

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007－2008
 課題番号：19590876
 研究課題名（和文）喘息と慢性閉塞性肺疾患との共通病態の解明
 —分子病態に基づく新たな分類を目指して—
 研究課題名（英文）Common pathogenesis of asthma and COPD
 —Search for a novel classification based on molecular pathogenesis—
 研究代表者
 檜澤 伸之（HIZAWA NOBUYUKI）
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
 研究者番号 00301896

研究成果の概要：

肺はウイルス感染や喫煙、アレルゲン吸入などによって常に損傷と修復を繰り返している。本研究では肺においてこれらの外因に対する反応性を規定する複数の宿主因子が、気管支喘息と COPD との両者の病態に共通して関連していることを示した。将来的には、分子病態に基づいた慢性炎症性肺疾患の新たな分類、さらにはこれらの共通病態を標的とした新たな治療や予防の開発が期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

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、COPD、オランダ仮説、CCL5、IL-17F、末梢気道病変組織因子、組織傷害

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息と COPD は一般にその病因、病態、臨床像は異なるが、実際の臨床の場では両者の徴候がオーバーラップした患者の鑑別は必ずしも容易ではない。さらに喘息と COPD とはいずれも種々の外来因子（アレルゲン、喫煙、ウイルスなど）に肺組織が過剰に反応する病態、すなわち気道組織の傷害に対する感受性が亢進し、気道リモデリングが起り易いという共通病態に立脚した症候群であり、両疾患は単に表現型の違いを見ているに過ぎないとの考え方もある（オランダ仮説）。

2. 研究の目的

種々の外来因子（アレルゲン、喫煙、ウイルスなど）に対する気道の反応性を制御する複数の遺伝子情報を用いて、喘息患者約 400 名、COPD 患者約 300 名、これらの疾患を有さない健常対照者約 500 名（合計約 1200 名）を用いた患者対照研究を行い、それぞれの遺伝子の慢性炎症性肺疾患における役割を検討する。

3. 研究の方法

本研究では検討する遺伝子として CCL5、IL-17F さらには組織因子（TF）の 3 つの分子を選んだ。それぞれの遺伝子に存在する機能的な多型（SNP）を用いて患者対象研究を行った。

4. 研究成果

我々の過去の検討では、CCL5 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型（SNP）において、対立遺伝子-28G が 40 歳以上に発症した高齢発症喘息の危険因子になっていた。そこで

250 名の COPD 患者において対立遺伝子

-28G がもたらす影響を検討したところ、対立遺伝子と肺気腫病変との間に強い逆相関が認められ、遺伝的に規定された CCL5 過剰産生が喘息と COPD とに共通した末梢気道病変の形成に影響することが推測された。

IL-17F 蛋白の 161 番アミノ酸に存在するヒスチジン[H]からアルギニン[R]への変異において、R 型変異には喘息発症に抑制的な影響があることを報告した。この R 型 IL-17F は、特にアトピー体質を有する群において喘息と COPD との両者を含んだ慢性炎症性肺疾患の発症にも抑制的な影響を示した。

組織因子（Tissue factor ; TF）は気道上皮細胞、肺胞上皮細胞やマクロファージなど、肺において幅広くその発現が認められ、炎症や酸化ストレスなどによって気道組織に傷害やストレスが加わることで、さらにその発現が亢進する。気管支喘息や COPD の肺局所においても、TF による凝固活性が亢進していることが知られている。TF 遺伝子のプロモーター領域には TF の転写活性の多寡に影響を与える一塩基変異が存在する（-603A>G）。これまでに対立遺伝子-603G は-603A に比べ TF 遺伝子の転写活性が亢進すること、血清中 TF 高値と関連すること、さらには心筋梗塞や静脈血栓症の発症リスクを上昇させることが報告されている。本研究ではこの対立遺伝子-603G が喘息や COPD の発症や病態にどのような影響を与えているのかを遺伝疫学的に検討した。まず 437 名の喘息患者と 389 名の健常人を用いた患者対象研究において、喘息発症と有意な関連を認めた ($p<0.05$)。

引き続き、独立したサンプル（745名の健康人、343名の喘息患者）において同様の検討を試みたところ、全く同様の傾向が認められ、すべてのサンプルの検討から特に20歳以上で発症してくる喘息と-603Gとの間に強い遺伝的関連が認められた（ $p < 0.01$ ）。一方300名のCOPD患者を用いた検討では、対立遺伝子-603Gのホモ接合体では、より強い肺気腫病変が認められた。これらの検討からTF遺伝子は気管支喘息とCOPDとの両者に有意な遺伝的な影響を与えている可能性が示唆された。

喘息やCOPDは、気道過敏性や気腫病変の程度、気流制限の可逆性の程度、好酸球浸潤の有無、アトピーの有無など、それぞれの病態が両者でオーバーラップした幅広い表現型を有する症候群である。現在のように両疾患を完全に独立した疾患概念として扱い、それぞれの疾患ガイドラインに従って画一的な診断、治療を行うことは、患者にとって必ずしも好ましいことではない。本研究によって両疾患に共通した複数の遺伝因子が解明され、両疾患に共通した複数の病態が明らかになれば、慢性炎症性肺疾患の病態理解が深まるとともに、将来的には喘息やCOPDといった診断名にこだわらず、両疾患の病態にオーバーラップする個々の病態を正確に把握した上で、個々の病態に即したより柔軟な診断（表現型の同定）と、それぞれの病態に対するより適切で個別的な治療を行うことが可能になる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計11件）

