

200934007A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

# アレルギーのテーラーメイド治療管理 ガイドラインの確立と実用化

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 近藤直実

平成22(2010)年3月

# 目 次

I.	総括研究報告	
	アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化 (研究代表者 近藤直実) -----	1
II.	分担研究報告	
1.	アレルギーの遺伝要因・環境要因の質と量の評価法の確立とテーラーメイド 治療管理ガイドラインの確立、および総括 (分担研究者 近藤直実) -----	5
2.	成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬の治療 反応性と中止可能予知因子の解明 (分担研究者 秋山一男) -----	9
3.	吸入ステロイド反応性予測因子としての遺伝子多型の検討 (分担研究者 大田 健) -----	15
4.	小児喘息における吸入ステロイド薬の治療反応性に及ぼす生体因子・ 環境因子の解析に関する研究 (分担研究者 赤澤 晃) -----	21
5.	気管支拡張薬の代謝、効果、および副作用に関する遺伝学的研究 (分担研究者 山口悦郎) -----	23
6.	重症心身障害児(者)における気管支喘息の診断基準について (分担研究者 森川昭廣) -----	25
7.	小児気管支喘息における末梢気道の閉塞を示す患者に関する研究 (分担研究者 海老澤元宏) -----	31
8.	小児アレルギー疾患の治療選択テーラーメイド化に関する研究 (分担研究者 藤澤隆夫) -----	37
9.	小児期発症気管支喘息の予後に関連する因子に関する研究 (分担研究者 河野陽一) -----	45
10.	遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン 受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテーラーメイド治療開発 (分担研究者 松井永子) -----	49
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	53
IV.	研究成果の刊行物・別冊 -----	57

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

研究代表者 近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

研究要旨

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適確な対策の確立が急務である。そこで、本研究の目的は、アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用化可能で社会貢献できる「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行することである。

○今年度の本研究から、画期的成果が幾つか得られた。

- (1) 既存の薬剤の適格な使用方法（中止時期決定因子の解明を含む）がさらに明らかにされてきたので、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療管理法の基礎が確立できた。
- (2) テーラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。
- (3) 近い将来、適確な診断・治療法の確立により医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、QOL の向上、医療費の節減にもとづいて社会問題の解決が図れる。
- (4) テーラーメイド治療のための創薬がタンパク解析により可能であることが示された。
- (5) アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用可能で社会貢献できる「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行した。

分担研究者

秋山 一男	(独)国立病院機構相模原病院 院長 臨床研究センター センター長
大田 健	帝京大学医学部内科学講座 教授
赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部 小児期診療科 医長
山口 悦郎	愛知医科大学医学部呼吸器内科 教授
森川 昭廣	社会福祉法人希望の家附属 北関東アレルギー研究所 所長
海老澤元宏	(独)国立病院機構相模原病院 臨床研究センター アレルギー性疾患研究部 部長
藤澤 隆夫	(独)国立病院機構三重病院 臨床研究部 部長
河野 陽一	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 教授
松井 永子	岐阜大学医学部附属病院 小児科講師

立が急務である。そこで、本研究の目的は、アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用化可能で社会貢献できる「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドライン（主に気管支喘息、食物アレルギー）」を確立し発行することである。

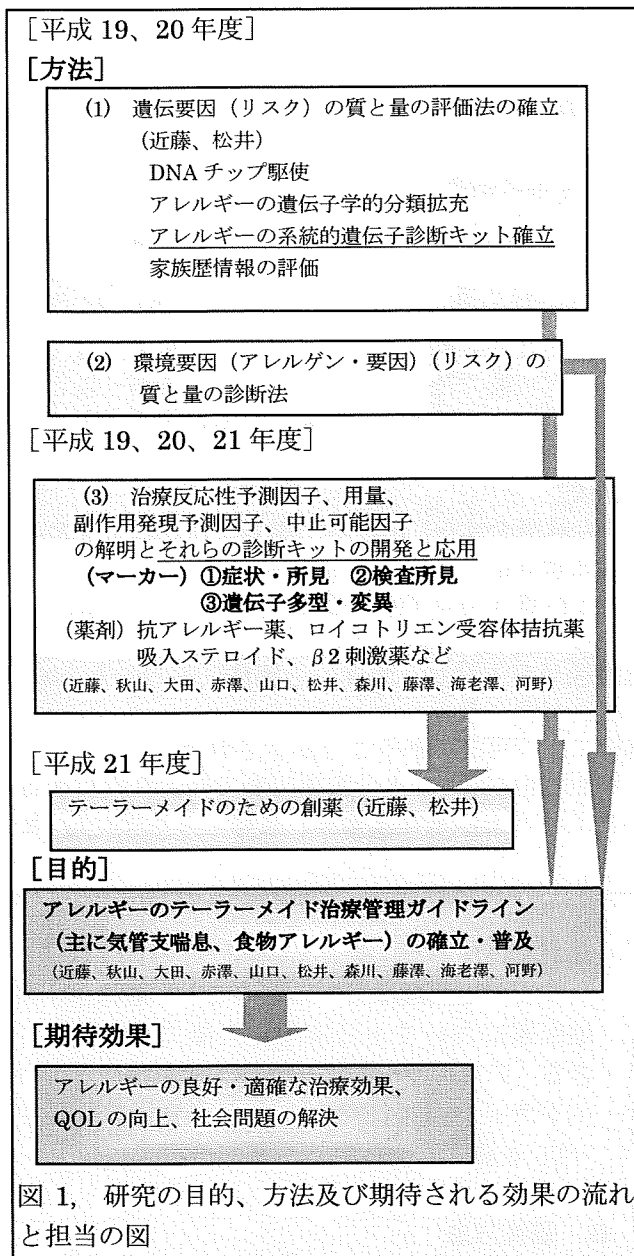
B. 研究方法

研究の流れを図1に示した。

(1) 遺伝要因（リスク）の質と量の評価法の確立を行った。新規遺伝子多型とアレルギー治療薬反応性の検討、アレルギーの遺伝子学的分類の拡充およびアレルギーの系統的遺伝子診断キットの確立を行い、臨床応用した。

A. 研究目的

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の増加が大きな社会問題になっている。従ってこれらに対する適確な対策の確



(2) 治療反応性予測因子、用量、副作用発現予測因子、中止可能因子の解明を行った。つまり、個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断の情報および各種発症予測および経過予測のデータをもとにして、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立するため、既存の薬剤の適確な使用方法について検討を進めた。具体的には、主に個々の気管支喘息患者の発症、病因、病態、成立機序の個々の部位に対するアレルギー治療薬および経過に関するテーラーメイド治療法の確立のための EBM を検討した。さらに食物アレルギーについても検討した。

(3) QOL 評価のための、日常診療で使用しやすい QOL 調査票簡易改訂版を作成し、臨床応用した。

(4) 次いで詳細な遺伝子情報をもとに、今後、どのような薬剤を開発すれば、医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、さらには QOL の向上が図れるかについて検討し、蛋白構造レベルでの創薬をすすめた。

(5) 以上をもとに「アレルギー (特に、気管支喘息) のテーラーメイド治療管理ガイドライン」を確立した。

(倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解 (インフォームドコンセント) を得た上で採血・採尿が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分にされることから問題がないと判断された。

### C. 研究結果

(1) 遺伝要因 (リスク) の質と量の評価法の確立のためのアレルギーの遺伝子学的分類が拡充され、さらにアレルギーの系統的遺伝子診断キットが確立され、臨床応用した (松井、近藤)。

