

京都大学	博士（医学）	氏 名	砂 留 広 伸
論文題目	<i>IL4Rα</i> and <i>ADAM33</i> as genetic markers in asthma exacerbations and type-2 inflammatory endotype. (<i>IL4RA</i> 、 <i>ADAM33</i> 多型と喘息増悪との関係)		
(論文内容の要旨)			
背景・目的：近年喘息のコントロールは治療の進歩によって著明に改善してきたが、約5-10%の患者は適切な治療にもかかわらず増悪を繰り返している。増悪の臨床的危険因子については多くの報告があるが、遺伝的背景は特に成人で不明である。また喘息は多様な病態が包含される症候群であると理解されてきており、特に 2 型自然リンパ球・Type-2 helper T cell の関与する炎症(2 型炎症)の亢進は重症喘息患者の 50%を占める病態である。そこで2型炎症に基づいて喘息患者を層別化し、遺伝的背景と増悪の関係について解析を行った。 対象・方法：対象はKiHAC（近畿北陸気道疾患研究会）コホート研究に登録された、4年以上の吸入ステロイド治療歴を有する成人喘息患者 224 例のうち、登録後2年間の喘息増悪を追跡しえた 217 例。登録時に病歴聴取、肺機能検査、血液検査、遺伝子検査を施行した。遺伝子多型は <i>IL4RA</i> rs8832 多型、<i>ADAM33</i> S_2, T_1, T_2, V_4 多型について解析した。患者の層別化については、2 型炎症を反映する血清ペリオスチンを用い、血清ペリオスチン ≥95 ng/mL(Kanemitsu et al, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013) の症例を 2 型炎症亢進群とした。また血清ペリオスチン高値に関連する <i>POSTN</i>rs3829365 多型についても解析を加えた。喘息増悪は登録後全身ステロイド薬の投与を必要としたものと定義し、登録後2年間の増悪頻度について検討した。 結果：まず 217 例の患者について、増悪あり群 (n=60)・なし群(n=157)の背景を比較した。多変量解析の結果、1秒量(FEV₁)<予測値の80%、最近半年以内の増悪が、登録後2年間の増悪への独立した危険因子として残った。このように増悪のみに着目した解析では遺伝子多型の影響は明らかではなく、次に2型炎症亢進(血清ペリオスチン≥95 ng/mL)かつ増悪をきたした患者群(n=27)に注目して遺伝子多型の影響を検討した。全217例での多変量解析の結果、FEV₁<予測値の80%、<i>IL4RA</i> rs8832 多型(GG)、<i>ADAM33</i> T_2 多型(AG or AA)が2型炎症優位・増悪群の独立した危険因子であった。また、2型炎症と <i>IL4RA</i> rs8832 多型(GG)・<i>ADAM33</i> T_2 多型(AG or AA)の間には有意な正の交互作用を認めた(共に $p = 0.01$)。すなわち非リスク多型例においても2型炎症亢進（血清ペリオスチン≥95 ng/mL）は喘息増悪のリスクであるが、リスク多型が存在することでさらに増悪リスクが高まった。最後に各遺伝子多型の炎症の endotype についても検討した。<i>POSTN</i> rs3829365 GG 多型はペリオスチン高値に寄与するが、<i>IL4RA</i> rs8832 多型(GG)は <i>POSTN</i>非 GG 群でもペリオスチン高値に寄与した。<i>ADAM33</i> T_2 多型(AG or AA)は2型/好酸球性炎症群において好中球増多に寄与した。 結論：<i>IL4RA</i> rs8832, <i>ADAM33</i> T_2 多型は成人喘息における2型炎症優位・増悪群の遺伝子マーカーである可能性が示唆された。<i>IL4RA</i> rs8832 多型は2型炎症の亢進に、<i>ADAM33</i> T_2 多型は2型/好酸球炎症と好中球性炎症による混合性炎症に関与している可能性がある。また血清ペリオスチンを用いた層別化が、多様な喘息患者のドライバー遺伝子の同定につながる可能性が示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） 【背景・目的】喘息増悪と遺伝子多型の関連を検討する。 【方法】対象は近畿北陸気道疾患研究会参加施設に通院し吸入ステロイド治療中の喘息患者 224 例のうち、登録後 2 年間追跡しえた 217 例。血清ペリオスチン ≥95 ng/mL を 2 型炎症亢進群とし、全身ステロイドを要する増悪に関与する臨床的・遺伝的因子を解析した。 【結果】2 年間で 60 例が増悪を経験し、157 例では増悪がなかった。増悪についての多変量解析では、1 秒量 < 予測値の 80% (気流閉塞)、登録前直近の増悪歴のみが危険因子であった。次に 2 型炎症亢進かつ増悪あり群 (n=27) に注目すると、気流閉塞、<i>IL4RA</i> rs8832 多型(GG)、<i>ADAM33</i> T_2 rs2280090 多型(GA または AA) が危険因子であった。各多型は増悪に対し 2 型炎症亢進と正の交互作用を示し、リスク多型と 2 型炎症は相乗的に増悪リスクをあげることが示された。<i>IL4RA</i> rs8832 の GG 多型はペリオスチン高値となる <i>POSTN</i> のリスク多型がない群でもペリオスチン高値と、<i>ADAM33</i> T_2 の A allele は 2 型炎症亢進群で末梢血好中球増多と関連した。 【結論】喘息患者を層別化することで、増悪に関する遺伝的背景が明らかになる可能性がある。 以上の研究は 2 型炎症が亢進しかつ増悪をきたす喘息群に特徴的な遺伝的背景の解明に貢献し、precision medicine に寄与するところが大である。 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、令和 3 年 3 月 9 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			