年以上の一秒量の低下と遺伝子多型との関連を検討した。

4年以上の ICS 治療歴を有する安定期喘息患者 224 名を対象とし、平均 8.0 年間の観察期間に施行したスパイロメトリー(平均測定回数 16.2 回) から一秒量の経年変化量を算出し、既報で喘息患者の ICS 治療開始後の呼吸機能との関連を認めた *GLCCII*、*STIP1*、*T gene* の SNP との関連を解析した。

GLCCII の SNP である rs37973 の GG genotype のみが、多変量解析にて以前に報告した血清ペリオスチン高値、喫煙歴、the Global Initiative for Asthma 2010 における治療ステップ 5 に加え、30 mL/年以上の一秒量の低下に独立して寄与した。さらにその背景炎症について検討したところ特にペリオスチン高値群で rs37973 の多型が好酸球性炎症と関係していた。*GLCCII* の多型は長期間 ICS 治療下喘息患者の一秒量低下と有意に関連し、人種を超えた ICS 治療反応性との関連が示唆された。

以上の研究は喘息患者の ICS 治療への反応性の個人差の解明に貢献し、今後の喘息治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 1 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降