

氏名	テイ 程	ライ 雷
学位(専攻分野)	博士 (社会健康医学)	
学位記番号	社医博第2号	
学位授与の日付	平成16年7月23日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
研究科・専攻	医学研究科社会健康医学系専攻	
学位論文題目	Polymorphisms in <i>ADAM33</i> are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen ( <i>ADAM33</i> 遺伝子多型はスギ花粉症と関連する)	
論文調査委員	(主査) 教授 三森 経世	教授 藤田 潤 教授 湊 長博

### 論文内容の要旨

スギ花粉症はスギ花粉によって引き起こされる I 型アレルギー疾患として位置づけられているが、家系を対象にした研究からその発症に遺伝的要因が大きく関与することが指摘されている。スギ花粉症の有病率は国民の 5~20% と推定され、深刻な社会健康医学上の問題であり、その疾患感受性遺伝子を同定することは治療や予防に役に立つと考えられる。*ADAM33* (a disintegrin and metalloprotease domain 33) 遺伝子は、喘息発症および気道過敏性に関与する新しい遺伝子として 2002 年に報告された。本研究は、*ADAM33* 遺伝子と関連する気道アレルギー疾患が喘息だけでなく、鼻アレルギーとも関連する可能性があることから、*ADAM33* 遺伝子多型がスギ花粉症に影響するかどうかについて検討した。近畿地方のスギ花粉症患者と非アトピー健常者各 95 例の DNA サンプルを用いて *ADAM33* 遺伝子の 22 個の SNP (single nucleotide polymorphism; 一塩基多型) のジェノタイプとアレルの頻度を決定し、症例-対照相関解析 (case-control association study) を行った。患者群 95 例のうち、軽症・中等症が 27 例 (28.4%) であり、重症が 68 例 (71.6%) であった。スギ花粉特異的 IgE レベルは、RAST スコア 2 が 9 例 (9.5%)、スコア 3 が 42 例 (44.2%)、スコア 4 が 25 例 (26.3%)、スコア 5 が 16 例 (16.8%)、スコア 6 が 3 例 (3.2%) であった。鼻汁中好酸球数は、陰性が 13 例 (13.7%) であり、陽性が 82 例 (86.3%) であった。*ADAM33* 多型のアレル頻度を解析した結果、イントロン領域の多型である 7575G/A, 9073G/A および 12540C/T、そしてコーディング領域の多型である 10918G/C (Gly717Gly), 12433T/C (Met764Thr) および 12462C/T (Pro774Ser) がスギ花粉症の罹患と強い関連があることが統計学的有意差をもって認められた。これらの 6 つの SNP において、患者群は対照群に比較し、メジャーアレルの頻度が有意に高いことが示された ( $p=0.0002\sim 0.022$ , オッズ比 4.81~1.66)。なお、*ADAM33* 遺伝子のプロモーター多型である -3989T/C が鼻汁中好酸球数、イントロン領域の多型である 11188A/T および 12601T/G がスギ花粉特異的 IgE 値、それに 12946G/A および 12954C/T がスギ花粉症の重症度とそれぞれ有意な関係がみられた。さらに、*ADAM33* 遺伝子多型の連鎖不平衡マップを参照し、4 つの疾患関連 SNP である 7575G/A, 9073G/A, 10918G/C および 12540C/T によってハプロタイプが 10 個同定され、そのうち、患者群における AACT ハプロタイプの頻度は 3.1% であり、対照群の 11.8% に比べ有意に低いことが示された ( $p=0.0013$ , オッズ比 4.19)。AACT ハプロタイプの両群間での頻度から、これらのアレルがスギ花粉症の抵抗性アレルであると考えられる。本研究の結論として、*ADAM33* 遺伝子多型はスギ花粉症の発症や病態に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかしながら、*ADAM33* の詳細な機能はいまだ十分わかっていないため、今後、さらに機能関連などの研究により *ADAM33* 遺伝子のスギ花粉症に対する発症メカニズムおよび病態生理の解明をすすめる予定である。

### 論文審査の結果の要旨

スギ花粉症の有病率は国民の 5~20% と推定され、深刻な社会健康医学上の問題となっている。*ADAM33* 遺伝子は、喘息発症および気道過敏性に関与する遺伝子として 2002 年に報告された。本研究は、*ADAM33* 遺伝子と関連する気道アレル

ギー疾患が喘息だけでなく、鼻アレルギーとも関連することを想定し、ADAM33 遺伝子多型がスギ花粉症に影響するかどうかについて症例95名、対照者95名、合計190名で相関解析の手法で検討した。

ADAM33 遺伝子22個の SNP のうち、イントロンやコーディング領域に存在する 6 個の SNP がスギ花粉症の罹患と強い関連があることが統計学的有意な差をもって認められた。ADAM33 遺伝子多型とスギ花粉症のフェノタイプである臨床重症度やスギ花粉特異的 IgE 値、および鼻汁中好酸球数との関係も検討し、5 個の SNP が各フェノタイプとそれぞれ統計学的有意な関連を認めた。さらに、4 つの疾患関連 SNP である 7575G/A, 9073G/A, 10918G/C, および 12540C/T によってハプロタイプが10個同定され、そのうち、患者群における AACT ハプロタイプの頻度は3.1%であり、コントロール群の11.8%に比べ有意に低いことが示された。結論として、ADAM33 遺伝子多型はスギ花粉症の発症や病態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

以上の研究はスギ花粉症の感受性遺伝子解析の研究に貢献するものである。

したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年6月28日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認のための諮問を受け、合格と認められたものである。