

## 論文内容の要旨

Impact of genetic variation of GLCCI1 on clinical features of asthmatic patients

(喘息患者の臨床像における GLCCI 遺伝子多型の影響)

(千葉真土, 中村豊, 水野友貴, 阿部和幸, 堀井洋祐, 長島広相, 佐々木信人,  
菅野祐幸, 谷田達男, 山内広平)

(The Clinical Respiratory Journal 巻号年月不明)

### I. 研究目的

気管支喘息は慢性のアレルギー性気道炎症と定義されており, 吸入ステロイド薬が第一選択薬となっている. しかし一部の患者において, ステロイド薬に反応せずコントロールが不良となるものが存在し, 肺機能と ADL の低下がみられるためステロイド薬に代わる適切な治療法が模索されている. ステロイド不応の病態生理として, 一塩基変異 (SNP) に関する研究が注目されている. 我々はこれまで *IL13*, *STAT4* の SNP についてステロイド反応不良と肺機能低下の関係について報告した. 近年新たに *Glucocorticoid-induced transcript 1 (GLCC1)* SNP と肺機能との関係が欧米と日本で報告されたが, 一方関係しないという報告もあり依然定まった結論は出ていない. 我々は, *GLCC1* SNP が臨床症状に与える影響について検討を行った.

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学病院喘息外来通院中の患者 405 人を対象に *GLCC1* 遺伝子多型 (rs37972, rs37973) で genotyping を行い, 末梢血好酸球数, IgE 値, 肺機能 (%FEV1.0) 等についての比較検討を行った. さらに気管支内視鏡を行って気管支粘膜生検と気管支上皮細胞を採取, 気道上皮細胞に対し *GLCC1* で免疫染色を施行し産生細胞を同定した. さらに上皮細胞を, 吸入ステロイド薬として使用されるフルチカゾンとブデソニドの存在下で培養を行い, 細胞内 *GLCC1* タンパクの発現について immunoblotting を用いて群間比較をおこなった.

### III. 研究結果

*GLCC1* rs37972 について 390 人, rs37973 について 398 人が同定された. wild type (*wt*), hetero, homo の患者群では性別, 末梢血好酸球数, IgE 値, 肺機能において有意な変化を認めなかった. 喘息治療ステップにおいては, homo は *wt* に比し治療ステップが 5 (Global initiative for asthma2014 の治療ステップを参考) になる危険率が有意に高かった. 気管支粘膜生検組織を *GLCC1* で免疫染色を行ったところ, 吸入ステロイド薬の使用によって患者の気管支線毛上皮が *GLCC1* 陽性となった. そのため *wt* と homo から採取した気管支線毛上皮をフルチカゾンとブデソニドの存在下で培養し, 細胞内 *GLCC1* タンパクに対し

immunoblotting を行った. その結果 *wt* に比し *homo* の気管支線毛上皮の GLCCI1 タンパク発現は, 有意に低下していた.

#### IV. 結 語

GLCCI1 タンパクの発現は気道上皮細胞で強く発現しており, *homo* の患者ではステロイドに対する産生量は *wt* に比し有意に低下していたことからステロイド不応は遺伝子的な背景が関係していると考えられた. また, GLCCI1 rs37972 と rs37973 の *homo* 型患者では吸入ステロイドに不応性があるため気管支喘息治療ステップの上昇を認めるものと推察した.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 中村 元行(内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野)

副査 教授 石垣 泰(内科学講座：糖尿病代謝内科分野)

副査 准教授 遠藤 龍人(内科学講座：消化器内科肝臓分野)

GLCCI1 (glucocorticoid induced 1)は抗炎症作用に関連することが推測されている。本研究では気管支喘息患者のリンパ球を用いて、GLCCI1 遺伝子多型を同定し、臨床像との関連を調べた。また、一部の患者では気管支上皮細胞を得て免疫染色を行い、また、ステロイドの存在下で培養を行い GLCCI1 タンパクの発現についても検討を行った。その結果、同遺伝子多型で臨床像は変わらなかったがホモ型は野生型に比べ喘息治療の段階が進んでいた。また、免疫染色法ではステロイド使用例で GLCCI1 が気管支上皮細胞に陽性となり、培養試験ではホモ型で GLCCI1 タンパクの発現が減弱していることを明らかにした。学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

この結果は、GLCCI1 遺伝子多型の違いが気管支喘息のステロイド効果の現れ方に関係していることを示す重要な臨床研究であり、学位に値する学識を有していると評価した。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

### 参考論文

- 1) Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma.  
(気管支喘息の気道リモデリングにおける IL13 と STAT4 遺伝子多型の治療との関連)  
(中村 豊 他 12 名と共著).  
Clinical & Experimental Allergy, 46 巻, 9 号(2016): p1152-61.
- 2) Mitigation of tight junction protein dysfunction in lung microvascular endothelial cells with pitavastatin.  
(肺微小血管内皮細胞タイトジャンクションの機能障害に対するピタバスタチンの改善効果)  
(鈴木 利央登 他 9 名と共著)  
Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 38 巻 (2016) :p27-35.