

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590834

研究課題名（和文） 炎症性閉塞性肺疾患発症に関わる危険因子の解明－前向きコホートによる包括的研究－

研究課題名（英文） Risk factors for inflammatory obstructive pulmonary diseases: a prospective cohort study.

研究代表者

坂本 透 (SAKAMOTO TOHRU)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50282356

研究成果の概要（和文）：喘息と COPD の発症には外因および内因性因子の相互作用が関係している。本研究では気流閉塞が *TSLP* 遺伝子多型と関連し、経年的 1 秒量減少が *Nrf2* 遺伝子多型に関連していることを明らかにした。また、COPD 新規発症者は研究参加時の 1 秒率が有意に低下していた。さらに喘息新規発症者は研究参加時の経年的 1 秒量減少が有意に大きく、中高年で発症する喘息は喫煙やアトピーとは独立して、発症前から 1 秒量の急速な減少が存在することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Inflammatory obstructive pulmonary diseases such as asthma and COPD are heterogeneous diseases modified by interaction between environmental and intrinsic host factors. This study demonstrated that airflow obstruction is associated with single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *TSLP* gene, and that annual decline of FEV₁ is associated with that of the *Nrf2* gene. It has been revealed that the persons with the new onset of COPD have significantly lower FEV₁/FVC than the normal controls at the time point of the study entry. Furthermore, the persons with the new onset of asthma have significantly larger annual decline of FEV₁ than the normal controls at the study entry, suggesting that adult-onset asthma patients have rapid decline of FEV₁ even before affection of the disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：呼吸器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：喘息、慢性閉塞性肺疾患、遺伝子多型、前向き研究

1. 研究開始当初の背景

COPD と気管支喘息の発症には、種々の外因性因子と内因性因子の相互作用が関係している。これらの因子には共通しているものも多い。外因性因子としては、喫煙、アレルゲン、粉塵暴露、呼吸器感染症、栄養状態などがあり、内因性因子としては複数の遺伝子変異、気道過敏性、アトピー素因、肥満、性別、年齢などがあげられる。これらの危険因子が炎症性閉塞性疾患発症に対してどのように関与しているかについては未だ十分には解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は健診受診者を対象とし、COPD と喘息の発症について、外因性因子と内因性因子の関与を“前向きコホート研究”により包括的に解析することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象者のリクルートおよび諸検査

人間ドック受診者から研究参加者を募り、性別、年齢、体重、喫煙歴、既往歴、総 IgE 値、抗原特異的 IgE、肺機能検査などのデータを取得する。さらに全血よりゲノム DNA を抽出し、約 60 万個の一塩基多型についてゲノムワイドタイピングを行う。

前向き

(2) “健常者コホート”の追跡調査

研究参加時点において呼吸器疾患の罹患がない健常者を抽出し、これを“健常者前向きコホート”とする。この“健常者前向きコホート”に対して毎年アンケート調査を行い、COPD と喘息の新規発症を確認する。

(3) “健常者前向きコホート”のデータ解析
初年度に得られたゲノムワイドの遺伝子多型、喫煙指数、総 IgE 値、アトピー素因、経年的 1 秒量減少、%1 秒量、BMI、性別、年齢などの内因性および外因性危険因子が、COPD と喘息の新規発症に与える影響について“健常者前向きコホート”の追跡調査により解析する。

4. 研究成果

(1) 研究開始時の“健常者前向きコホート”の横断的解析

1505 名の健診受診者から、COPD、喘息、陳旧性肺結核、気管支拡張症、間質性肺炎などの呼吸器疾患罹患が明らかになった 113 名を除外した。さらに肺機能検査にて 1 秒率が 70%未満であった 23 名を除外した。残った 1369 名を“健常者前向きコホート”とした。

まず始めに、この“健常者前向きコホート”を%1 秒量 \geq 80%群 (1152 名) と%1 秒量 $<$ 80%群 (217 名) に分けて解析した。その結

果、%1 秒量 $<$ 80%群は%1 秒量 \geq 80%群と比べ、有意に喫煙者と喫煙量が多く、さらに経年的 1 秒量減少も有意に大きかった。次に%1 秒量 \geq 80%群内での解析では、喫煙者の方が非喫煙者に比べ経年的 1 秒量減少は大きかった。一方、%1 秒量 $<$ 80%群内においては、経年的 1 秒量減少は喫煙の有無に関係しなかった。以上より、健常人においても 1 秒量の低下を早期に検出することの重要性が示された。