(2) 治療反応性予測因子、用量、副作用発現予測因子、中止可能因子等の解明を行った。①Th2 サイトカイン抑制薬であるトシル酸スプラタスト投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN- $\gamma$  産生量は、投与前には低く、投与後に明らかに増加していた。さらに、症状の改善と遺伝子多型について検討したところ、IL-13 遺伝子多型に加えて LTC4S 遺伝子多型が症状改善度と関連することが明らかになった。以上の結果の再現性を確かめるため、新たに全国的に Th2 サイトカイン抑制薬の効果と遺伝子多型についての検討を進め良好な結果を得ている (近藤、松井)。②ロイコトリエン受容体拮抗薬により効果のみられた症例では、尿中 LTE4 が高値であり、好酸球上の CysLT1 受容体発現が低下している症例が多いことが明らかになった。さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関連について、LTC4SA-444C 多型がリストアップされた。以上の結果の再現性を確かめるために、新たな調査を進め良好な結果を得ている (近藤)。③成人喘息では IL-12B C3757T の CC genotype、吸入ステロイド (ICS) 中止後未

梢血好酸球数低値が寛解予測因子となる。また LTC4s-444A/C SNP は ICS 治療反応予測因子となることが明らかとなった (秋山)。<sup>④</sup>IFN- $\gamma$ R1 L467P 多型を有する場合、ICS 反応性良好である可能性が示唆された (大田)。<sup>⑤</sup>ICS のステップダウン、中止に関しては明確な指標がないが、気道過敏性の改善、ICS 使用期間、末梢血好酸球数など炎症に関連する要因が関連していた (赤澤)。<sup>⑥</sup>プロカテロールの代謝と関連していると考えられる UGT1A1 遺伝子多型と、血圧、脈拍、1 秒量変動、手指震顫、血清 K<sup>+</sup>などの  $\beta$  作用を反映する循環・呼吸・神経指標とは一部で有意な相関を認められたが、ADRB2 遺伝子多型とは有意な関連を確認できなかった (山口)。<sup>⑦</sup>ジーンチップ (500K Mapping assay) によるロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と SNP の関連解析では、GATA3 などの免疫関連遺伝子領域に存在する 22 種類の多型、IL-8, IL-19, TNF などのサイトカイン関連遺伝子領域に存在する 20 種類の多型が、有効性との関連 ( $p < 0.001$ ) が認められた (松井)。<sup>⑧</sup>年少の気管支喘息児におけるテーラーメイド治療を行うためには、診断の確立と気道炎症の程度を知ることが必要である。そのため呼気 NO やサイトカインの測定が重要である (森川)。<sup>⑨</sup>末梢気道狭窄病変を有する患児に対して小児での ICS の通常量では粒子径のより小さい HFA-BDP は FP-DPI 使用群に比較して末梢気道病変に対する効果は同等であった。SNPs に関しては IL-13 (Arg110Gln) において、GG が %V 50>80%群で有意に出現頻度が高いことが示された (海老澤)。<sup>⑩</sup>呼気 NO のより詳細な測定によって、喘息の炎症の首座である末梢気道の炎症が評価できる可能性が示された (藤澤)。<sup>⑪</sup>相関は弱いものの SOCS1 多型とガイドライン重症度との間に有意な関連が認められた。また、ICS 使用量などをもとにした重症度との関係では、TBXA2R と組織リモデリングに関連する可能性のある Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) との関連が認められた (河野)。

(3) テーラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。これを「小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008 (Gifu)」として完成した。さらに上記の(2)において使用し、有用性を確認した (松井、近藤)。

(4) テーラーメイド治療管理のための創薬と

してタンパク立体構造を分析して創薬に向けての研究を進めた。標的に Toll-like 受容体 (TLR) や IL-18 の細胞内情報伝達系の下流の MyD88 分子と結合する低分子で、その後の伝達系の抑制等にかかわることを明らかにした (近藤)。

(5) 以上をもとに「アレルギー (特に、気管支喘息) のテーラーメイド治療管理ガイドライン」を確立した (図 2)。

#### D. 考察

本研究から、画期的成果が幾つか得られた。

(1) アレルギーの病因・病態解析をもとにして、さらに遺伝子相互間作用と遺伝子・環境相互作用の検討も含めて新たにアレルギー (アトピー) の遺伝子学的分類が確立され、さらに個々の異常部位を系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断キットが確立でき応用できた。

(2) 画期的成果が幾つも得られ、特に既存の薬剤の適格な使用方法 (中止時期決定因子の解明を含む) が明らかにされてきたので、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療管理法の基礎が確立できた。

(3) テーラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成し、有用性が確認できた。

(4) テーラーメイド治療のための創薬がタンパク解析により可能であることが示された。

(5) 以上により「アレルギー (特に、小児気管支喘息) のテーラーメイド治療管理ガイドライン」が確立できた。

(6) 近い将来、適確な診断・治療法の確立により医療効果が上昇し、患者の治癒軽快率の向上、QOL の向上、医療費の節減にもとづいて社会問題の解決が図れる。

#### E. 結論

アレルギー専門医はもちろんのこと一般医家、実地医家において十分実用可能で社会貢献できる「アレルギー (特に、気管支喘息) のテーラーメイド治療管理ガイドライン」が確立できた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

分担研究報告書 参照

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

分担研究報告書 参照



図 2

表 2 薬理作用機序の薬剤反応性

(3) 遺伝子多型変異

	DSCG			ヒスタミンH1拮抗薬			LTRA			Tn2阻害薬			チオフィリン			β2刺激薬			吸入ステロイド			
	有効	無効	無効	有効	無効	無効	有効	無効	無効	有効	無効	無効	有効	無効	無効	有効	無効	無効	有効	無効	無効	
IL13 R110Q																						
IL13 C-112T																						
IFN-γ L457P																						
LTC4S A-44C																						
TIRAP rs2660845																						
ALOX5 rs21581827/rs488620																						
CysLT1R2 rs91227/rs91227b																						
TBXAR2 rs952																						
ADRB2 R103																						
MEF G-173C																						
MBD1 rs119774																						
TBX21 rs35																						
ORHR1 rs18922824/rs292941																						
CYP1A2 G-3856A																						
CYP1A2 G-3934T																						
CYP1A2 G-2954A																						
CYP1A2 C-184A																						
CYP1A2 C-164A																						
UGT1A1 *28																						
SLOC231 R317																						
ABCC1 rs119774																						
FCGR2 rs2838407b																						

\*表の空白  
表が空白である事について、その項目での評価が不明であることを示している。  
表が空白でない項目については「有効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

6 アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドラインのまとめの利用方法について

本まとめの表は、症候群別、検査項目、遺伝子多型、薬理作用別に分けて作成されています。それ以外、薬剤などが漏れはしていません。  
表頭に記された項目に詳細な説明が存在する場合は、印刷がなされております。  
表頭が空白でない項目については「有効」ということではなく、その評価がなされていないことを示しています。

表の空白は、\*がついている項目は評価レベルが不明であることを示しています。

7 気管支喘息治療の薬剤反応性

(1) 症状・所見

	DSCG		ヒスタミンH1拮抗薬		LTRA		Tn2阻害薬		チオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
ウイルス感染で増悪														
運動誘発増悪														
受動喫煙														
アスピリン喘息														
アレルギー性鼻炎合併														
アトピー性皮膚炎合併														
乳児喘息														
老年喘息														
難治喘息														
BMI高値														
atopic cough														

\*表の空白  
表が空白である事について、その項目での評価が不明であることを示している。  
表が空白でない項目については「有効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

