

| | |
|----------|---|
| 氏名 | はせがわ こういち 長谷川 耕 一 |
| 学位(専攻分野) | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 論医博第 1924 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 19 年 3 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. (C3, C3aR と C5 遺伝子上の変異は気管支喘息の感受性に影響する) |
| 論文調査委員 | (主査) 教授 三森 経世 教授 坂口 志文 教授 三嶋 理晃 |

論 文 内 容 の 要 旨

気管支喘息は遺伝要因と環境要因との組合せによって発症する慢性炎症疾患の代表的な病気の一つであり、3つの鍵となる病態(間欠性の気道閉塞、炎症性細胞の浸潤そして気道過敏性)を持つ。気管支喘息を含むアレルギー疾患の発生率は近年急激に増加しており、原因究明・新規治療法の開発が常に望まれている疾患の一つである。

補体は抗原抗体結合物に結合する性質を持っているタンパク質群で、自然免疫系・獲得免疫系両方において免疫制御の役割を担っている。近年、動物モデルを用いた研究で補体タンパク質群のうち C3 と C5 と気管支喘息との関連が報告された。さらに、アレルゲン暴露後の C3 と C5 の限定分解産物である C3a, C5a の肺胞洗浄液中での量が、健常人に比べて喘息患者の方が増加している事も報告され、C3 と C5 が気管支喘息の発症もしくは病態に強く関係している事が示唆された。そこで、本研究では C3 と C5, そしてそれらの限定産物である C3a と C5a のレセプターである C3AR1 と C5AR1 上の一塩基多型(SNP)と気管支喘息との関連を調べる事にした。

まず日本人健常人12名を用いて、これらの遺伝子に存在する SNP の同定を試み、タイピングを行う SNPs を決定した。タイピングには発症年齢、家族歴、重症度、アトピー性皮膚炎の併発、血清 IgE 値などの臨床情報がついている日本人小児喘息患者384名、日本人成人喘息患者480名、対象として日本人非喘息患者384名を用いた。

得られたタイピング結果を用いて相関解析を行った。その結果、C3 上の SNP 4896C/T がアトピー性小児気管支喘息($P=0.0078$, Odds ratio: 1.64, 95%CI: 1.14-2.37)、及び成人喘息($P=0.01$, Odds ratio: 1.53, 95%CI: 1.11-2.11)の発症に有意な相関がある事が示唆された。さらに臨床情報を用いて層別解析を行った所、総 IgE 値の高い成人喘息患者とより強い相関($P=0.0016$, Odds ratio: 2.11, 95%CI: 1.32-3.39)がある事が示唆された。

患者のみでの層別解析を行った結果、C3AR1 遺伝子が小児気管支喘息の重症度及びアトピー性皮膚炎の併発有無と相関がある事が示唆された。さらに、C5 遺伝子が成人気管支喘息の発症年齢と相関がある事も示唆された。

次に、C3 と C5 遺伝子のハプロタイプを推定し相関解析を行った。その結果、C3 遺伝子のハプロタイプ GAGT は小児($P=0.0021$, Odds ratio: 1.55, 95%CI: 1.22-1.97)及び成人($P=0.0058$, Odds ratio: 1.48, 95%CI: 1.18-1.86)気管支喘息の発症リスクを上昇させる事が示唆された。さらに C3 遺伝子のハプロタイプ GAGC は成人気管支喘息($P=0.00011$, Odds ratio: 0.58, 95%CI: 0.45-0.75)の発症リスクを減少させる事も明らかとなった。また、C5 遺伝子のハプロタイプ GGCGA は小児($P=1.40 \times 10^{-6}$, Odds ratio: 0.10, 95%CI: 0.035-0.29)及び成人気管支喘息の発症リスク($P=0.00063$, Odds ratio: 0.25, 95%CI: 0.12-0.56)を減少させる事が示唆された。

以上の事から、補体遺伝子 C3, C5 は気管支喘息の発症と病態に関連し、これら遺伝子上に存在する SNPs がこれらに影響を及ぼしている事が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

気管支喘息は、遺伝要因と環境要因の組合せで発症する慢性炎症疾患の代表的な病気であり、その発生率は近年急激に増

加しており、原因究明・新規治療法の開発が急務である。

補体は抗原抗体結合物に結合する蛋白質で、自然免疫系・獲得免疫系両方で免疫制御を司っている。近年、気管支喘息モデル動物で補体成分 C3 と C5、そして C3 の限定産物 C3a の受容体 C3AR1 と喘息との関連が報告された。本研究では、これらに加え C3a と同様の活性を有する C5a 受容体 C5AR1 に注目し、それらの遺伝子とヒト気管支喘息との遺伝的関連を解析した。

まず、日本人健常者を用いてこれらの遺伝子の SNP 探索を行い、転写領域中に新規 SNP3 個を含む17個の SNP を同定し、うち13 SNP のジェノタイピングを患者（小児384名、成人480名）と対照群（384名）で行ない、結果の相関解析、臨床情報に基づく層別化解析、そしてハプロタイプ解析を行なったところ、C3 のハプロタイプ GATG が小児・成人気管支喘息のハイリスクハプロタイプとなり（ $p=0.0021$, $p=0.0058$ ）、C5 ハプロタイプ GGCGA が小児・成人気管支喘息のロウリスクハプロタイプ（ $p=1\times 10^{-6}$, $p=0.00063$ ）となることを見出した。

本研究はヒト気管支喘息と補体遺伝子との関連について初めて報告したもので、モデル動物を用いた疾患解析を支持するものとなった。

以上の研究は気管支喘息の発症に関わる遺伝子の解明に貢献し、予知・予防、新規の薬剤ターゲットの選別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みとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年3月2日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。