次にコホート全体の解析では、外因に対するセンサー分子である *TSLP* 遺伝子プロモーター内の 2 個の機能的一塩基多型が、%1 秒量と 1 秒率に関連していることが示された。我々はこれら 2 個の一遺伝子多型が喘息発症と関連していることを既に発表している。さらに、酸化ストレスに対する防御系調節分子である *Nrf2* の一塩基多型 **rs6726395** についての解析では、この遺伝子多型が、喫煙者においては経年的 1 秒量減少に関連していることが明らかになった。一方、非喫煙者においてはこの遺伝子多型と経年的 1 秒量減少との間には関連は認められなかった。したがって、1 秒量の減少は外因性因子である喫煙と内因性因子である遺伝的要因が相互に関連していることが明らかになった。

(2) “健常者前向きコホート”の縦断的解析
3 年が経過した時点において、脱落症例を除いた 1318 名の“健常者前向きコホート”から、喘息新規発症者が 27 名、COPD 新規発症者が 9 名確認された。正常者群、喘息新規発症群、COPD 新規発症群について、研究参加時の種々の因子に対して統計解析を行った。その結果、1 秒率は正常者群 83.3%に対して COPD 新規発症群では 79.0%と有意に低下していた。一方、経年的 1 秒量減少は、正常者群が 24.0 ml/年に対して喘息新規発症群では 49.8 ml/年と有意に増加していた。COPD 新規発症群でも経年的 1 秒量減少は 42.2 ml/年と大きい傾向にあった。すなわち、中高年において新規に発症する成人喘息では、喫煙やアトピーとは独立して、発症前から 1 秒量の急速な減少が存在することが明らかになった。

今後、さらに 10 年間までの“前向き調査”を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

(1) 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. doi: 10.2147. 査読有
- (2) 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):123-30. doi: 10.2332. 査読有
- (3) 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):113-21. doi: 10.2332. 査読有
- (4) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44(11):1222-6. doi: 10.1038. 査読有
- (5) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Hizawa N. The opposite effect of the CCL5 gene on asthma and baseline FEV(1) in nonasthmatic healthy adults. *Allergol Int.* 2012;61(1):177-8. doi: 10.2332. 査読有
- (6) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C Motif Chemokine 22 (CCL22) Are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One.* 2011;6(11):e26987. doi: 10.1371. 査読有
- (7) 坂本透、檜澤伸之. COPD 疾患感受性遺伝子. *日本臨床.* 2011;69(10):1758-62. 査読無
- (8) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet.* 2011;7(7):e1002170. doi: 10.1371. 査読有
- (9) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet.* 2011;43(9):893-6. doi: 10.1038. 査読有
- (10) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med Genet.* 2011;12:97. doi: 10.1186. 査読有
- (11) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:181-9. doi: 10.2147. 査読有
- (12) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(6):787-93.

doi: 10.1165. 査読有

[学会発表] (計 26 件)