表 3 気管支喘息治療の薬剤反応性

(2) 検査所見

	DSCG		ヒスタミンH1拮抗薬		LTRA		Tn2阻害薬		チオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
好酸球数、好酸球数減少														
喘息中对酸球数低下														
*好酸球上 CysLT1R2低下														
IFN-γ産生量低下														
*尿中LT誘発量増加														
呼気NO 濃度														
気道過敏性亢進 *IFN-β *IL-8 *IL-6 *IL-17 *IL-22 *IL-27 *IL-35 *IL-36 *IL-37 *IL-38 *IL-39 *IL-40 *IL-41 *IL-42 *IL-43 *IL-44 *IL-45 *IL-46 *IL-47 *IL-48 *IL-49 *IL-50 *IL-51 *IL-52 *IL-53 *IL-54 *IL-55 *IL-56 *IL-57 *IL-58 *IL-59 *IL-60 *IL-61 *IL-62 *IL-63 *IL-64 *IL-65 *IL-66 *IL-67 *IL-68 *IL-69 *IL-70 *IL-71 *IL-72 *IL-73 *IL-74 *IL-75 *IL-76 *IL-77 *IL-78 *IL-79 *IL-80 *IL-81 *IL-82 *IL-83 *IL-84 *IL-85 *IL-86 *IL-87 *IL-88 *IL-89 *IL-90 *IL-91 *IL-92 *IL-93 *IL-94 *IL-95 *IL-96 *IL-97 *IL-98 *IL-99 *IL-100														
*治療前血清 MMP9/TIMP>0.2 EBC(呼気凝集液)														
末梢気道病変														

\*表の空白  
表が空白である事について、その項目での評価が不明であることを示している。  
表が空白でない項目については「有効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

## II. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：アレルギーの遺伝的要因・環境要因の質と量の評価法の確立と  
テーラーメイド治療管理ガイドラインの確立、および総括

分担研究者 近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授

### 研究要旨

アレルギー疾患は、遺伝的要因と、環境要因が相互に影響しあって発症すると考えられている。本研究の目的は、これらの要因をふまえて、アレルギー疾患のテーラーメイド治療管理ガイドラインを確立し、実用化をはかることである。アレルギー疾患の病因、病態のデータベースをもとに、既存の薬剤を選択していくことは、患者の QOL の向上のみならず、医療経済学的にも非常に重要であると思われる。さらには、このことが、今後どのような分子に注目して創薬を目指せばよいかについて貴重な情報を与えるものとする。「アレルギー（特に、気管支喘息）のテーラーメイド治療管理ガイドライン」を確立した。

### 研究協力者

加藤 善一郎 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師  
大西 秀典 岐阜大学医学部附属病院小児科 助教  
木村 豪 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

### A. 研究目的

アレルギー疾患は、遺伝的要因と、環境要因が相互に影響しあって発症すると考えられている。本研究の目的は、これらの要因をふまえて、アレルギー疾患のテーラーメイド治療管理ガイドラインを確立し、実用化をはかることである。

### B. 研究方法

(1) アレルギーの病因遺伝子群の系統的、多角的な解明に基づいて、アレルギーの系統的遺伝子診断キットをインベーターアッセイ法を用いて開発し、臨床応用した。

(2) 系統的に診断あるいは予測できる遺伝子診断の情報および発症予測データベースをもとにして、その病因・病態に合致したテーラーメイド治療法を確立するため、Th2 サイトカイン抑制薬投与前後およびロイコトリエン受容体拮抗薬投与前後等の症状改善度、QOL 調査票の記載による QOL の改善、遺伝子多型の関連について検討した。

(3) QOL 評価のための日常で作用し易い QOL 調査票簡易改訂版を作成し、臨床応用した。

(4) プロテオミクスを用いて創薬について検討した。

(5) 以上をもとに「アレルギー（特に、気管支喘息）のテーラーメイド治療管理ガイドライン」を確立した。

### （倫理面への配慮）

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会においてヒトゲノム、遺伝子解析研究の承認を得て、十分に個人情報保護などに配慮して行っている。

### C. 研究結果

(1) Th2 サイトカイン抑制薬投与により、症状の軽快が得られた症例では、IFN- $\gamma$  産生量が投与後に増加していた。遺伝子多型との検討では、LTC4S 遺伝子、IL-13 遺伝子多型が症状改善と関連していることが明らかになった。以上の結果の再現性を確かめるため、新たに全国的に Th2 サイトカイン抑制薬の効果と遺伝子多型についての検討をし、良好な結果が得られている。

(2) ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果と遺伝子多型との関連について、LTC4SA-444C 多型がリストアップされた。以上の結果の再現性を確かめるために、新たな調査を進め、良好な結果が得られている。

(3) テーラーメイド治療管理の目標である QOL の向上を評価するための評価票について、日常診療で極めて使用し易い簡易版を十分な統計的な検討を行った上で完成した。これを「小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008(Gifu)」(図 1) として完成した。さらに上記

の(1)(2)において使用し、有用であることが確認された。

表 11-3 小児気管支喘息患児と親または保護者のQOL調査票 簡易改訂版2008(Gifu)<sup>23)</sup>

氏名( ) 平成 年 月 日 性別(男、女) 記入日平成 年 月 日  
 記入者(母親、父親、祖母、祖父、その他) 記入者が患者さんと接触する1日あたりの時間( ) 時間  
 過去2週間の喘息発作(ありなし) 過去2週間のできごと(例、不登校、災害、事故など(ありなし))

この2週間はいかがでしたか? 各質問にもれなくお答えください。

問1 子供の喘息のため、受診予定日以外に病院へ行った日数は?  
 全くない  1日/2週  2日/2週  3日/2週  4日以上/2週

問2 子供が急な温度や湿度の変化(例、スーパーマーケット、デパート、電車、暖かい飲み物、冷たい飲み物)によってせきがでたことがありますか?  
 全くない  少し  ときどき  かなり  いつも

問3 子供が発作の誘因(例、人ごみにはいる、タバコの煙等)によってせきがでたことがありますか?  
 全くない  少し  ときどき  かなり  いつも

問4 子供の喘息に対して保護者の緊張感(例、気掛かり、怖さ等)はどの程度でしたか?  
 全くない  少し  まあまあ  かなり  大いに

問5 子供の喘息に対して保護者が心の負担(例、もどかしさ、いらいら、憂鬱感)を感じたときはどの位でしたか?  
 全くない  少し  ときどき  かなり  いつも

問6 子供は機嫌良く、明るく、生活を楽しんでいると思いませんか?  
 大いに  かなり  まあまあ  少し  全くない

問7 保護者は子供の急な発作または発作の原因の回避等に対し、冷静、沈着に対処できましたか?  
 大いに  かなり  まあまあ  少し  全くない

4歳未満の方は、次の問8にもお答え下さい。

問8 子供がおしゃべりが少なかったり、ぐずったり機嫌の悪かった日数は?  
 全くない  1日/2週  2日/2週  3日/2週  4日以上/2週

4歳以上の方は、次の問9-問11にもお答え下さい。

問9 戸外で友達と元気に遊ぶことの制限の程度はどの位でしたか?  
 制限されず  少し制限  中等度制限  強く制限  完全に制限

問10 子供はスポーツ活動(例、水泳、野球、サッカー、ドッジボール、マラソン)などの参加に制限された程度はどの位でしたか?  
 制限されず  少し制限  中等度制限  強く制限  完全に制限

問11 子供が学校、幼稚園を喘息のために(遅刻、早退、休んだ)日数は?  
 全くない  1日/2週  2日/2週  3日/2週  4日以上/2週

ご協力ありがとうございました。 発行 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

図 1 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008 (Gifu)

(4) テーラーメイド治療管理のための創薬としてタンパク立体構造を分析して創薬に向けての研究を進めた。標的は、Toll-like 受容体(TLR)や IL-18 の細胞内情報伝達系の下流の MyD88 分子と結合する低分子で、その後の伝達系の抑制等にかかわることを明らかにした(図2)。

