

論文内容の要旨

Association of thymic stromal lymphopoietin gene polymorphisms with atopic status and pulmonary function in a Japanese asthmatic population

(Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 遺伝子多型性と気管支喘息患者の  
アトピー状態及び肺機能の関連)

(守口知, 内海裕, 佐々木信人, 中村豊, 小林仁)

Journal of The Iwate Medical Association 66(2), 2014, in press

(岩手医学会雑誌, 2014 年 6 月掲載予定)

I. 研究目的

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は自然免疫に関与する分子であり, 気道においてはアレルゲン, タバコ煙などの化学物質の刺激で気道上皮細胞から産生遊離される. 気道における TSLP の産生亢進は気管支喘息の炎症病態を重篤化させ, 気道過敏性の亢進や肺機能の悪化を招来し, 気管支喘息の重症化を誘導すると考えられる. これまで TSLP 遺伝子のプロモーター領域の一塩基多型 (SNP) が, 一秒量の低下やアレルゲン感作状態に関与することが報告されている. また, 喫煙が TSLP などの自然免疫に関与する分子を介して気管支喘息の発症や病態に関与することが報告されている. TSLP の SNP は日本人において 23 種類同定されているが, 本研究では喘息患者において遺伝子の活性をより賦活化すると報告されている, rs2289376 と rs3896933 の 2 つの SNP を用いて, TSLP 遺伝子のプロモーター領域の SNP が気管支喘息のアトピー状態や肺機能に影響を与えているかを検討する.

II. 研究対象ならび方法

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認の後 (H25-17), 岩手医科大学附属病院呼吸器・アレルギー・膠原病内科に通院中の 302 症例 (2006-2012 年) の成人気管支喘息患者を対象として採血を行った. その検体より DNA を抽出・精製し, TSLP 遺伝子の SNP (rs2289276, rs3806933) を 500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて解析した. なお SNP は-82 位 (配列番号 1 の 3,432 番目) の塩基がシトシン (C, major) であるか, もしくはチミン (T, minor) であるかで分類した. 対象患者はスパイロメーターによる肺機能測定, アストグラフによる気道過敏性測定, 血清総 IgE 値測定, RAST 法による特異的アレルゲンの IgE 値を測定した. またアレルギー性疾患の合併を調査した. 気道過敏性, 血清総 IgE 値, 特異的アレルゲンの IgE 値は, 2 年以内の測定結果を使用した. 血清総 IgE 値もしくは特異的アレルゲンの IgE 値が高い場合, アレルギー性疾患を合併している場合のいずれかを満たした場合にアトピー状態ありとした. また喫煙歴は, current smoker (6pack・years 以上の喫煙歴), ex-smoker (6pack・years 以上の喫煙歴かつ禁煙後 1 年以上経過), never smoker (6pack・years 未満の喫煙歴) に分類

した。喘息の重症度は、日本アレルギー学会の成人の喘息予防・管理ガイドライン（JGL2012）に従った。2 群間の比較は Fisher の直接確率検定を行い、3 群間の比較は one-way ANOVA を行った。統計解析には Sigmastat (Systat software Inc., San Jose, CA) を用い、post-hoc 解析として Mann-Whitney の U 検定を行った。P 値は前者が 0.01 未満、後者が 0.05 未満の場合に有意とした。

### Ⅲ. 研究結果

1. TSLP の SNP (rs2289276) の喘息患者の分布は、C/C が 171 人 (56.6%)、C/T が 114 人 (37.7%)、T/T が 17 人 (5.6%) であった。
2. TSLP の SNP (rs3806933) の喘息患者の分布は、C/C が 153 人 (52.8%)、C/T が 118 人 (40.7%)、T/T が 19 人 (6.6%) であり、rs2289276 のものとほぼ同等であった（解析不能 12 例は除外）。
3. SNP (rs2289276) の遺伝子型が C/T+T/T 群のアトピー状態ありの割合と、house dust mite (HDM) 陽性の割合は、C/C 群のそれと比較して有意に高かった。
4. never smoker において、SNP (rs2289276) の遺伝子型が C/T+T/T 群の予測一秒量は、C/C 群と比較して有意に低かった。
5. SNP (rs2289276) と血清総 IgE 値、喘息の重症度、気道過敏性及び肺機能には有意な関連を認めなかった。
6. SNP (rs3806933) は、すべての項目において SNP (rs2289276) と同様の結果を示した。

### Ⅳ. 結 語

TSLP の SNP (rs2289276) は、アトピー状態と HDM に対する感作において有意な関連性を示した。また非喫煙者の予測一秒量においても有意な関連性を示した。これらの結果から、TSLP がアレルゲンによって感作される免疫反応に関与していること、非喫煙喘息患者の重症化に関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 諏訪部 章 教授 (臨床検査医学講座)  
副査 滝川 康裕 教授 (消化器内科肝臓分野)  
副査 谷田 達男 教授 (呼吸器外科学講座)

気管支喘息は吸入ステロイドを中心とした抗炎症薬による治療が普及し、患者のQOLは著しく改善している。しかし、こうした治療にもかかわらず抵抗性を示す難治性気管支喘息患者が存在することが知られており、その原因は未だに不明である。今回は、その一因を探ることを目的とし、自然免疫に関与する thymic stromal lymphopoietin (TSLP) に着目し、その SNP (rs2289276 と rs3806933) と、気管支喘息における重症度、アレルギー素因、呼吸機能、気道過敏性などとの関係を検討した。その結果、SNP (rs2289276) は、アトピー状態とイエダニ (HDM) に対する過敏性において有意な関連性を示した。また非喫煙者の予測一秒量においても有意な関連性を示した。これらの結果から、TSLP がアレルギーによって感作される免疫反応に関与していること、また非喫煙喘息患者の重症度に関与していることが示唆された。今回の知見から、TSLP の SNP を解析することで、SNP (rs2289276) が C/T+T/T の変異を有する気管支喘息患者に対して、ダニなどのアレルギー回避や禁煙など生活指導、さらには治療介入の強化を行うことで、難治化への進展が阻止できる可能性が期待できる。また、年間 2,000 人もの喘息死患者を減らすことにも貢献できるかもしれない。学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

TSLP の気管支喘息の難治化との関連、アトピー素因との関連、呼吸機能や気道過敏性の関係などについて試問し、適切な解答を得た。

### 参考論文

1. クラビット注射液 (内海裕, 他 2 名と共著) 呼吸, 31 巻, 1 号, 2012 年 1 月掲載
2. 気道リモデリングに関連する遺伝子 (中村豊, 他 1 名と共著) 喘息 26 巻, 1 号, 2013 年 4 月掲載
3. 東日本大震災後に悪化した呼吸器疾患 (長嶋広相, 他 4 名と共著) 呼吸器内科 23 巻, 5 号, 2013 年 5 月掲載