

学位論文題名

日本人アトピー性皮膚炎及び喘息患者における
フィラグリン遺伝子変異に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

フィラグリンは表皮顆粒層に豊富に存在するケラトヒアリン顆粒の主要構成成分であるプロフィラグリンを前駆タンパクとする。フィラグリンは皮膚バリア機能の維持と保湿に必要なタンパク質である。日本人アトピー性皮膚炎(AE)の約27%が1つ以上のフィラグリン遺伝子(*FLG*)変異を保有していることが解っており、*FLG*変異は日本人AEの発症にも深く関わっていることが報告されている。近年、ヨーロッパ人の喘息患者における*FLG*変異検索(R501X, 2282del4)では、喘息患者、特にアトピー性皮膚炎を合併した喘息患者において*FLG*変異が有意に関連していることが解り、喘息発症と*FLG*変異との関係が示唆されている。今回の研究の目的は、日本人において日本人固有の*FLG*変異が喘息発症に関連があるか否かについて検討することである。

【方法】

- ①アトピー性皮膚炎172人、喘息137人、健常コントロール134人において、日本人固有の8つの*FLG*変異(R501X, 3321delA, S1695X, Q1701X, S2554X, S2889X, S3296X, K4022X)を検索し、AE全体群、AE(喘息合併)群、AE(喘息非合併)群、喘息全体群、喘息(AE合併)群、喘息(AE非合併)群に分けて検討した。
- ②アトピー性皮膚炎患者及び喘息患者において、血清非特異的IgE値を測定した。

【結果】

*FLG*変異保有率

①アトピー性皮膚炎患者群

AE全体群172人中46人(26.74%)、AE(喘息合併)群73人中20人(27.40%)、AE(喘息非合併)群99人中26人(26.26%)に*FLG*変異を認めた。

AE全体群; $\chi^2p = 1.189 \times 10^{-7}$, Odds ratio (95%CI)=9.416 (3.625-24.450)

AE(喘息合併)群; $\chi^2p = 1.909 \times 10^{-6}$, Odds ratio (95%CI)=9.737 (3.473-27.322)

AE(喘息非合併)群; $\chi^2p = 7.189 \times 10^{-7}$, Odds ratio (95%CI)=9.191 (3.383-24.938)

統計学的に、上記3群ともにコントロールと比較して*FLG*変異保有率に有意な相関を示した。

②喘息患者群

喘息全体群137人中11人(8.03%)、喘息(AE合併)群18人中4人(22.22%)、喘息(AE非合併)群119人中7人(5.88%)に*FLG*変異を認めた。

喘息全体群; $\chi^2p = 0.1968$, Odds ratio (95%CI)= 2.2523(0.7609-6.6667)

喘息 (AE 合併) 群 ; $\chi^2 p = 0.0122$, Odds ratio (95%CI) = 7.3692 (1.7715-30.6748)

喘息 (AE 合併) 群 ; $\chi^2 p = 0.5563$, Odds ratio (95%CI) = 1.6124 (0.4979-5.2219)

統計学的に、コントロールと比較して喘息全体群、喘息 (AE 非合併) 群は *FLG* 変異保有率に有意な相関を示さなかったが、喘息 (AE 合併) 群において有意な相関を示した。

血清 IgE 値についての検討

AE 全体群: 中央値 2373.9 (IU/ml), 25-75 percentiles 536.3-7487.5

AE(喘息合併)群: 中央値 3141.9 (IU/ml), 25-75 percentiles 1276.0-9753.0

AE(喘息非合併)群: 中央値 1743.5 (IU/ml), 25-75 percentiles 406.6-5106.55

喘息全体群: 中央値 156.0 (IU/ml), 25-75 percentiles 71.05-441.45

喘息(AE 合併)群: 中央値 273.5 (IU/ml), 25-75 percentiles 126.45-687.4

喘息 (AE 非合併) 群: 中央値 151.6 (IU/ml), 25-75 percentiles 68.325-438.5

【考察】

FLG 変異と喘息

①アトピー性皮膚炎コホート

喘息の有無にかかわらず、アトピー性皮膚炎全体群、喘息を合併したアトピー性皮膚炎群、喘息を合併しないアトピー性皮膚炎群の 3 群ともにコントロールと比較して *FLG* 変異保有率は有意に高かった。この結果は欧米からの報告とほぼ同様の結果であった。