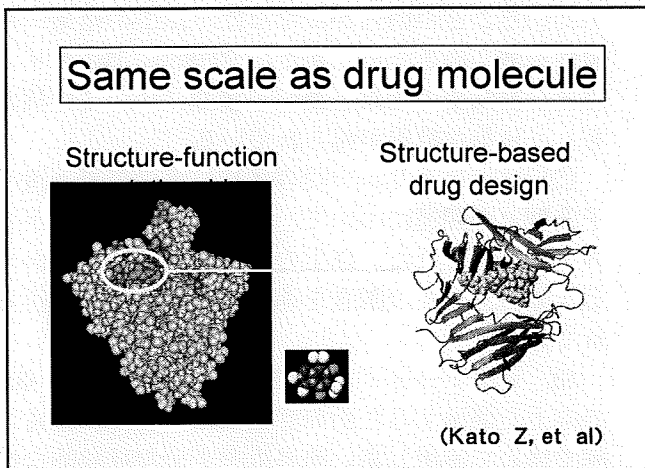


図 2

(5) 以上をもとに「アレルギー(特に、気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドライン」

を確立した(図3)。

## D. 考察

アレルギー疾患の病因、病態のデータベースをもとに、既存の薬剤を選択していくことは、患者の QOL の向上のみならず、医療経済学的にも非常に重要であると思われる。さらには、このことが、今後どのような分子に注目して創薬を目指せばよいかについて貴重な情報を与えるものと考えられる。

## E. 結論

「アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドライン」を確立した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, Kondo N : Age-Related changes of Transforming Growth Factor  $\beta 1$  in Japanese children. *Allergol Int* 58, 97 - 102 (2009).
- Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H : Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2,14-19 (2010).
- Kondo N, Nishimuta T, Nishima S, Morikawa A, Aihara Y, Akasaka T, Akazawa A, Adachi Y, Arakawa H, Ikarashi T, Ikebe T, Inoue T, Iwata T, Urisu A, Ebisawa M, Ohya Y, Okada K, Odajima H, Katsunuma T, Kameda M, Kurihara K, Kohno Y, Sakamoto T, Shimojo N, Suehiro Y, Tokuyama K, Nambu M, Hamasaki Y, Fujisawa T, Matsui T, Matsubara T, Mayumi M, Mukoyama T, Mochizuki H, Yamaguchi K, Yoshihara S : Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2008. *Pediatr Int*, in press (2009).
- Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Orii KE, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M : Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in

TLR4 signaling. Proc Natl Acad Sci U S A.106,10260-10265 (2009).

- Kato Z, Yamagishi A, Nakamura M, Kondo N: Theophylline-associated status epilepticus in an infant: pharmacokinetics and the risk of suppository use. World J Pediatr 5, 316-318 (2009)

## 2. 学会発表

- 近藤直実：特別講演1：「喘息・アレルギーのテーラーメイド医療」。呼吸器・免疫シンポジウム(第27回) (2009年11月21日, 東京)
- 森本将敬、松井永子、川本典生、櫻井里美、金子英雄、深尾敏幸、岩砂眞一、白本誠、笠原貴美子、近藤直実：「TGF-β1 と年齢・喘息発症との関連性についての検討」。日本アレルギー学会春季臨床大会 (第21回) (2009年6月4-6, 岐阜)
- 近藤直実：会長講演：「アレルギーの患者と地球に優しい医療とその開発」。日本アレルギー学会春季臨床大会 (第21回) (2009年6月5日, 岐阜)
- 近藤直実：シンポジウム2：「乳幼児アトピー性皮膚炎の悪化因子と予防」。日本小児皮膚科学会学術大会 (第33回) (2009年7月4日, 幕張)

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤應：遺伝子多型を利用した抗アレルギー薬の感受性予測方法(特許出願中)：平成17年度

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

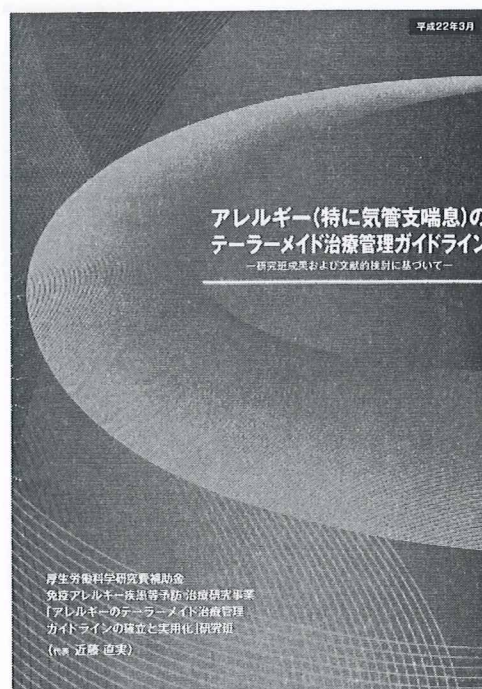


図3

## 6 アレルギー(特に気管支喘息)のテーラーメイド治療管理ガイドラインのまとめの利用方法について

※この表は、症状、検査結果、検査多型、重症の4軸に分類されています。それぞれ、薬物などが候補によって異なります。軽微に分類された場合に重症の可能性がある場合は、医師が決定いたします。上記が当てはまらない項目については無効とすることではなく、評価がなされていないことを示してあります。

検査多型は\*がついている項目は研究費いべらで施行している項目です。

## 7 気管支喘息治療の薬剤反応性

(1) 症状・所見

	DSOG			ヒスタミンH1拮抗薬			LTRA			TH2阻害薬			チオプリン			β2刺激薬			吸入ステロイド		
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効			
ウイルス感染で増悪									○											○	
運動誘発増悪	○					○											○				
変動増悪						○															
アスピリン増悪	○					○															
アレルギー性鼻炎合併						○															
アトピー性皮膚炎合併						○															
乳児喘息						○														○	
若年喘息	○		○		○																
難治喘息																	○			○	
BMI高値									○												
atopic cough						○															

\*表の見方  
丸がついている薬については、その症状での対応のEVIDがあることを示している。  
丸がついていない薬については対応がないことではなく、その評価がなされていないことを示している。

(2) 検査所見

	DSCG		ヒスタミン拮抗薬		LTRA		Th2阻害薬		チオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
好酸球数、好塩基球数減少								○						
唾液中好酸球数低下														○
*好酸球上CysLT拮抗薬低下					○									
IFN-γ産生量低下							○							
*尿中LT排泄量増加					○									
尿eNO 高値											○		○	
気道過敏性亢進					○						○		○	
*IFN-β binding site/mRNA低発現														○
*治療前血清MMP9/TIMP1>0.2														○
EBC(呼気結核菌)														○
末梢気道菌叢					○						○		○	

\*薬の研査  
 実施している薬について、その薬品での試験の結果があることを示している。  
 実施していない薬については「無効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

乳癌受動喫煙曝露の緩和効果

(3) 遺伝子多型変異

	DSCG		ヒスタミン拮抗薬		LTRA		Th2阻害薬		チオフィリン		β2刺激薬		吸入ステロイド	
	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
IL-10 R110D								○						
IL-13 C-1112T					○									
IFN-γ/IFN- L507P													○	
LTC4S A-444C					○		○							
LTA4H (rs2660845)							○							
ALOX5 (rs1581567/rs495532)					○									
CysLT1R2 (rs91227/rs912279)					○									
TRPA2R T735C					○									
ADRB2 R162												○		
MF G-173C														○
MIR1 (rs119774)					○									
TBK1 T53E														○
CRHR1 (rs187328,rs292924,rs41)														○
CYP1A2 G-3928A											○			
CYP1A2 C-3824T											○			
CYP1A2 G-2964A											○			
CYP1A2 C-164A											○			
CYP1A2 C-154A											○			
UGT1A1 *28													BE6	
SICCOP1 R312					○									
ARCC1 (rs119774)					○									
KCER2 (rs2836407)														○

\*薬の研査  
 実施している薬について、その薬品での試験の結果があることを示している。  
 実施していない薬については「無効」ということではなく、その評価がなされていないことを示している。

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書  
アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：成人喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイド薬の  
治療反応性と中止可能予知因子の解明

