

氏 名 (本 籍) 山 本 尚 子 (岡山県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 4 5 2 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 5 年 9 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Heterogeneity of interleukin 5 genetic background in atopic dermatitis patients:  
significant difference between those with blood eosinophilia and normal eosinophil  
levels.

(アトピー性皮膚炎患者におけるインターロイキン5の遺伝的背景の不均一性。末梢  
血好酸球高値群と正常値群の比較。)

審 査 委 員 主 査 教 授 竹 内 義 博

副 査 教 授 藤 山 佳 秀

副 査 教 授 小 笠 原 一 誠

## 論文内容要旨

※整理番号	454	(ふりがな) 氏名	(やまもとなおこ) 山本 尚子
学位論文題目	Heterogeneity of interleukin 5 genetic background in atopic dermatitis patients: significant difference between those with blood eosinophilia and normal eosinophil levels. (アトピー性皮膚炎患者におけるインターロイキン5の遺伝的背景の不均一性。末梢血好酸球高値群と正常値群の比較。)		
<b>【目的】</b> アトピー性皮膚炎(AD)患者では、皮膚炎の悪化時にしばしば末梢血好酸球が増加するが、その増加の程度は一様でない。喘息、鼻炎などの気道アトピーを合併するAD患者群は、末梢血好酸球ならびに血清IgE値が高値を示すことが多い。一方、気道アトピー非合併群では、好酸球値や血清IgE値は正常値を示すことが多い。気道アトピーの合併がなく、好酸球値、血清IgE値が正常値を示すAD患者群は、pure AD, nonallergic ADあるいはintrinsic ADと呼ばれており、気道アトピー合併群とは遺伝的背景が異なる可能性が指摘されている。インターロイキン(IL)5は、好酸球の成長、分化、活性化の調節に重要な因子であり、ADにおける好酸球値の多様性に関連を持つ可能性がある。今回の研究目的は、AD患者を好酸球正常値群、やや高値群、高値群に分類し、IL5プロモーターの-703C/T多型を調べ、この多型がAD患者の好酸球値の多様性に関連しているか否かを検討することである。			
<b>【方法】</b> AD患者451例(男性265例、女性186例)を対象に選んだ。年齢は13歳~69歳(平均24歳)であった。患者を末梢血好酸球値によって3群に分類した。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 好酸球正常値群 (&lt;7%)</li> <li>2) 好酸球やや高値群 (7-15%)</li> <li>3) 好酸球高値群 (&gt;15%)</li> </ol> また、AD患者の好酸球値は患者背景のみならず、症状の軽快・増悪に伴って速やかに変化する。そこで患者背景のもう一つの指標として血清IgE値を選び、同様に検討した。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清IgE正常値群 (&lt;500IU/ml)</li> <li>2) 血清IgEやや高値群 (500-2000IU/ml)</li> <li>3) 血清IgE高値群 (&gt;2000IU/ml)</li> </ol> なお、コントロールとして、本人と家族にADおよび気道アトピーを認めない116例(男性50例、女性66例)を選んだ。年齢は22歳~55歳(平均35歳)であった。			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
 2. ※印の欄には記入しないこと。

患者およびコントロールの末梢血からゲノム DNA を抽出し、ポリメラーゼ連鎖反応により IL5 プロモーター遺伝子を増幅した。さらに増幅した DNA を制限酵素 AlwI で処理し、アガロースゲル電気泳動により制限酵素断片長多型を検出した。2つの対立遺伝子の両方が AlwI による切断部位を持つものを CC、両方とも切断部位を持たないものを TT、ヘテロ型を CT として遺伝子型を決定した。

#### 【結果】

コントロールにおける、IL5 プロモーター-703C/T の遺伝子型の分布はハーディ・ワインベルグの法則に合致した。

AD 患者全体と IL5 プロモーター遺伝子型の間には有意な関連は認められなかった。しかし、IL5 プロモーター-703C の遺伝子頻度 (allele frequency) は、好酸球高値群 (54%) では、コントロール群 (43%) と比較すると有意差が見られた ( $P=0.0412$ )。AD 患者の中で、好酸球値高値群と正常値群を比較すると IL5 プロモーター遺伝子頻度、および遺伝子型の分布 (genotype) それぞれに有意差が見られた ( $P=0.0247$ ,  $P=0.0476$ )。同様に、血清 IgE 値高値群と正常値群を比較すると IL5 プロモーター遺伝子頻度、および遺伝子型の分布 (genotype) それぞれに有意差が見られた ( $P=0.0041$ ,  $P=0.0088$ )

#### 【考察】

今回の研究では、AD 患者全体と IL5 プロモーター-703C/T 多型との間に関連は見られなかった。しかし、AD 患者の中で末梢血好酸球が高値群と正常値群を比較すると、遺伝子頻度、遺伝子型の分布それぞれに有意差が認められた。このことから、AD 患者における IL5 の遺伝的背景は不均一であることが明らかになった。IL5-703C/T 多型は、IL5 遺伝子上流に位置し、この領域には IL5 のプロモーターが存在する。この IL5-703C/T 遺伝子多型自身の IL5 産生に対する機能は現在のところ明らかでないが、今回の研究からこの IL5 プロモーター-703C/T 多型が AD 患者の好酸球増加に影響を与える可能性が示唆された。

また、今回の結果では、AD 患者の中で血清 IgE 値が高値を示す群と、正常値を示す群との比較でも、遺伝子頻度、遺伝子型の分布それぞれに有意差が認められた。

IL5 は、生体内の B 細胞では活性を持たず、直接的に IgE 産生に関わらないことが知られている。今回の IL5 遺伝子多型 (SNPs) と IgE 値との関連の理由は明らかではないが、この遺伝子の近傍に存在し、IgE 値との関連が報告されている IL4、IL13 などの遺伝子多型との間に、未知の連鎖不均衡が存在する可能性が考えられた。

#### 【結論】

今回の研究から、IL5-703C/T 多型は、AD の発症とは関連していなかったが、AD 患者における末梢血好酸球増加に影響することが示唆された。AD 患者の末梢血好酸球高値群と正常値群における遺伝子多型の有意な差異から判断すると、AD 患者における IL5 の遺伝的背景は一様でないと考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	454	氏名	山本尚子
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究はアトピー性皮膚炎(AD)患者の末梢血好酸球値の不均一性に着目し、好酸球増加に重要なサイトカインであるインターロイキン(IL)5 プロモーター遺伝子多型を PCR-RFLP 法を用いて調べ、AD 患者の遺伝的背景が一様であるか否かを検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) AD 患者好酸球高値群と IL5 プロモーター-703C/T 多型に関連を認めた。</li><li>2) IL5 プロモーター-703C/T 多型の遺伝子型頻度について、AD 患者好酸球高値群と正常値群を比較すると有意差が認められた。</li></ol> <p>以上の結果から、IL5-703C/T 多型は AD 患者の末梢血好酸球増加に影響することが示唆された。また、AD 患者の遺伝的背景は一様でないと考えられた。</p> <p>本研究はアトピー性皮膚炎患者の遺伝的背景が一様ではなく、末梢血好酸球値によってサブグループに分けられる可能性を示した点で重要であり、博士(医学)授与に値するものと認められる。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 15 年 8 月 27 日実施の研究発表と、その関連の質問に対する解答により、合格と認められたものである。</p>			
(平成 15 年 8 月 27 日)			