②喘息コホート

アトピー性皮膚炎合併喘息患者群においてはコントロールと比較して *FLG* 変異保有率は有意に高かったが、喘息全体群及びアトピー性皮膚炎を合併しない喘息患者群においては有意差を認めなかった。喘息全体群において *FLG* 変異保有率に有意差を認めない点がヨーロッパの既報告との相異点であった。今回の結果から、喘息とフィラグリン遺伝子変異に関して、アトピー性皮膚炎を合併する喘息に関しては、*FLG* 変異が有意に関係していることが解った。アトピー性皮膚炎に合併する喘息の発症機序の仮説としては、*FLG* 変異により皮膚のバリア機能が障害され、アレルゲンが表皮に侵入し、表皮に存在するランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞がアレルゲンを捕捉し Th2 免疫反応を惹起することにより、アレルギー性鼻炎や喘息などのアレルギー疾患を発症させるとされている。今回の結果は、この仮説と矛盾しない結果と考えられた。

IgE 値について

喘息を合併したアトピー性皮膚炎患者の IgE 中央値は 3141.9 であり、喘息患者全体群においては 156 であり、喘息を合併したアトピー性皮膚炎が著明に高値であることがわかった。このことから、外因性アレルギー感作がアトピー型喘息の発症に重要であることが示唆された。

【結論】

日本人喘息患者における日本人固有の *FLG* 変異検索において *FLG* 変異がアトピー性皮膚炎を合併した気管支喘息の重要な発症因子であることが示された。*FLG* 遺伝子変異による皮膚バリア機能障害の結果、アレルゲンによる経皮感作が促進され、アレルギー性鼻炎や喘息などのアレルギー疾患を発症させるアトピックマーチの仮説を裏付ける結果と考えた。アトピー性皮膚炎患者において、アレルゲンの経皮感作を予防するために、早期からの保湿剤によるスキンケアにより続発する喘息の発症を予防する可能性があると考えた。

学位論文審査の要旨

| | | | |
|----|-----|----|----|
| 主査 | 教授 | 有賀 | 正 |
| 副査 | 教授 | 清水 | 宏 |
| 副査 | 教授 | 山本 | 有平 |
| 副査 | 教授 | 守内 | 哲也 |
| 副査 | 准教授 | 篠原 | 信雄 |