分担研究者 秋山一男 国立病院機構相模原病院 院長 臨床研究センター センター長

### 研究要旨

成人喘息の長期予後に関する報告は少なく、成人喘息に治癒・長期寛解があり得るかどうかについての明確な回答は得られていない。当センターではこれまでの臨床研究から、Ach 気道過敏性が正常化した成人喘息症例ではICSを中止後30ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない症例が存在することから、成人喘息においても寛解・治癒予備群が少なからず存在することを報告した。本年度の研究ではAch 気道過敏性が正常化しICSを含めた治療を中止後、6-18ヶ月の間に末梢血好酸球数低値である症例は臨床的寛解を得る可能性が高いことが明らかとなった。また成人喘息の予後に関する遺伝子の報告は少ないが昨年度の研究でAch 気道過敏性が正常化しICSを中止後30ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない寛解群と治療中止後、臨床症状の悪化を認めた非寛解群の2群についてTh1, Th2 サイトカインに関するアレルギーの系統的遺伝子の遺伝子多型(SNP)をインベーターアッセイ法で検討し、IL-12B C3757T の SNP の CC genotype が寛解群で多いこと、CC genotype は血清 IL-12 濃度低値であること、血清 IL-4/IL-12 濃度比が低値であることと関連があることが明らかとなった。本年度の研究では CC genotype は喘息初診時の血清総 IgE 値低値と関連し ( $p < 0.01$ )、寛解群では初診時血清総 IgE 値が低値 ( $p = 0.04$ ) であること、治療後 IgE 低下率 (治療後 IgE/初診時 IgE) が低値である ( $p < 0.01$ ) ことが明らかとなった。さらに LTC4s-444 の C アリルはアトピー型で有意に多く、LTC4s-444 の A/C, CC は AA と比較して有意に血清総 IgE 値が高いこと、また C アリル陽性症例はICS治療後のFEV1増加率が有意に高値であることが明らかとなった ( $p < 0.05$ )。以上の結果から成人喘息の予後を規定する因子として臨床的背景因子の他にIL-12B C3757Tの遺伝子多型が関与すること、それは血清総IgE値低値と関連すること、さらに寛解群では血清総IgE値低下することが明らかとなった。またLTC4s-444A/C SNPはICS治療反応予測因子となることが明らかとなりこれらの研究成果は将来のテラーメイド療法に応用が可能であると考えられる。

### 研究協力者

鈴木澤尚実	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
齋藤 博士	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
粒来 崇博	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
押方智也子	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
三富 弘之	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
谷口 正実	独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
松井 永子	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学
近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学

### A. 研究目的

成人喘息に治癒は存在するかあるいは少なくとも長期寛解があり得るかどうかについての明確な回答は得られていない。当センターにおけるこれまでの疫学調査では、成人喘息の一部に3年間以上無治療で無症状である臨床的寛解状態が得られる症例が存在すること(鈴木澤尚実、他。アレルギー2006, 55;115)、また吸入ステロイド(ICS)療法により臨床症状の消失とともにアセチルコリン(Ach)気道過敏性が正常域 ( $AchPC_{20} > 20000 \mu g/ml$ )まで改善した症例を対象としICS中止後の経過を追跡した結果、30ヶ月以上経過した症例では臨床症状および気道過敏性の悪化を認めない寛解・治癒予備群が存在することを報告した(図1: Tsurikisawa N, et al. J. Asthma 2008, 45;445)。成人喘息の寛解・治癒に関する遺伝子多型の報告

は少ない。昨年度の研究では Ach 気道過敏性が正常化し ICS を中止後 30 ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない寛解群と治療中止後、臨床症状の悪化を認めた非寛解群の 2 群について Th1, Th2 サイトカインに関するアレルギーの系統的遺伝子の遺伝子多型 (SNP) をインベーターアッセイ法を用いて検討し、成人喘息の長期寛解にこれらの SNP が関与するかどうかについて検討した。その結果、IL-12B C3757T の SNP は寛解群で CC genotype が多いこと、血清 IL-12 濃度は CC genotype が TT, CT genotype と比較して有意に低値であること、血清 IL-4/IL-12 濃度比は寛解群と比較して非寛解群で有意に高値であることを明らかにした。そこで本年度の研究では 1・成人喘息の寛解予測因子として IL-12B C3757T の SNP が反映する臨床的因子の検索、2・ICS 中止後の寛解予測因子としての末梢血好酸球、制御性 T 細胞の関与、3・ICS 治療反応因子としての LTC4s-444A/C の SNP の関与について検討し、将来のテーラーメイド医療への応用を試みた。

## B. 研究方法

**研究 1・対象：**当院通院中の成人喘息患者で ICS 治療後、臨床症状が消失し、かつ Ach 気道過敏性が正常化まで改善し、すべての治療薬を中止した 186 症例の中で、30 ヶ月以上臨床症状の悪化を認めない寛解群の内 69 症例と中止後臨床症状が悪化した非寛解群の内 49 症例を対象とした。中止後 0-29 ヶ月の経過観察中の症例は除外した。研究プロトコルを図 2 に示す。

**方法：**末梢血より DNA を抽出し、インベーターアッセイ法を用いてアレルギーの系統的遺伝子である IL-12B C3757T の SNP の解析を行い、SNP が反映する臨床的因子を検索した。

**研究 2・対象：**ICS 中止前症例 (N=19、FP200  $\mu$ g 以下使用中)、ICS 中止後 6-18 ヶ月間の症例 (N=31：後に寛解 (N=19)、後に悪化 (N=12))、寛解群 (N=20、30 ヶ月以上悪化なし)、非寛解群 (N=19、中止後悪化症例：再治療中) を対象とした。

**方法：**ICS 治療中止後 6-18 ヶ月間の間に末梢血を採取し、末梢血好酸球数を測定し、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 細胞数、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T 細胞数および P+I 刺激後の細胞内サイトカイン IL-5、IL-10 産生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 細胞数の頻度について、FACS 解析を行い 5 群間で比較検討した。

**研究 3・対象：**当院通院中の成人喘息患者で ICS 治療後 30 ヶ月以上の臨床症状の悪化を認めない

寛解群 (N=74) と FP800  $\mu$ g 以上を常に必要とする重症喘息群 (N=102) を対象とした。

**方法：**アレルギーの系統的遺伝子である LTC4s-444A/C の SNP をインベーターアッセイ法を用いて解析し SNP が反映する臨床的因子を検索した。

**解析：**寛解群、非寛解群の背景因子について単変量解析を行い、すべての SNP については 2 群間で SNP 別に Kruskal-Wallis test および Mann-Whitney U test を用いて解析した。

## (倫理面への配慮)

研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分なインフォームドコンセントを得た上で採血を行った。

## C. 研究結果

**研究 1・(1)** 発症年齢、性差、病型については 2 群間で有意差は認めなかった。寛解群は非寛解群と比較して初診時の末梢血好酸球数が少なく ( $p < 0.01$ )、喀痰中好酸球数が少なく ( $p < 0.05$ )、初診時 %V50、%V25 が高値であり ( $p < 0.05$ )、ICS 一日使用量が低用量、ICS 使用年数が短かった ( $p < 0.05$ )。初診時血清総 IgE 値、末梢血好酸球数%、%FEV1、Ach および Hist 気道過敏性は有意差を認めなかった。

(2) IL-12B C3757T の SNP は寛解群で CC: TT: C/T=37.7%, 23.2%, 39.1%、非寛解群で CC: TT: C/T=12.2%, 22.5%, 65.3% と寛解群で CC genotype が有意に多かった ( $p < 0.01$ ) (図 3)。

(3) 初診時血清総 IgE 値は CC genotype が TT genotype と比較して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ) (図 4)。また治療後の血清総 IgE 値、IgE 低下率は寛解群が非寛解群と比較して有意に低値であった ( $p < 0.01$ ) (図 5)。

**研究 2・(1)** 採血を行った時期は ICS 中止時を 0 ヶ月として計算した。後に寛解群:  $12.0 \pm 4.3$  ヶ月、後に悪化群:  $10.3 \pm 4.9$  ヶ月、寛解群:  $45.5 \pm 16.8$  ヶ月に採血し、非寛解群は悪化後再治療中であった。

