

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

アレルギー特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプに関する研究

研究分担者 檜澤伸之 筑波大学大学院医学医療系呼吸器内科 教授

研究要旨

小児，成人ともに TSLP 遺伝子多型が喘息と関連することが報告されている．今回、アレルギー特異的 IgE 抗体の反応の多寡に基づいて喘息を Dust mite dominant, Multiple pollen, Cedar dominant および Low reactivity の 4 つのフェノタイプに分類し、TSLP 遺伝子及び喫煙との関連について検討した．非喘息健常者を対照として検討したところ、喫煙歴を有する Low reactivity タイプの喘息は、TSLP 遺伝子との有意な関連を認めた．TSLP は喫煙によってその産生が誘導されるが、喫煙によって生じる気道傷害や炎症を増強し、アトピーとは関連が弱い喘息のフェノタイプに重要な役割を果たしている可能性が考えられた

A．研究目的

吸入抗原感作は喘息病態の重要な要素の一つである．我々はこれまでに外来刺激に対する自然免疫センサーであり、向アレルギー性の作用を有する thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の遺伝子多型が喘息発症と関連すること、さらには喫煙の影響を受けながら、吸入アレルギーに対する感作パターンと関連することを報告した．本研究では、吸入アレルギーに対する感作パターンに基づいた喘息のフェノタイプ分類（アトピー分類）を行い、その臨床的特徴を明らかにすること、さらに各フェノタイプと TSLP 遺伝子との関連を喫煙の有無によって層別化し検討することを目的とした．

B．研究方法

茨城県および上土幌町在住の成人喘息患者 (N=294)、非喘息健常者 (N=1571) を対象に問診、血清総 IgE、multiple antigen simultaneous test (MAST)-26® および呼吸機能測定を行い、茨城地区 (N=1651)、上土幌地区 (N=214) でそれぞれクラスター解析によるアトピー分類を行った．今回は特に喘息患者に着目し、Dust Mite dominant (A, n=82)、Multiple Pollen (B, n=14)、Cedar dominant (C, n=44)、Low reactivity (D, n=154) の 4 群の喘息フェノタイプの臨床的特徴を検討した．

既に喘息との関連が報告されている TSLP 遺伝子における機能的 single nucleotide polymorphism (SNP) である rs2289276 及び rs3860933 と、それぞれの喘息フェノタイプとの関連を、非喘息健常成人を対照とした多項ロジスティック解析により検討した．
(倫理面への配慮)

本研究はヒトの遺伝子解析を主要課題として実施された．資料の提供者、その家族と血縁者、その他関係者の人権及び利益保護のために、三省合同で作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、説明書と同意書を作成した．筑波大学及び北海道大学の「医の倫理委員会」に審査を申請し、承認された．

C．研究結果

喘息 A 群はダニに強く感作され (lumicount 中央値 99.9)、年齢中央値が 41 歳と若年で血清 log IgE 値が 2.62 ± 0.55 IU/ml と高く、陽性吸入抗原数は 5.05 ± 2.43 と比較的多く認められた．アレルギー性鼻炎の罹患率は 50.6% であった．喘息 B 群は、オオアワガエリに強く感作され (lumicount 中央値 80.2)、上土幌地区ではヨモギなどの屋外草木抗原にも幅広く感作され、陽性抗原数は 6.36 ± 2.92 と最も多く認められた．アレルギー性鼻炎の合併も 78.6% と多かった．喘息

C 群はスギ花粉のみに強く感作された群で (lumicount 中央値 63.6), アレルギー性鼻炎を高率 (81.8%) に合併しているが, 陽性吸入抗原数は 2.72 ± 2.76 と喘息 B 群より少ない。また男性の割合が 36.4% と少ない。喘息 D 群は年齢中央値が 57 歳と最も高く, 陽性吸入抗原数は 0.96 ± 1.39 と少ない。また血清 log IgE 値が 1.90 ± 0.59 IU/ml と低値で, アレルギー性鼻炎の罹患率も 25.3% と低かった。呼吸機能に関しては, %FEV1 値は, 喘息 A 群と C 群, 喘息 A 群と D 群との比較で, いずれも喘息 A 群が有意に低値であった (それぞれ, $P=0.0417$, $P=0.0007$)。遺伝的な検討では, 非喫煙者ではいずれの喘息フェノタイプも, rs2289276, rs3806933 との関連は認められなかった。一方, 喫煙者では低 IgE 反応で特徴づけられる喘息 D 群において, rs2289276 では OR 2.11 [95%CI 1.36-3.30; $P=0.001$], rs3806933 では OR 2.11 [1.34-3.33; $P=0.001$] といずれの SNP においても TSLP 高発現と関連する対立遺伝子が有意に高頻度で認められた。

