

Title	Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema
Author(s)	毛, 暁全
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40040
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	毛 暁 全
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 13013 号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科社会系専攻
学位論文名	Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema (アトピー性皮膚炎と肥満細胞 chymase 遺伝子多型に関する関連研究)
論文審査委員	(主査) 教授 森本 兼囊 (副査) 教授 高井新一郎 教授 吉川 邦彦

論文内容の要旨

【目的】

アレルギー疾患は気管支喘息, 鼻炎, アトピー性皮膚炎などを含み, 抗原に対する IgE 抗体産生の高応答性を特徴としている。しかしながら, アトピー性皮膚炎の10~20%ではI型アレルギー反応の亢進がみられないことから, この疾患には異質性 (heterogeneity) があり, アレルギー以外の要因によって, アトピー性皮膚炎を発症している群があると考えられる。

肥満細胞 chymase (MCC) は肥満細胞顆粒内に存在する chymotrypsin 様の蛋白分解酵素であり, 皮膚における肥満細胞の98%はこの酵素を含有している。細胞の脱顆粒に伴い, ヒスタミンと協調して, 血管作用性ペプチド活性の調節, 細胞外基質の分解, 皮膚血管透過性増加など多様な生物活性を持ち, 炎症促進作用を有する物質である。一方, MCC は気管支, 肺の肥満細胞の7%にしか存在せず, MCCの炎症促進作用は, 皮膚において最も重要であり, この酵素の遺伝子変異はアトピー性皮膚炎の危険因子であると考えられる。

本研究ではMCC遺伝子の変異を同定し, アトピー性疾患, 特にアトピー性皮膚炎との関連性について解析を行った。

【方法ならびに成績】

対象はアレルギー性皮膚炎100名, アレルギー性および非アレルギー性成人喘息各100名, アレルギー性鼻炎100名, 合計400名および対照群として, 年齢, 性別をマッチさせた人間ドック受診者100名である。採集した末梢血よりDNAを抽出し, PCR法にて目的領域を増幅した後, 制限酵素処理し, 遺伝子型を決定した。これらの遺伝子多型とアレルギー疾患との関連性について解析を行った。結果は χ^2 検定を用いて解析した。

MCC遺伝子5' flanking regionにBstXI制限酵素多型(RFLP)を同定した。このRFLPを用いて検討した結果, MCC遺伝子の多型とアトピー性皮膚炎群には高い関連性を認めた(odds ratio 2.17, 95% CI 1.21~3.88, P=0.009)。一方, アレルギー性喘息, 非アレルギー性喘息, アレルギー性鼻炎との間ではこの多型と有意な関連性を認めなかった。また, アトピー(RAST陽性, 高IgE値のうちいずれか一つ, または両方)とこの多型の間には関連を認めなかった。関連が偶然によるものか否かを検討する為, 同じ14q11.2の領域内で300kb上流に位置するcathepsin-G-like protein (CGL1) 遺伝子にもMboII制限酵素多型を同定し, このRFLPとアレルギー性疾患群との検討を行ったが, いずれの疾患群とも関連を認めなかった。

【総括】

本研究により MCC 遺伝子の変異は、アレルギー性皮膚炎において関連性を示したが、アレルギー性喘息（成人型、小児型）、非アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎との関連性は示されなかった。このことから、MCC 遺伝子は IgE 反応性とは独立したアトピー性皮膚炎の発症感受性を決定する候補遺伝子と考えられる。

論文審査の結果の要旨

近年アトピー性皮膚炎発症率の著しい増加が報告されており、その発症機序を明らかにすることは、アレルギー疾患の予防理論確立の上で重要な研究課題である。

アトピー性皮膚炎は、IgE 抗体が関与した I 型アレルギー反応に基づく疾患であると考えられてきたが、IgE 抗体値が正常域にあるにもかかわらず発症した例がその 10-20% に見られることから、アトピー性皮膚炎には異質性があり、IgE 抗体の関与しない群が存在すると考えられる。

本研究では、まず、分子遺伝学的手法を導入し、第 14 番染色体長腕上に存在する肥満細胞蛋白分解酵素 mast cell chymase (MCC) 遺伝子の BstXI 多型を同定した。この変異はアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性喘息とは関連性を有さず、アトピー性皮膚炎発症とのみ有意な関連性を有することが明らかとなった。この変異とアトピー性皮膚炎の関連は、IgE 値が正常域内の症例で、最も高い odds 比を示した。このことから、MCC 遺伝子は IgE 反応性とは独立したアトピー性皮膚炎の発症感受性を決定する候補遺伝子と考えられた。

本研究は、全国民の約 30% が罹患する頻度の高い慢性疾患であるアトピー性皮膚炎の遺伝的な危険因子の一つを同定することにより、アトピー性皮膚炎の病態解明とその予防戦略の構築に大きく貢献するものであり、学位論文に値する。