

学位論文題名

若年健常成人における気道過敏性に対する  
 $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子多型の影響に関する検討

学位論文内容の要旨

背景

気道過敏性とは、種々の刺激によって気道が極めて容易にかつ強く狭窄することをいう。気道過敏性は喘息の重要な特徴であり、その測定は喘息を診断する場合や喘息の長期管理の達成度を評価する場合に有用である。気道過敏性の程度は複数の遺伝因子や環境因子によって影響を受けることが知られ、これまでに血清総 IgE 高値、ダニなどに対する特異的 IgE 抗体の存在、室内塵ダニ抗原への曝露レベルの増加、女性であること、喫煙などが気道過敏性亢進と関連することが報告されている。一方、Postma らは、気道過敏性に影響を与える遺伝子が、染色体 5q31-q33 上に存在することを報告している。同遺伝子座には  $\beta 2$  アドレナリン受容体 ( $\beta 2$ -AR) 遺伝子が存在する。 $\beta 2$ -AR 遺伝子は、気道のトーンスを調節することにより気道過敏性に影響を与えている可能性がある。特に 16 番目と 27 番目のアミノ酸置換は、 $\beta 2$  作動薬によって惹起される受容体のダウンレギュレーションやその発現量に変化をもたらし、喘息の発症や喘息患者の気道過敏性の程度に関与していることが示されている。

無症状の非喘息発症者における気道過敏性の亢進は、喘息発症の危険因子と考えられるが、健常者の気道過敏性を規定する因子は未だ十分には解明されておらず、なかでも  $\beta 2$ -AR 遺伝子多型の影響があるかどうかを調査した報告は、これまでにほとんどない。今回我々は本研究において以下の 2 点について検討した。

研究 1：日本人において若年成人無症候者の気道過敏性は典型的喘息患者と比べ、どのように分布するのか。それら両群の分布を基にすると何れの境界値が気道過敏性亢進の有無を判定するのに最も妥当か。

研究 2：若年成人無症候者の気道過敏性を規定する主な要因は何か。特に  $\beta 2$ -AR 遺伝子多型が無症候健常者の気道過敏性にどのような影響を与えているのか。

対象

研究 1 では、若年成人無症候健常者 141 人、喘息患者 105 人を対象とした。研究

2では、研究1で検討した無症候健常者で、遺伝子検査の同意が得られた120人を対象とした。

## 方法

全例に血液検査（末梢血好酸球数、血清総IgE値、ダニを含む14種の吸入抗原に対する特異的IgE抗体）及びスパイロメトリーを実施した。さらに91人のベッドから塵埃を収集しダニ抗原濃度を測定した。気道過敏性はアストグラフ法で測定し、その指標には $\log(D_{min})$ を用いた。 $\beta 2$ -AR遺伝子多型は、Arg16→GlyとGln27→Gluについて対立遺伝子特異的PCRにて同定した。

研究2ではステップワイズ線形回帰モデルを用いて、 $\log(D_{min})$ を推定するのに有用な因子を2つのモデルを用いて検討した。モデル1では、年齢、性別、アレルギー性鼻炎の有無、喘息家族歴の有無、喫煙歴、BMI、1秒率、末梢血好酸球数、血清総IgE値、14種の吸入抗原に対する特異的IgE抗体の有無、寝具内のダニ抗原濃度、Arg16の有無、Gln27の有無をそれぞれ独立変数として91人について検討した。モデル2では、上記の項目から寝具内のダニ抗原濃度を除いた変数を用いて120人について検討した。

## 結果

### 研究1

喘息群の95%は $D_{min}$ 7単位未満に入り、無症候群の95%は $D_{min}$ 0.9単位以上に入った。喘息群の $D_{min}$  (0.001~28.70単位)と無症候群の $D_{min}$  (0.28~190単位)は広い範囲にわたって重なりが認められた。

### 研究2

モデル1ではArg16が存在すること、末梢血好酸球が少ないこと、喫煙歴があること、年齢が若いことが、モデル2ではArg16が存在すること、喫煙歴があること、BMIが低値であることが、それぞれ $\log(D_{min})$ 値の上昇（すなわち気道過敏性低下）と関連した。

一方、アレルギー性鼻炎の有無、喘息家族歴の有無、1秒率、血清総IgE値、14種の主要吸入系抗原に対する特異的IgE抗体の有無、寝具内のダニ抗原濃度、さらには対立遺伝子Gln27の有無は気道過敏性と関連しなかった。

## 考察

研究1の結果からは、喘息患者のほとんどは気道過敏性が亢進していると仮定すると無症候者の半数近くで気道過敏性が亢進していると考えられた。アストグラフ法では $D_{min}$ が7単位以上であれば喘息の可能性は低く、0.9単位未満であれば喘息の可能性が高いと考えられる。