学位論文題名

日本人アトピー性皮膚炎及び喘息患者における フィラグリン遺伝子変異に関する研究

審査会では、申請者より「日本人アトピー性皮膚炎及び喘息患者におけるフィラグリン遺伝子変異に関する研究」について発表された。近年欧米より喘息とフィラグリン遺伝子(*FLG*)変異との関連が報告されており、日本人アトピー性皮膚炎と喘息患者における日本人固有の *FLG* 変異検索結果が示された。アトピー性皮膚炎コホートにおいては、喘息の有無にかかわらず、アトピー性皮膚炎全体群、喘息合併アトピー性皮膚炎群、喘息非合併アトピー性皮膚炎群の3群ともにコントロールと比較して *FLG* 変異保有率は有意に高く、この結果は欧米からの報告とほぼ同様の結果であった事が示された。喘息コホートにおいては、アトピー性皮膚炎合併喘息患者群においてはコントロールと比較して *FLG* 変異保有率は有意に高いが、喘息全体群及びアトピー性皮膚炎非合併喘息患者群においては有意差を認めなかった。喘息全体群において *FLG* 変異保有率に有意差を認めない点がヨーロッパの既報告との相異点であった。今回の結果から、喘息と *FLG* 変異に関して、アトピー性皮膚炎合併喘息、喘息合併アトピー性皮膚炎に関しては、*FLG* 変異が有意に関係していることが解った。アトピー性皮膚炎に合併する喘息の発症機序の仮説としては、*FLG* 変異により皮膚のバリア機能が障害され、アレルゲンが表皮に侵入し、表皮に存在するランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞がアレルゲンを捕捉し Th2 免疫反応を惹起することにより、喘息などのアレルギー疾患を発症させるとされている。今回の結果は、この仮説と矛盾しない結果と考えられた事が示された。*FLG* 変異を保有するアトピー性皮膚炎患者において、アレルゲンの経皮感作を予防するために、早期からの保湿剤によるスキンケアにより続発する喘息の発症を予防できる可能性がある事を報告した。血清 IgE 値については、喘息合併アトピー性皮膚炎患者の IgE 中央値は 3141.9 であり、喘息患者全体群においては 156 であり、喘息合併アトピー性皮膚炎が著明に高値であることから、外因性アレルギー感作がアトピー型喘息の発症に重要である可能性について示された。

審査では、*FLG*変異が人種間で異なっているが、人種間のでアトピー性皮膚炎重症度の差、変異の部位による重症度の差について質問があり、申請者からは、人種間でのアトピー性皮膚炎の重症度について検討している報告がない事、現在までに *FLG* 変異の genotype/phenotype correlation の報告がないとの回答が得られた。今回、日本人に報告されている8つの *FLG* 変異に関してのみ検討しているが、その他の新規の変異を見逃している可能性はないか、との質問があり、申請者からは、日本人尋常性魚鱗鮮患者及びアトピー性皮膚炎患者において、*FLG*の全長シーケンスを行い変異検索をしてきたが、現在のところ、8つの変異のみが報告されており、その他の新規の変異は認められていないとの回答が得られた。また、*FLG*変異は喘息との直接的な関連はないのではないかと指摘があり、申請者からは、フィラグリンは皮膚、口腔粘膜、鼻粘膜には発現しているが、気道上皮には発現しないことが解っており、喘息コホートにおいても、アトピー性皮膚炎合併喘息患者においてのみコントロールと比較して *FLG*変異保有率に有意差があったことから、*FLG*変異により皮膚のバリア機能が障害され、アレルゲンが表皮から侵入し Th2 免疫反応が惹起されることにより喘息の続発が誘発される可能性があり、*FLG*遺伝子変異は喘息発症の直接的な関与は否定的な結果であったとの回答が得られた。また、本研究は成人喘息患者を対象にしているが、小児喘息を対象に行った場合は、*FLG*変異の保有率が高い結果となったのではないかと指摘があり、申請者からは、今回の喘息コホートは平均年齢が 58.2 歳と高く、非アトピー型喘息が多く含まれていた可能性が考えられる事、ヨーロッパから喘息全体群において *FLG* 変異の保有率が有意に高い報告は小児喘息での検討であった事から、今後、日本人小児喘息患者での検討をすることによりアトピー型喘息における *FLG* 変異との関連性の検討を考えているとの回答を得た。アトピー性皮膚炎コホートにおいて、皮膚炎の重症度において患者群を分け、*FLG* 変異保有率の検討は行っていないかとの質問があり、申請者からは、今回は皮膚炎の重症度によって患者群を分けた検討は行っていないとの回答を得た。また、喘息のアレルゲンは主にダニであるが、アトピー性皮膚炎のアレルゲンとの違いはないのかとの質問があり、申請者からは、アトピー性皮膚炎のアレルゲンも主にダニやハウスダストが多く、喘息とほぼ同様のアレルゲンであるとの回答が得られた。

この論文は、アトピー性皮膚炎合併喘息と *FLG* 変異のメカニズムを解明する重要な手掛かりを提起した点で高く評価され、今後の予防治療への応用、開発が期待される。

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併せ申請者が博士（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。