(2) のちに悪化する群はのちに寛解する群と比較して末梢血好酸球数が有意に高値であり ( $p < 0.01$ ) (図 6)、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 細胞 (%) は有意に低値であった ( $p < 0.05$ ) (図 7)。また CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T 細胞数、IL-10 および IL-5 産生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞 (%) は差を認めなかった。

**研究 3・(1)** LTC4s-444 の C アリルはアトピー型で有意に多く (図 8)、LTC4s-444 の A/C, CC は AA と比

較して有意に血清総IgE値が高かった。

(2) Cアレル陽性症例はICS治療後のFEV1増加率が有意に高値であった( $p < 0.05$ ) (図9)。アセチルコリン気道過敏性およびヒスタミン気道過敏性改善率はSNP別に有意差は認めなかったがCアレルの改善傾向が強かった(図10)。

#### D. 考察

成人喘息の予後についての報告は少なく、寛解・治癒はありうるかどうかだけでなく、治療薬減量・中止基準についても十分には解明されていない。

これまでの当センターでの臨床研究から成人喘息においても無治療で3年間以上無症状であるいわゆる臨床的寛解症例が存在すること、またAch気道過敏性が正常化した症例においてはすべての治療薬中止後、30ヶ月間以上の観察期間において臨床症状の悪化を認めない寛解・治癒予備群が存在することが明らかとなってきた。昨年度までの臨床研究の結果から臨床的寛解群の背景因子は喘息初診時の臨床症状が軽症例(ICS一日使用量の最大量が低用量)、気道の好酸球性炎症が軽度、末梢気道病変が軽度であることが明らかになったが、本年度の研究から治療薬中止後6-18ヶ月間の末梢血好酸球数が低値であることが明らかとなった。初診時軽症、アセチルコリン気道過敏性正常化、治療中止後の好酸球数低値が臨床的寛解の予測因子となりうる可能性が明らかとなった。

成人喘息の予後に関する遺伝子の報告は少ない。昨年度の結果から成人喘息における長期寛解についてIL-12B C3757TのSNPの関与が示唆された。IL-12B C3757TのSNPはCC genotypeが寛解群で多く、CC genotypeはTT、C/T genotypeよりIL-12およびIL-4/IL-12値が低く、非寛解群では相対的にTh2にシフトしていることが明らかとなった。さらに本年度の研究ではIL-12B C3757TのSNPは初診時血清総IgE値低値と相関すること、また治療後の血清総IgE低下率と相関することが明らかとなり、成人喘息の予後を規定する因子としてIL-12B C3757TのCC genotypeが将来の喘息の寛解予測因子としてのテーラーメイドとして有用であることが示唆された。

さらにLTC4s-444のSNPのCアレルはICS治療後のFEV1改善率が有意に大きくICSの治療反応予測因子と成りうることが明らかとなった。気道過敏性改善率は症例数が少なく、統計学的有意差を

認めなかったがCアレルでより改善傾向を認めた。さらに症例を追加して検証する必要があると思われる。成人喘息ではICSが第一選択薬であるが十分な効果が予想されない場合は他の薬剤の併用を初期から考慮するなどテーラーメイド療法に応用が可能である。

#### E. 結論

成人喘息においても寛解・治癒予備群が存在する。成人喘息の寛解予測因子としてIL-12B C3757TのCC genotype、ICS中止後末梢血好酸球数低値が寛解予測因子となることが示唆された。またLTC4s-444/C SNPはICS治療反応予測因子となることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 釣木澤尚実. 気管支喘息、成人期への移行. 小児科臨床ピクシス、年代別アレルギー疾患への対応. 5: 180-183(2009).
2. 釣木澤尚実、秋山一男. 喘息重症度と段階的薬物療法(長期管理)-成人. インフォームドコンセントのための図説シリーズ-喘息改訂3版-. 34-45(2009).
3. 釣木澤尚実、秋山一男. 重症喘息の病態生理. アレルギー免疫. 16: 1514-1522(2009).

##### 2. 学会発表

1. 釣木澤尚実、秋山一男、松井永子、近藤直実、他. 成人喘息の長期寛解に対するIL-12B C3757Tの遺伝子多型とIgE産生能の検討. 日本アレルギー学会秋季学術大会(第59回)(2009年10月, 秋田)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

図1・ICS治療後Ach気道過敏性正常化し、ICSを中止した成人喘息患者（FP換算200mcg以下の使用症例）の予後-30ヶ月以上の臨床経過では悪化症例を認めず、臨床的に長期寛解症例が存在することが示された。

Kaplan-Meier (法)

