

京都大学	博士 (医学)	氏名	長崎 忠雄
論文題目	Smoking attenuates the age-related decrease in IgE levels and maintains eosinophilic inflammation(喫煙は加齢に伴う IgE 値低下を抑制し、好酸球性炎症を維持する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】好酸球性炎症は喘息の主病態の一つであり、症状、重症度、気流閉塞に関係する。疫学研究では血清 IgE 値は喫煙により増加し、加齢で低下する。また、喫煙をアジュバンとしてOVA感作させたマウスでは、禁煙後の抗原再暴露で好酸球増多が見られた。一方、喫煙喘息例の検討では喫煙は好中球性炎症に関わるが好酸球性炎症を惹起する知見に乏しい。但し、検討の殆どは、若齢喫煙喘息例を対象としている。そこで、喫煙喘息の病態解明を目的として、全年齢層の喘息患者を対象とし、喘息において喫煙は IgE および好酸球性炎症を増強し、その影響は相対的に高齢者で強くなると仮説をたて検討した。</p> <p>【方法】未治療成人喘息 307 例において血清 IgE 値、末梢血好酸球数、呼気 NO (FeNO) 濃度に対する喫煙歴や年齢などの影響を横断解析した。また、痰好酸球%, 痰中 thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 濃度も検討した。5 pack-year 以上のみを喫煙群とし、過去喫煙は1年以上前の禁煙例とした。現喫煙は見かけ上 FeNO 低値となりうるため、FeNO の寄与因子の解析には現喫煙者を除いた。</p> <p>【結果】非喫煙群の IgE 値($r = -0.31, p < 0.0001$)、末梢血好酸球数($r = -0.16, p = 0.028$)、FeNO 濃度($r = -0.14, p = 0.05$)は高齢になるにつれて有意に低下した。</p> <p>多変量解析で、血清 IgE 高値には、アトピー、男性、年齢、アトピーと年齢の負の交互作用、現喫煙と年齢の正の交互作用が独立して寄与した。なお、アトピーと年齢の負の交互作用とはアトピー素因を有すると加齢により IgE 値の低下が大きく、現喫煙と年齢の正の交互作用は現喫煙では IgE の増加率は加齢で増加することを意味する。末梢血好酸球数高値には、IgE 高値、現喫煙が独立して寄与し、FeNO 高値には、IgE 高値、男性、年齢と IgE 値の負の交互作用が独立して寄与した。アトピー例に限ると、FeNO 高値には IgE 高値、過去喫煙、年齢と IgE 値の負の交互作用が独立して寄与した。以上、喫煙歴と IgE および好酸球性炎症に関する結果をまとめると、IgE 高値および末梢血好酸球数高値にはアトピーの有無にかかわらず現喫煙が寄与し、呼気 NO 高値にはアトピー有群で過去喫煙が寄与することが示された。</p> <p>さらに、アトピーの有無で層別化し、共分散分析により血清 IgE 値、末梢血好酸球数、FeNO 濃度と喫煙 (特に過去喫煙) と年齢との関連を検討した。アトピー素因あり例 ($n = 224$) では現・過去喫煙群の IgE 値は、高齢になる程非喫煙群に比し高くなり (交互作用 $p = 0.044$)、末梢血好酸球数は年齢に関わらず過去喫煙群が非喫煙群に比し有意に高く ($p = 0.002$)、FeNO 濃度は高い傾向を呈した ($p = 0.08$)。アトピーなし例では、有意な関連を認めなかった。痰 TSLP 濃度 ($n = 139$) は、pack-year、喫煙歴、痰好酸球%と有意な正の相関を、1 秒率と負の相関を示した。痰 TSLP 濃度は現喫煙群 (14.1 ± 17.7 pg/ml, $p = 0.008$) および過去喫煙群 (14.4 ± 22.6 pg/ml, $p = 0.016$) でそれぞれ、非喫煙群に比し高値 (6.4 ± 15.7 pg/ml) ($p = 0.008$) であった。</p> <p>【結論】未治療喘息例において、現喫煙、及びアトピー例での過去喫煙は、血清 IgE 値の加齢に伴う低下を減弱させ、好酸球性炎症を維持・増強する。その機序に TSLP が関与している可能性がある。喫煙喘息、特に高齢、アトピー素因のある例では、好酸球性炎症に対する管理も望まれる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

喫煙喘息の病態には好中球性炎症の関与が重要とされるが、好酸球性炎症の変化に関する知見は乏しい。本研究では未治療成人喘息 307 例において、血清総 IgE 値、末梢血好酸球数、呼気一酸化窒素濃度(FeNO)に対する喫煙歴や年齢などの影響を横断的に解析した。また喫煙歴と誘発喀痰中 Thymic stromal lymphopoietin(TSLP)濃度との関係も解析した。非喫煙例において血清総 IgE 値、末梢血好酸球数、FeNO は加齢で低下した。現喫煙例、およびアトピー素因のある過去喫煙例では、血清総 IgE 値は加齢で低下せず、非喫煙例に比し末梢血好酸球数が高値であった。また、アトピー型過去喫煙例で FeNO が非喫煙例に比し高値であった。喀痰 TSLP 濃度は、現喫煙例および過去喫煙例で非喫煙例に比し高値であった。これらの結果から、未治療の現喫煙喘息例、アトピー型過去喫煙喘息例では、血清総 IgE 値の加齢に伴う低下が減弱し、好酸球性炎症は維持・増強され、その背景に TSLP が関与する可能性が示された。

以上の研究は喫煙喘息における Th2/好酸球性炎症増強とその機序解明に貢献し、喫煙喘息における病態の理解および治療戦略に寄与するところが大きい。

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 26 年 3 月 10 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。