① Konno S, Takahashi D, Hizawa N, Hattori T, Takahashi A, Isada A, Maeda Y, Huang SK, and Nishimura M. Genetic Impacts of a Butyrophilin-like 2 (BTNL-2) Gene Variation on Specific IgE Responsiveness to *Dermatophagoides farinae* (Der f) in Japanese. *Allergol int* 58:29-35, 2009 査読有

② Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Huang SK, Homma T, Matsukura S, Adachi M, Hizawa N. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 296(5):L804-10, 2009 査読有

③ Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Hasegawa M, Nagai K, Ito Y, Betsuyaku T, Konno S, Nishimura M; the Hokkaido COPD Cohort Study Group Functional SNPs of the CCL5 gene and non-emphysematous phenotype in patients with COPD. *Eur Respir J* 32(2):372-8, 2008 査読有

④ Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi H, Ohba M, Sueki H, Kokubu F, Hizawa N, Adachi M, Huang SK, Iijima M. Functional Characterization of IL-17F as a Selective Neutrophil Attractant in Psoriasis *J Invest Dermatol*. 2008 129(3):650-6, 査読有

⑤ Nagai K, Betsuyaku T, Konno S, Ito Y, Nasuhara Y, Hizawa N, Kondo T, Nishimura M. Diversity of protein carbonylation in allergic airway inflammation. *Free Radic Res*. 42(11-12):921-9, 2008 査読有

⑥清水健一、檜澤伸之、牧田比呂仁、今野 哲、南須原康行、別役智子、西村正治 慢性閉塞性肺疾患と中高年発症喫煙者喘息における血清総IgE値、末梢血好酸球数およびアトピー素因の比較。日本医師会雑誌 第137巻・第2号 326-331 2008年5月1日発行、査読有

⑦伊佐田朗、檜澤伸之、清水健一、清水薫子、高橋 歩、服部健史、前田由起子、高橋大輔、今野 哲、西村正治 $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子 (Arg16Gly) 多型が気管支喘息患者の $\beta 2$ 刺激薬長期連用に与える影響。アレルギー 57(6), 713-721, 2008 査読有

⑧清水薫子、今野 哲、清水健一、伊佐田朗、高橋 歩、服部健史、前田由起子、高橋大輔、高橋 清、中川武正、谷口正実、秋山一男、赤澤 晃、檜澤伸之、西村正治 北海道上士幌町における成人喘息、アレルギー性鼻炎有病率—特に喫煙及び肥満との関連について—アレルギー, 57 (7): 835-842, 2008 査読有

⑨福居嘉信、檜澤伸之、高橋大輔、前田由起子、小林基子、南須原康行、西村正治 呼吸器内科医による成人喘息診断の実態—アンケート調査の結果— 日呼吸会誌, 46(8): 601-607, 2008 査読有

⑩福居嘉信、檜澤伸之、高橋大輔、前田由起子、小林基子、南須原康行、西村正治 喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の有効性とその背景の検討—アンケート調査の結果— 日呼吸会誌, 46(12): 972-980, 2008 査読有

⑪ Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M,

Nishimura M. $\beta 2$ -Adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. Chest 132(5):1485-92, 2007 査読有

[学会発表] (計6件)

①第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月28日(東京) 特別シンポジウム 5 アレルギー疾患に関連する遺伝子の解明 SS5-1. 疾患感受性遺伝子から見た喘息の病態—組織傷害の重要性— 檜澤伸之

②第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月28日(東京) ワークショップ 5 基礎: 遺伝子の解析方法をめぐって W5-2. 機能的遺伝子多型を用いた患者対照研究—その臨床的意義と問題点— 檜澤伸之

③第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月28日(東京) イブニングシンポジウム 6 気管支喘息において目指す治療ゴールとは?—成人喘息治療と小児喘息治療の理想と現実—EVS6-2. 成人喘息の理想的なコントロールを考える 檜澤伸之

④第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月27日(東京) ミニシンポジウム 4 遺伝子 MS4-7. 喘息発症におけるTissue factor遺伝子-603A/G多型の影響 伊佐田朗, 檜澤伸之, 今野 哲, 広田朝光, 原田通成, 玉利真由美, 西村正治

⑤第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008年11月28日(東京) ミニシンポジウム 9 基礎—サイトカイン/ケモカイン MS9-4. IL-17Fの気道リモデリングへの関与 川口未央, 國分二三男, 佐藤将之, 本間哲也, 松倉

聡, 藤田純一, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立 満, 檜澤伸之

⑥2008年6月13日(東京)

第20回日本アレルギー学会春季臨床大会
シンポジウム9「アレルギー疾患の遺伝子と分子生物学」
遺伝子解析からみた喘息の多様性
檜澤 伸之

6. 研究組織

(1)研究代表者

檜澤 伸之 (HIZAWA NOBUYUKI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号 00301896

(2)研究分担者

西村 正治 (NISHIMURA MASAHARU)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 00208224

今野 哲 (KONNO SATOSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号 20399835

(3)連携研究者

なし