研究2の結果からは、喘息患者と同様に無症候者においても、気道反応性の変化に $\beta 2$ -AR遺伝子多型が関与していると考えられた。ダウンレギュレーションに抵抗性

を示す Arg16 型 $\beta$ 2-AR に比べ、Gly16 型 $\beta$ 2-AR は内因性カテコラミンなどの影響によって気道の $\beta$ 2-AR 密度が減少するため、より少ない刺激で気道収縮が始まってしまう可能性が考えられた。

#### 結語

本研究 1, 2 において、臨床的には喘息を発症していない健常人においても気道過敏性が亢進した人が少なからず存在することが判明した。さらに喘息患者と同様に健常人においても $\beta$ 2-AR 遺伝子多型が気道過敏性の多寡に遺伝的な影響を与えていることが示された。我々の研究結果の意義をより明確にするためには、今回検討した健常対象者の追跡調査などを含め、より大規模で長期的な検討が必要である。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治  
副 査 教 授 三 輪 聡 一  
副 査 教 授 筒 井 裕 之  
副 査 教 授 有 賀 正

## 学位論文題名

### 若年健常成人における気道過敏性に対する $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子多型の影響に関する検討

発表者は、上記学位論文内容について、

研究1：喘息患者と若年健常成人におけるアストグラフ法による気道過敏性の検討

研究2：若年健常成人における気道過敏性に対する $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子多型の影響に関する検討のそれぞれについて、スライドを用いて発表した。

研究1では若年健常成人141人と喘息患者105人を、研究2では若年健常成人120人を対象として検討を行った。

研究1, 2において、対象者に血液検査、スパイロメトリー、気道過敏性検査（アストグラフ法）を行った。アストグラフ法では、呼吸抵抗上昇開始点までのメサコリンの累積投与量（minimum dose：Dmin）を気道過敏性の指標とした。さらに研究2では、寝具内のダニ抗原濃度の測定を行い、2箇所 $\beta 2$ -AR遺伝子多型（Arg16→Gly、Gln27→Glu）の遺伝子型を対立遺伝子特異的PCR法にて同定した。

統計学的解析として、研究2ではステップワイス線形回帰モデルを用いて、log(Dmin)に影響を与えている因子を2つのモデルを用いて検討した。モデル1では、91人の若年健常人を対象に年齢、性別、アレルギー性鼻炎の有無、喘息家族歴の有無、喫煙歴、BMI、1秒率、末梢血好酸球数、血清総IgE値、14種の吸入抗原に対する特異的IgE抗体の有無、寝具内のダニ抗原濃度、Arg16の有無、Glu27の有無をそれぞれ独立変数として検討した。モデル2では、120人の若年健常人を対象に上記の項目から寝具内のダニ抗原濃度を除いた変数を用いて検討した。

研究1では、喘息群と健常群との間にアストグラフ法で測定した気道過敏性の分布に重なりが認められたということ、さらにアストグラフ法で、Dminが7単位以上であれば喘息の可能性は低く、0.9単位未満であれば喘息の可能性が高いということを示した。

研究2では、 $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子多型（Arg16→Gly）が健常者の気道過敏性の多寡に影響を与えていること、特に対立遺伝子Arg16をもつ健常者に比べ、対立遺伝子Gly16のホモ接合体をもつ健常者は気道過敏性が亢進していたことを示した。

発表後、筒井教授より1) 研究2での統計学的解析方法について、2) 喫煙と気道過敏性の関係について、3) 遺伝子多型Gln27→Gluと気道過敏性との関係について、4)  $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子多型（Arg16→Gly）と喘息発症について、の質問があった。

三輪教授からは、1)  $\beta 2$  アドレナリン受容体に着目した根拠について、2) 気道収縮と内因性アドレナリンの関係について、3)  $\beta 2$  アドレナリン受容体刺激薬を使用した解析を行ったかどうか、4) 喘息患者の気道過敏性はそもそも何が原因となって発生しているのか、について質問があった。

有賀教授からは、1) アストグラフ法の再現性について、2) 気道過敏性検査における気道収縮後の気管支拡張薬の反応性の意義について、3) アトピー素因と気道過敏性の関係について、4) 運動誘発による気道過敏性検査について、5) 遺伝子多型の臨床応用について、の質問があった。

西村教授からは、健常者における遺伝子多型と気道過敏性と喘息発症の関係についての質問があった。

発表者はこれらの質問に対し自験データと文献を引用して概ね適切な回答を行った。

この論文は、健常人における気道過敏性の分布や、その規定因子に新たな知見を加えたものとして高く評価され、今後、気管支喘息の病態のさらなる解明にもつながることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども合わせて、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。