D . 考察

喘息患者を対象とし, IgE 反応性の違い (MAST-26 の lumicount 値および血清総 IgE 値) によって喘息を対象としたアトピー分類を行い, 年齢, 性別, 喫煙状況, アレルギー性鼻炎の有無, 抗原感作数, 血清総 IgE 値, 呼吸機能についてのデータを比較し, アレルゲン感作パターンに基づいた特徴的な 4 つの喘息フェノタイプの存在を明らかにした。また, 喫煙者において TSLP 遺伝子と IgE 反応性が最も弱い喘息 D 群との間に統計学的に有意な関連が認められた。本研究の結果は, 少なくとも IgE 反応性の弱い成人喘息においては, 喫煙による気道からの TSLP 産生誘導がその発症のリスクにつながっている可能性が示唆された。

E . 結論

アトピー分類によって臨床的に特徴的な 4 つの喘息フェノタイプが同定された。アレルゲン感作の関与が少ない成人喘息の発症には, 喫煙を介した TSLP の発現亢進が重要な役割

を果たしている可能性がある。

G . 研究発表

1.論文発表

- 1)飯島弘晃、山田英恵、谷田貝洋平、金子美子、内藤隆志、坂本透、増子裕典、広田朝光、玉利真由美、今野哲、西村正治、檜澤伸之. アレルゲン特異的 IgE 反応性から分類した喘息フェノタイプ Thymic stromal lymphopoietin(TSLP) 遺伝子と喫煙の役割 . アレルギー . 2014; 63(1): 33-44
- 2)Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Shijubo N, Huang SK, Hizawa N, Nishimura M. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(5): 376-381
- 3)Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacogenomics.* 2013; 14(10): 1215- 1225
- 4)Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. *Allergol Int.* 2013; 62(1):123-130
- 5)Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. Asthma phenotypes in Japanese adults - their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. *Allergol Int.* 2013; 62(1): 113-121

- 6)Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Yoh K, Yageta Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Takahashi S, Hizawa N. Transcription factors GATA-3 and ROR α are important for determining the phenotype of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol.* 2013; 190(3):1056-1065
- 7)Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013; 68(1):92-100
- 8)Morishima Y, Ano S, Ishii Y, Ohtsuka S, Matsuyama M, Kawaguchi M, Hizawa N. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:609395
- 9)Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 65-78
- 10)Teramoto S, Hida N, Ishikawa H, Hizawa N. Inverse U shape of the trachea during an asthma attack. *Intern Med.* 2013; 52(19):2289-2290
- 11)Ano S, Morishima Y, Ishii Y, Kawaguchi M, Matsuno Y, Hizawa N. Defecation-related asthma. *Intern Med.* 2013; 52(6):685-687
- 12)Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One.* 2013; 8(12): e80941
- 13)Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A. Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One.* 2013; 8(10): e76160
- 14)檜澤伸之. [気管支喘息:診断と治療の進歩] 病因と病態 喘息関連遺伝子. *日本内科学会雑誌.* 2013. 102(6): 1365-1369

2.学会発表

- 1)檜澤伸之. 遺伝的要因から見た喘息と COPD の分子病態. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸
- 2)檜澤伸之. 気管支喘息の多様性 .成人喘息病態の多様性. 第 52 回日本呼吸器学会総会 2012.4. 神戸
- 3)檜澤伸之, 阿野哲士, 森島祐子. ステロイドの作用機序と治療抵抗性のメカニズム. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5. 大阪
- 4)檜澤伸之.アレルギー疾患の遺伝子解析 その臨床的意義を考える . 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.10. 大阪

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