- (1) 坂本透、喫煙が呼吸器系の形態と機能に及ぼす影響、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム 9、2013 年 4 月 19 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (2) 谷田貝洋平 (代表)、坂本透、他 6 名、気管支喘息患者 phenotype と ADRB2 遺伝子多型の検討、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会ミニシンポジウム 92、2013 年 4 月 19 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (3) 金子美子 (代表)、坂本透、他 8 名、健康成人の総 IgE 値、一秒量における MUC5B 遺伝子の役割、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会、2013 年 4 月 19 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (4) 山田英恵 (代表)、坂本透、他 9 名、日本人における閉塞性換気障害に影響を与える遺伝因子、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会、2013 年 4 月 19 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (5) 飯島弘晃 (代表)、坂本透、他 4 名、吸入抗原特異的 IgE 抗体-MAST26、MAST33 と ImmunoCAR の比較、第 62 回日本アレルギー学会秋期学術大会、2012 年 11 月 29 日、大阪国際会議場 (大阪府)
- (6) 谷田貝洋平 (代表)、坂本透、他 14 名、日本人血清総 IgE 値のケノムワイド関連解析、第 62 回日本アレルギー学会秋期学術大会、2012 年 11 月 29 日、大阪国際会議場 (大阪府)
- (7) 金子美子 (代表)、坂本透、他 4 名、喘息と COPD における Common pathway の探索、第 62 回日本アレルギー学会秋期学術大会、2012 年 11 月 29 日、大阪国際会議場 (大阪府)
- (8) 山田英恵 (代表)、坂本透、他 7 名、気管支喘息におけるアトピー分類と呼吸機能の解析、第 62 回日本アレルギー学会秋期学術大会、2012 年 11 月 29 日、大阪国際会議場 (大阪府)
- (9) Masuko H. (代表)、Sakamoto T. 他 9 名、Genetic polymorphisms associated with total IgE levels in the Japanese population: A replication analysis by genome-wide association study. American Thoracic Society 2012 International Conference、2012 年 5 月 18 日、Moscone Center (San Francisco, USA)
- (10) Knaneko Y. (代表)、Sakamoto T. 他 5 名、The search for common pathways for asthma and COPD. American Thoracic Society 2012 International Conference、2012 年 5 月 18 日、Moscone Center (San Francisco, USA)
- (11) Iijima H. (代表)、Sakamoto T. 他 8 名、Influences of smoking on the association between thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotypes and IgE responses to inhaled allergens. Thoracic Society 2012 International Conference、2012 年 5 月 18 日、Moscone Center (San Francisco, USA)
- (12) 金子美子 (代表)、坂本透、他 6 名、cluster 分析を用いた成人気管支喘息患者表現型の検討、第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 (神戸)、2012 年 4 月 20 日、神戸国際会議場 (兵庫県)
- (13) 谷田貝洋平 (代表)、坂本透、他 8 名、日本人における血清総 IgE 値に影響を与える遺伝因子—網羅的遺伝子解析による追試—、第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 (神戸)、2012 年 4 月 20 日、神戸国際会議場 (兵庫県)
- (14) 坂本透、23 価肺炎球菌ワクチンの特徴とその役割～COPD 患者に対する臨床効果エビデンスとガイドライン～、第 12 回日本医療マネジメント学会茨城県支部学術集会ランチョンセミナー4、2011 年 11 月 26 日、つくば国際会議場 (茨城県)
- (15) 坂本透、COPD 症例に対する 23 価肺炎球菌ワクチン接種の重要性、第 22 回茨城県薬剤師学術大会ランチョンセミナー、2011 年 11 月 20 日、つくば国際会議場 (茨城県)
- (16) 増子裕典 (代表)、坂本透、他 7 名、健康者における 1 秒量の経年変化と Nrf2 遺伝子多型の検討、第 23 回日本アレルギー学会秋期臨床大会、2011 年 11 月 10 日、グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)
- (17) 金子美子 (代表)、坂本透、他 5 名、CCL5-28C>G 遺伝子多型が健康成人一秒量に与える影響、第 23 回日本アレルギー学会秋期臨床大会、2011 年 11 月 10 日、グランドプリンスホテル新高輪 (東京都)
- (18) Kaneko Y. (代表)、Sakamoto T. 他 6 名、Genotypes at CCL5 And TF promoter polymorphisms influence the phenotypic differences in adult asthma. 107th American Thoracic Society International Conference、2011 年 5 月 13 日、Plaza Building (Denver, USA)
- (19) Iijima H. (代表)、Sakamoto T. 他 8 名、Cluster analyses of IgE responsiveness identified environmental risk factors for asthma. 107th American Thoracic Society International Conference、2011 年 5 月 13 日、Plaza Building (Denver, USA)
- (20) Masuko H. (代表)、Sakamoto T. 他 6 名、A nrf2 polymorphism was associated with annual FEV1 decline in the

Japanese population. 107th American Thoracic Society International Conference, 2011年5月13日、Plaza Building (Denver, USA)

- (21) 増子裕典 (代表)、坂本透、他 6 名、健康者における 1 秒量の経年変化と Nrf2 遺伝子多型の検討、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、2011 年 4 月 14 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (22) 金子美子 (代表)、坂本透、他 4 名、健康者一秒率における CCL5-28G 対立遺伝子の意義について、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、2011 年 4 月 14 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (23) 増子裕典 (代表)、坂本透、他 6 名、健康成人の呼吸機能における TSLP 遺伝子多型の検討、第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2010 年 11 月 25 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (24) 飯島弘晃 (代表)、坂本透、他 6 名、血清総 IgE 値、吸入抗原特異的 IgE 抗体 (MAST) を用いた感作パターンの解析、第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2010 年 11 月 25 日、東京国際フォーラム (東京都)
- (25) Masuko H. (代表)、坂本透、他 13 名、Decreased pre-bronchodilator FEV1 as a potential risk factor for COPD. 106th International Conference of American Thoracic Society, 2010 年 5 月 14 日、The Convention Center (New Orleans, USA)
- (26) 増子裕典 (代表)、坂本透、他 4 名、1 秒率正常者における % 1 秒量の意義について、2010 年 4 月 23 日、京都国際会議場 (京都府)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 透 (SAKAMOTO TOHRU)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：50282356

(2) 研究分担者

檜澤 伸之 (HIZAWA NOBUYUKI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：00301896

野口 恵美子 (NOGUCHI EMIKO)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：40344882

(3) 連携研究者

玉利 真由美 (TAMARI MAYUMI)
独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学
研究センター・チームリーダー
研究者番号：00217184