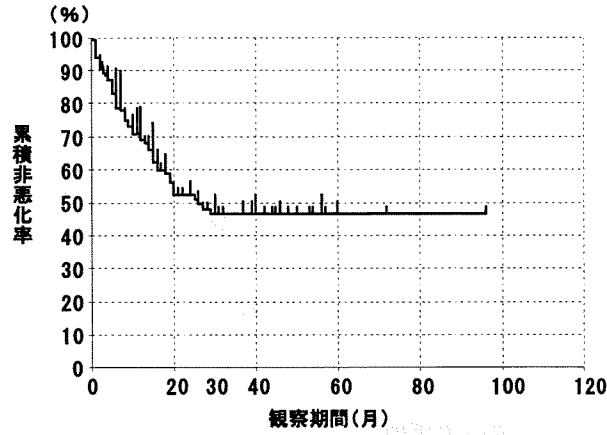


図2・研究7<sup>o</sup>プロトコル

ICSを使用しAchPC<sub>20</sub>>20000mcg/mlまで改善した成人喘息患者418症例

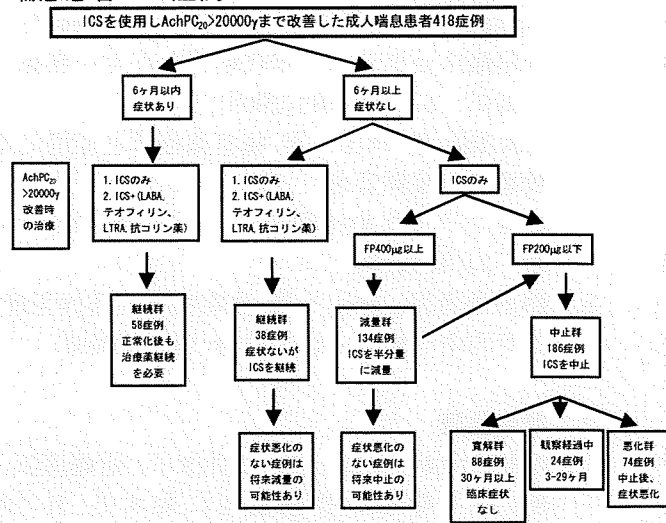


図3・IL-12B C3757T polymorphisms

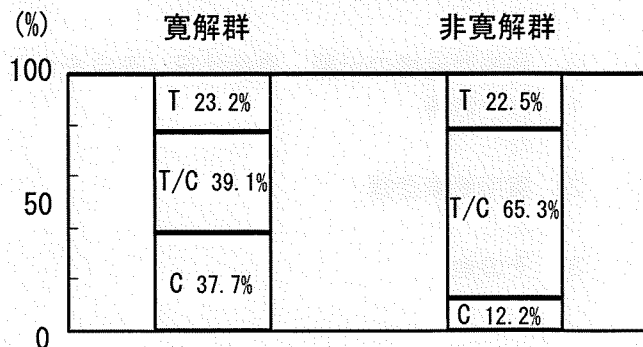


図4・IL-12B C3757T SNP別の初診時血清IgE値

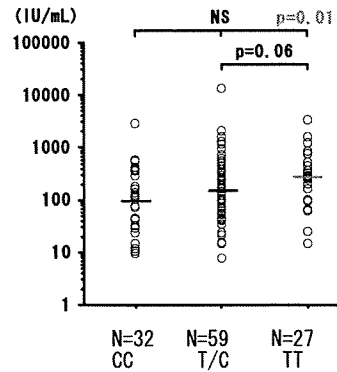


図5・治療後の血清IgE低下率（治療後血清総IgE値/初診時血清総IgE値）

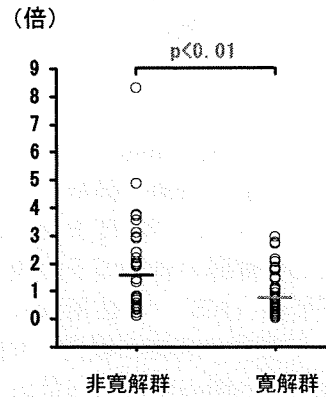


図6・ICS中止前、中止後の末梢血好酸球数

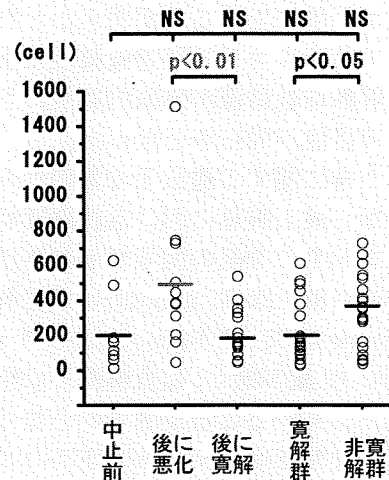


図7・ICS中止前、中止後のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞 (%)

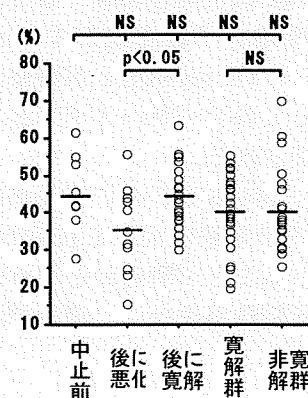




図8・病型と LTC4s-444 の SNP の差異  
p=0.0152

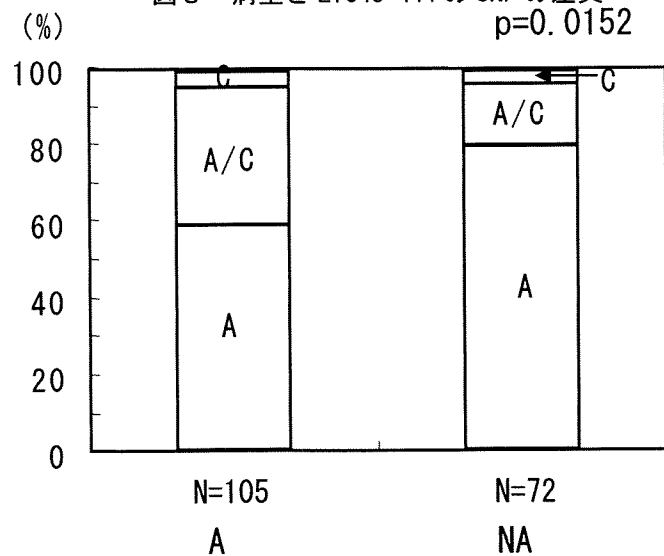


図9・LTC4s-444のSNP別のICSの治療効果  
 $\Delta FEV1 = (\text{治療後FEV1} - \text{初診時FEV1}) / \text{初診時FEV1} * 100$

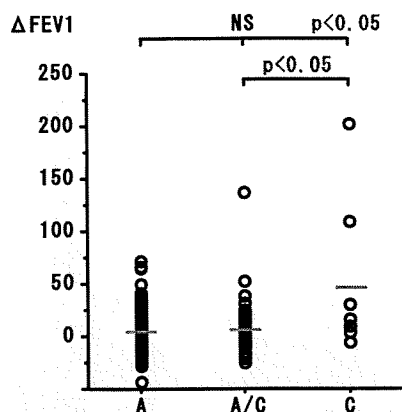
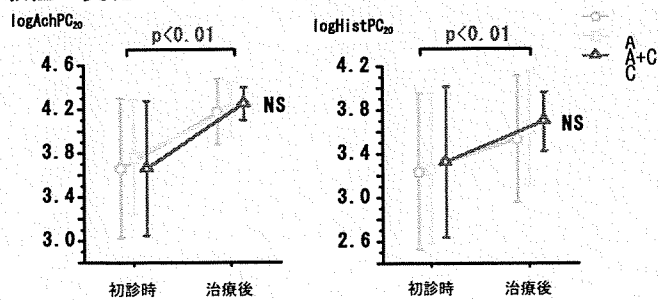


図10・LTC4s-444のSNP別のICSの治療効果—気道過敏性の変化—



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

分担研究報告書

アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化

分担課題名：吸入ステロイド反応性予測因子としての遺伝子多型の検討

分担研究者 大田 健 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学 教授

研究要旨

**A. 研究目的** 気管支喘息ではアレルギー性気道炎症が病態の中心にあるが、抗炎症薬である吸入ステロイド薬（ICS）の治療反応性を予測する指標は完全には確立していない。ICSに対する治療抵抗性症例も存在し、そのような症例では、高用量ICSによる過剰治療が問題となりうる。昨年度は、ICS反応性予測因子として臨床背景を検討し、反応群においては、気道可逆性、血清IgE値、末梢血好酸球比率が有意に高いことを報告した。今回は同一母集団で、種々の遺伝子多型とICS反応性との関連を検討した。

**B. 方法** 国立病院機構相模原病院に通院中の気管支喘息患者で、未治療初診時およびICS単独治療中の呼吸機能検査が施行されており、初診時の1秒率が85%未満である70例を対象とした。1秒量が5%以上改善した群をResponder群（R群：n=30）、改善が5%未満の群をNon-responder群（NR群：n=40）として2群に分類し、遺伝子多型との関連を検討した。解析した遺伝子多型は、海外でICS反応性との関連が報告されているCRHR1およびTBX21に加えて、これまで本研究班で重症度や発症との関連が検討されてきた、IFN- $\gamma$ R1, IL-4Ra, IL-12, IL-13, IL-12Rb, TGF $\beta$ 1, LTC4S, ALOX, CYP1A2, MIFを含め、21種の遺伝子多型を検討した。

**C. 結果** 海外で報告されているCRHR1およびTBX21については、ICS反応性との有意な相関は認められなかった。一方、IFN- $\gamma$ R1 L467P多型では反応性との有意な関連を認め、ホモ+ヘテロ群では、野生型に比して有意に治療後/治療前のFEV1比が高く（野生型 vs ホモ+ヘテロ= 108.8 vs 140.2%）、変異を有する場合、ICS反応性良好であることが示唆された。臨床背景では、有意差には至らなかったが、ホモ+ヘテロ群では、血清IgE値が高く（512 vs 796 IU/ml）、1秒率が低い（72.7 vs 67.9%）傾向が認められた。

**D. 考察** IFN- $\gamma$ R1 L467P多型は、健常人では検出されず、アレルギー疾患患者のみで検出されることが本研究班の近藤らによって既に報告されており、さらに多型を有する患者では血清IgE値が高値であるとされている。今回の検討でも、多型を有するホモ+ヘテロ群では、IgE値が高値傾向を示した。昨年度の検討では、ICS反応性良好群で有意に血清IgE値が高く（良好群 vs 不良群 = 550.4 vs 497.1 IU/ml）、その背景にはIFN- $\gamma$ R1 L467P多型が関与している可能性が示唆された。

**E. 結論** IFN- $\gamma$ R1 L467P多型を有する場合、ICS反応性良好である可能性が示唆された。前年度の臨床的検討で得られた、気道可逆性、血清IgE値、末梢血好酸球比率の結果と合わせ、複数のICS反応性予測因子を抽出することができた。

研究協力者

長瀬 洋之 帝京大学医学部内科学講座  
釣木澤尚実 独立行政法人国立病院機構相模原病院  
臨床研究センター  
松井 永子 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学  
近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学  
秋山 一男 独立行政法人国立病院機構相模原病院

