

($p=0.0047$) (図3)。IL-8 A(-251)T 多型: RSV 細気管支炎患者と対照小児に差異を認めなかった (図4)。IL-17F His161Arg 多型: His/His が RSV 細気管支炎患者では 67.2%であったのに対し、対照小児では 79.8%と有意に高かった ($p=0.034$) (図5)。

D. 考察

105Val にコードされる GSTP1 酵素は 105Ile によりコードされる酵素に比べて活性が低いことが報告されている。すなわち、Val/Val は活性酸素の中和能が Val/Ile および Ile/Ile に比べて弱いと考えられる。実験的な RSV 感染症では活性酸素の中和薬物の投与により気道炎症が抑制されることが知られており、また酸化ストレスはロイコトリエンを誘導することも明らかになっている。以上から GSTP1 105Val/Val を有する個体は RSV 感染によって誘導される炎症が強く細気管支炎発症につながることを示唆される。気道上皮細胞における RANTES の2つのプロモーター部位の多型の機能解析は現在まで報告がない。したがってその機能は明らかではないが少なくとも好酸球や T 細胞の気道への浸潤の強さが RSV 細気管支炎発症に関連することは確かと考えられる。また好中球浸潤に関連するサイトカインとして近年注目されている IL-17F の遺伝子多型が RSV 細気管支炎発症と関連することが明らかとなった。IL-17F161His は IL-8 誘導能が高いことが報告されており、RSV 細気管支炎でのこのジェノタイプが少ないことは好中球炎症が弱い方が RSV 細気管支炎になりやすい可能性を示している。しかしながら英国での IL-8 A(-251)T 多型と RSV 細気管支炎の解析からは IL-8 産生能が高い -251A が細気管支炎で多いことが報告されている (我々の解析では本多型は RSV 細気管支炎との関連がなかった)。IL-17 は適応免疫系である T 細胞や肥満細胞、好塩基球から産生されるが IL-8 は気道上皮細胞から産生されることなどから、IL-17F の多型が感染初期の好中球炎症の強さに関与するか否かは明らかではなく今後の解析が必要と考えられる。

E. 結論

日本人における RSV 細気管支炎発症に関連する炎症・免疫分子の遺伝子多型を明らかにした。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue Y, Shimojo N, et al. CD14 -550 C/T, which is related to the serum level of soluble CD14, is associated with the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis in the Japanese population. *J Infect Dis.* 2007;195:1618-24.
- 2) Shimojo N, et al. T helper lymphocyte response to respiratory syncytial virus and its components in patients with respiratory allergy and non-atopic controls. *Int Arch Allergy Immunol.* In press.

2. 学会発表

- 1) 井上祐三朗、下条直樹、他. ウイルス感染と気管支喘息の発症. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2007年6月10日横浜
- 2) 下条直樹. 乳幼児期の呼吸性喘鳴 ウイルス感染症と小児気管支喘息. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2007年6月11日横浜
- 3) 下条直樹. RS ウイルス感染と気管支喘息. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2007年11月2日横浜
- 4) 井上祐三朗、下条直樹、他. RSV 細気管支炎発症と IL-8, IL-17F, RANTES 遺伝子多型. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2007年11月3日横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

表1 対象者の背景因子

	RSV細気管支炎 (n = 67)	対照小児 (n = 203)
男児	37 (55.2%)	94 (46.1%)
出生体重 (g)	3114±391	3086±275
年長同胞の存在	31 (46.3%)	70 (34.5%)
乳児期の集団保育	4 (6.0%)	30 (14.8%)
受動喫煙	30 (44.8%)	71 (35.0%)
母乳栄養	19 (28.4%)	71 (35.0%)

図1 GSTP1 Ile105Val 遺伝子多型と RSV細気管支炎発症の関係

Ile105Val	I/I	I/V	V/V
喘鳴既往(-) 小学生	239 (71.1%)	93 (27.7%)	4 (1.2%)
RSV細気管支炎	49 (71.0%)	16 (23.2%)	4 (5.8%)

p=0.037

(単位:人, χ^2 検定)

図2 RANTES C(-28)G 遺伝子多型と RSV細気管支炎発症の関係

	C/C	C/G G/G
喘鳴既往(-) 小学生	144 (70.9%)	59 (29.1%)
RSV細気管支炎	60 (89.6%)	7 (10.4%)

Odds ratio 3.51
(95%CI 1.52-8.13)
p=0.0021

(単位:人, χ^2 検定)

図3 RANTES A(-403)G 遺伝子多型と RSV細気管支炎発症の関係

	A/A A/G	G/G
喘鳴既往(-) 小学生	122 (60.1%)	81 (39.9%)
RSV細気管支炎	27 (40.3%)	40 (59.7%)

Odds ratio 2.23
(95%CI 1.27-3.92)
p=0.0047

(単位:人, χ^2 検定)

図4 IL-8 A(-251)T 遺伝子多型と RSV細気管支炎発症の関係

	AA	AT	TT
喘鳴既往(-) 小学生	27 (13.3%)	89 (43.8%)	87 (42.9%)
RSV細気管支炎	7 (10.4%)	29 (43.3%)	31 (46.3%)

p>0.05

(単位:人, χ^2 検定)

図5 IL-17F His(161)Arg 遺伝子多型と RSV細気管支炎発症の関係

	His/His	His/Arg Arg/Arg
喘鳴既往(-) 小学生	162 (79.8%)	41 (20.2%)
RSV細気管支炎	45 (67.2%)	22 (32.8%)

Odds ratio 1.93
(95%CI 1.05-3.57)
p=0.034

(単位:人, χ^2 検定)