

授与番号	甲第 1770 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Role of genetic variations of chitinase 3-like 1 on bronchial asthmatic patients

(気管支喘息患者における chitinase 3-like 1 の遺伝子的変異の影響)

(阿部和幸, 中村豊, 山内広平, 前門戸任)

(Clinical and Molecular Allergy 16 巻, 9 号 平成 30 年 4 月掲載)

### I. 研究目的

chitinase3-like1 (CHI3L1)/YKL-40 は、気管支喘息の病態に深く関係している。最近ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により CHI3LI の Single nucleotide polymorphisms (SNPs) である rs12141494 と rs4950928 は臨床像に強く影響を与える可能性が高いことが欧米の施設から報告されたため、我々は日本人における検討を行う。当科通院中の成人喘息患者 390 人についてそれぞれ遺伝子変異と発症年齢、肺機能等との関係を検索した。これまでに rs12141494 と rs4950928 の SNPs は肺機能に影響を及ぼすことは知られているが、発症年齢に影響を及ぼすという報告はされていない。解析の結果、一部の遺伝子変異を有する患者群に喘息発症年齢の有意差を認めた。また、血中の YKL-40 濃度についての報告は既に存在するため、我々は気管支喘息患者 19 人の気管支洗浄液の YKL-40 濃度を測定し群間比較を行った。

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科学講座喘息外来通院中の、成人喘息患者 390 人を対象とした。患者は 18 歳未満に発症した小児喘息患者は除かれ、吸入ステロイド薬を 1 年以上継続し、コントロール良好であり、COPD の合併のない方とした。それらの患者群の発症年齢、身長体重、性別、肺機能、好酸球数、IgE 値を比較した。なお rs12141494 と rs4950928 の遺伝子型は 7500 Fast Real-Time PCR System (Life Technologies Japan, Tokyo, Japan) によって判定した。また i) C/C (wt) of rs4950928 (n=4); ii) G/G (homozygous) of rs4950928 (n=5); iii) G/G (wt) of rs1214194 (n=6); and iv) A/A (homozygous) of rs1214194 (n=4) それぞれの患者に対し、気管支内視鏡を用いて気管支洗浄を施行、気管支洗浄液の YKL-40 濃度と細胞分画の群間比較を行った。

### III. 研究結果

G/G (homo) of rs4950928 の患者群は C/C of rs4950928 と C/G of rs4950928 に比し肺機能、好酸球値、IgE 値において有意差を認めなかった。発症年齢に注目すると G/G (homo) of rs4950928 は C/C of rs4950928 や C/G of rs4950928 に比し有意に若年発症であった。また A/A (homo) of rs1214194 の患者群は G/G of rs1214194 と G/A of rs1214194 に比し好酸球値、IgE 値において有意差を認めなかったが、%FEV1.0, 発症年齢では有意に低値であった。また気管支洗浄液の YKL-40 濃度は G/G (homo) of rs4950928 と A/A (homo) of rs1214194 の患者群はそれぞれ C/C of rs4950928 , G/G of rs1214194 と比較し有意に高値であった。

### IV. 結 語

CHI3LI G/G (homo) of rs4950928 と A/A (homo) of rs1214194 の患者においては成人喘息の発症年齢が有意に低値であった。また A/A (homo) of rs1214194 の%FEV1.0 が有意に低値であることは、気管支喘息に罹患している期間が長いことに起因すると予想される。rs4950928 and rs1214194 of CHI3LI は気管支喘息の早期治療、増悪予防のために早期介入が可能となるために必要なバイオマーカーとなりうることが示唆される。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 滝川 康裕 教授(内科学講座消化器肝臓分野)  
副査 准教授 米澤 久司 准教授(内科学講座神経内科・老年科分野)  
副査 教授 松本 主之 教授(内科学講座消化器内科消化管分野)

気管支喘息の発症および重症度に関連するバイオマーカーの検索がこれまで行われてきたが、現時点では確立されていない。近年、chitinase3-like1 (CHI3L1)/YKL-40 の血中濃度が気管支喘息患者の肺機能と関連することが報告され、バイオマーカーとして注目されている。本研究本論文は、日本人の成人気管支喘息患者を対象として、CHI3L1 の 2 箇所、rs1214194 および rs4950928 の遺伝子多型と発症年齢、肺機能等との関連を検索した。また一部患者で気管支洗浄を行い、洗浄液中の CHI3L1 の発現について検索した。

結果として、rs1214194 の AA 多型と%FEV1.0 の低下に有意の関連が認められた他に、同多型および rs4950928 の GG 多型が発症年齢低下と有意に関連することが明らかとなった。さらに、気管支洗浄液中の CHI3L1 濃度上昇と両多型との間に有意の関連を認めた。

これらの結果は、CHI3L1 遺伝子多型あるいはその蛋白発現が成人気管支喘息の発症および重症度のバイオマーカーとなりうることを初めて明らかにしたもので、学位に値する。

## 試験・試問の結果の要旨

気管支喘息の発症機序、重症化要因、炎症性メディエーターの関与に関して試験、諮問を行い適切な解答を得た。また、ヒトの遺伝子解析研究に関する研究デザイン、研究手法、結果の解析手法等にも習熟しており、学位に値する学識、研究指導能力があると認めた。

また、学位論文の作成に当たって、剽窃・盗作等の研究不正がないことを確認した。

## 参考論文

- 1) Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodeling with bronchial asthma  
(気管支喘息の気管リモデリングにおける IL13 と STAT4 遺伝子変異のもつ治療的意義について)(Y.Nakamura 他 11 名と共著)  
Clinical & Experimental Allergy46 号, 2016 年 9 月
- 2) Mitigation of tight junction Protein dysfunction in lung microvascular endothelial cells with pitavastatin  
(ピタバスタチンをもつ肺微小血管内皮細胞でのタイトジャンクション蛋白の機能不全の緩和)(鈴木利央登, 他 9 名と共著)  
Pulmonary Pharmacology & Therapeutics38 号, 2016 年 6 月