の中心にあり、抗炎症薬である吸入ステロイド薬（ICS）は、多くの症例に有効である。しかしながら、ICSに対する治療抵抗性症例も存在し、高用量ICSによる過剰治療が、副作用や医療経済的側面から問題となりうるが、治療反応性予測因子は完全には確立していない。

本分担研究は、ICS反応性予測因子を確立することを目的とし、2008年度は臨床背景を検討し、ICS反応性良好群においては、気道可逆性、血清IgE値、末梢血好酸球比率が有意に高いことを報告した。

A. 研究目的

気管支喘息ではアレルギー性気道炎症が病態

本年度は同一母集団で、遺伝子多型 (SNP) と ICS 反応性との関連を検討した。

## B. 研究方法

国立病院機構相模原病院に通院中の気管支喘息患者で、未治療初診時および ICS 単独治療中の呼吸機能検査が施行されており、初診時の 1 秒率が 85%未満である 70 例を対象とした。フォローアップ期間は 5 年以内とし、治療前後の呼吸機能検査で、1 秒量が 5%以上改善した群を Responder 群 (R 群: n=30)、改善が 5%未満の群を Non-responder 群 (NR 群: n=40) として 2 群に分類し、SNP との関連を検討した。

ターゲットとして検討した遺伝子多型は、当研究班 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化」) で、過去に気管支喘息診断等で検討されてきた遺伝子多型に加えて、海外で ICS 反応性との関連が報告されている SNP について検討した。

## C. 研究結果

まず、海外の報告で、ICS の治療反応性との関連が示されている corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) 多型について検討した。rs1876828, rs242939 については、本検討では全例野生型であったが、rs242941 については、20%がヘテロ (G/T)、1.4%がホモ (T/T) の遺伝子型であった。既報では、T/T のホモで 1 秒量の改善率が有意に良好であることが報告されているが、今回の検討では T/T は 1 例で認めただけであった。また、遺伝子型別 (表 1A)、allele 頻度別 (表 1B) に、ICS 反応良好群 (R)、不良群 (NR) で分類したが、群間に有意差は認めなかった。また、非野生型 (G/T+T/T) と野生型 (G/G) の ICS 使用前後での 1 秒量の比を検討したが、やはり有意差を認めなかった ( $p=0.11$ , 図 1)。

表 1. CRHR1: rs242941 と ICS 反応性

### A. 遺伝子型と ICS 反応性 ( $p=0.22$ )

	G/G	G/T	T/T
R	25 (83%)	4 (13%)	1 (3%)
NR	30 (75%)	10 (25%)	0 (0%)

### B. Allele 頻度と ICS 反応性 ( $p=0.65$ )

	G	T
R	54 (90%)	6 (10%)
NR	70 (87.5%)	10 (12.5%)

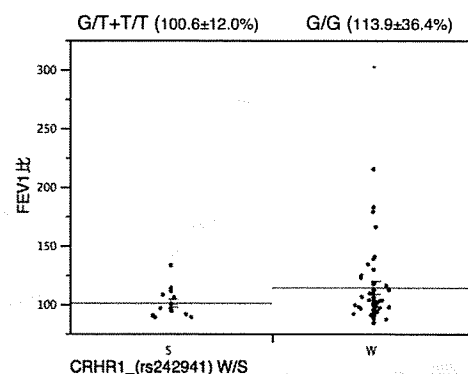


図 1. CRHR1: rs242941 と 1 秒量変化

また、T-box expressed in T cells (TBX) 21 は Th1 分化へ重要な役割を果たす遺伝子であり、海外では ICS による気道過敏性改善度との関連が報告されている。今回 rs2240017 について検討したが、遺伝子型別 (表 2A)、allele 頻度別 (表 2B) に、ICS 反応性で分類したが、やはり群間に有意差は認めず、ICS 治療前後での、1 秒量比や気道過敏性試験におけるメサコリン閾値濃度比にも群間で有意差を認めなかった (図 2)。

表 2. TBX21: rs2240017 と ICS 反応性

### A. 遺伝子型と ICS 反応性 ( $p=0.76$ )

	G/G	G/C	C/C
R	23 (76.7%)	6 (20%)	1 (3.3%)
NR	28 (70%)	11 (27.5%)	1 (2.5%)

### B. Allele 頻度と ICS 反応性 ( $p=0.63$ )

	G	C
R	52 (86.7%)	8 (13.3%)
NR	67 (83.8%)	13 (16.3%)

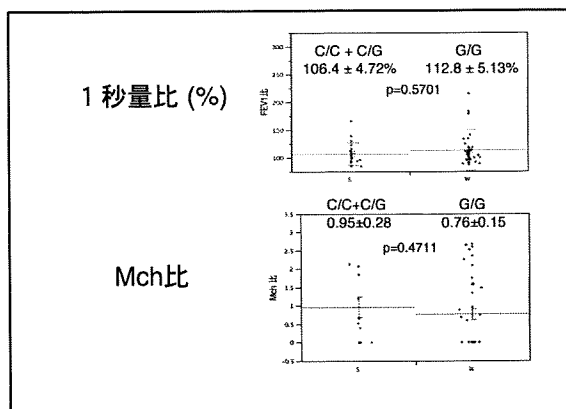


図 2. TBX21: rs2240017 と 1 秒量  
および気道過敏性閾値の変化

さらに、当研究班で、過去に気管支喘息診断や重症度との関連が検討されてきた SNP について検討した。LTC4S E4K, IL-12Rb1 R361W, IL-12Rb2 (H720R, A604V, R313G)は全例野生型で、ALOX E254K, IL-12 C16078T は SNP 頻度が 5%以下であった。

その他の SNP についての解析結果を表 3 に示す。今回検討した SNP の中で、IFN- $\gamma$ R1 L467P が ICS 反応性との有意な関連を認めた。ホモ+ヘテロ (Non-wild) 群では、野生 (Wild) 型に比して有意に治療後/治療前の 1 秒量比が高く (図 3: Non-wild vs Wild = 108.8 vs 140.2%)、変異を有する場合、ICS 反応性良好であることが示唆された。

IFN- $\gamma$ R1 L467P SNP を有する場合の臨床背景については、有意差には至らなかったが、Non-wild 群では、Wild 群に比して、血清 IgE 値が高く、1 秒率が低い傾向が認められた (表 4)。

表 3. SNP と ICS 反応性

		Wild	Hetero	Homo	<i>p</i>
IFN- $\gamma$ R1 L467PA/G	R	25	5	0	0.0083
	NR	36	0	1	
LTC4S -444 A/C	R	27	2	1	0.1084
	NR	26	9	2	
MIF -173 G/C	R	22	8	0	0.1406
	NR	23	11	3	
CRHR1 rs242941 G/T	R	25	4	1	0.216
	NR	30	10	0	
IL-13 R110Q G/A	R	17	8	5	0.3394
	NR	14	15	6	
IL-12 3757 T/C	R	10	12	7	0.4507
	NR	7	18	9	
IL-12Rb1 365 T/C	R	9	16	5	0.7116
	NR	8	23	6	
TBX21 rs2240017G/C	R	23	6	1	0.7595
	NR	28	11	1	
IL-4Ra V50I G/A	R	10	16	3	0.8838
	NR	11	19	5	
TGF- $\beta$ 1 -509 C/T	R	6	16	8	0.9014
	NR	9	19	9	
CYP1A2 5521 A/G	R	15	14	1	0.9852
	NR	19	17	1	

*p* 値は  $\chi^2$  検定による。

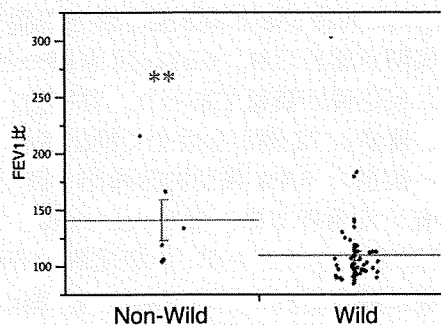


図 3. IFN $\gamma$ R1 L467P と 1 秒量変化