



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和3年11月9日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

気管支喘息増悪の新たな危険因子を発見

～精神的ストレスの受容に関わるミューオピオイド受容体遺伝子の一塩基変異が鍵～

【研究概要】

東北医科薬科大学 薬学研究科 病態生理学教室 大学院生 川上 佳織 (かわかみ かおり) (現：東北大学病院薬剤部)、宮坂 智充 (みやさか ともみつ) 講師、高橋 知子 (たかはし ともこ) 教授、同医学部医学教育推進センター 大野 勲 (おおの いさお) 教授、中村 豊 (なかむら ゆたか) 教授、同衛生学・公衆衛生学教室 目時 弘仁 (めとき ひろひと) 教授らの研究グループは、ペンシルベニア大学、岩手医科大学、神戸大学、東北大学、帝京大学との共同研究により、精神的ストレスの受容に関わるミューオピオイド受容体^{注1}の一塩基多型^{注2} (*OPRM1* A118G, rs1799971) が気管支喘息の病態悪化の危険因子となることを明らかにしました。

OPRM1 A118G において、遺伝子型 (G/G) をもつ喘息患者さんでは、それ以外の遺伝子型 (A/A または A/G) をもつ喘息患者さんと比べて、日常生活において感じている程度の精神的ストレス量において、気道が縮まりやすいことが明らかとなりました。さらに、同様の遺伝子多型 (G/G) を持つマウスを用いた解析から、同多型が、気管支周囲のリンパ節において喘息免疫応答を悪化させていることが分かりました。本研究の成果は喘息増悪のリスク評価に役立ち、そのような一塩基多型を持った患者さんにおいて、より効果的に喘息増悪を予防できることが期待されます。

本研究成果は2021年10月27日付で *Allergology International* 誌 (日本アレルギー学会英文誌) 電子版に掲載されました。本研究は、JSPS 科研費 (25461164, 17K09624) の助成を受けて行われました。

【研究内容（背景、研究手法とその成果）】

気管支喘息の病態は、患者がおかれた環境（環境要因）と患者自身の遺伝的背景（遺伝素因）が相互に作用して発症機序や重症度の違いが生まれるために、複雑かつ多様な表現型を示します。気管支喘息を増悪させる環境要因の中で精神的ストレスは、特に重要な増悪因子のひとつであり、本邦における喘息患者の10～15%において病態増悪の契機となっています。

精神的ストレスによる気管支喘息の増悪には、ミューオピオイド受容体が関与しています。ミューオピオイド受容体をコードする代表的な遺伝子が *OPRM1* 遺伝子です。*OPRM1* 遺伝子にはいくつかの多型が報告されていますが、中でも、118番目のアデニン（A）がグアニン（G）に変異する G118 は、日本人を含むアジア人に多い多型^{注3}であり、受容体の機能変化を伴う多型として重要視されています。これまで、この遺伝素因（*OPRM1* 遺伝子多型 A118G）が、精神的ストレスに対する様々な生体反応の個人差に関係することは分かっていたましたが、精神的ストレスに関連した喘息病態にどのように作用するのかは明らかではありませんでした。

そこで本研究ではまず、2004年7月から2015年4月の間に岩手医科大学呼吸器内科外来へ通院した18歳以上の気管支喘息患者292症例を対象として喘息重症度に対する *OPRM1* A118G の影響を解析しました。その結果、遺伝子型 A/A および A/G の患者さんと比較して、遺伝子型 G/G の喘息患者さんにおいて、気道が縮まりやすいことが分かりました（図1^{注4}）。

そこで次に、同様の多型をもつマウスを用いて喘息モデルを作成し、*OPRM1* A118G がどのような仕組みで、気道を縮まりやすくさせているのか解析しました。その結果、同多型は気管支周囲のリンパ節において IL-4 産生活性化 T 細胞、IL-4 産生記憶 T 細胞^{注5} の数を増加させ、喘息免疫応答を悪化させていることが分かりました（図2）。

私たちが日常生活において、個人、家族、社会から受ける様々な精神的ストレスとミューオピオイド受容体の一塩基多型が相互に作用して、喘息病態を悪化させている可能性が示唆されます。*OPRM1* 遺伝子の一塩基多型が、環境要因と遺伝素因を繋ぐ喘息悪化の新たな危険因子として理解されるとともに、本研究の成果が喘息増悪のリスク評価に役立ち、そのような一塩基多型を持った患者さんにおいて、より効果的に喘息増悪を予防できることが期待されます。

図 1

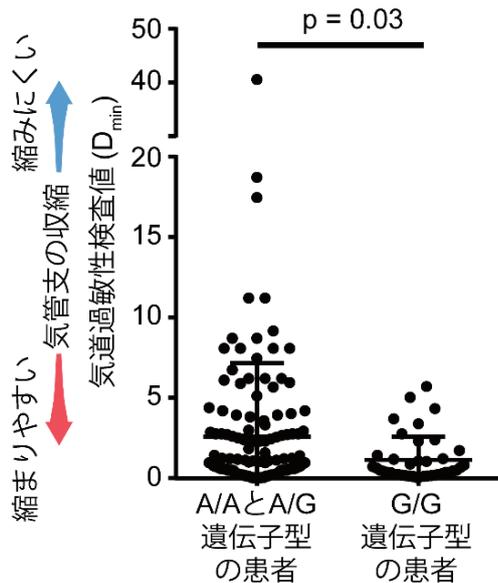


図 2

喘息病態を悪化させる細胞

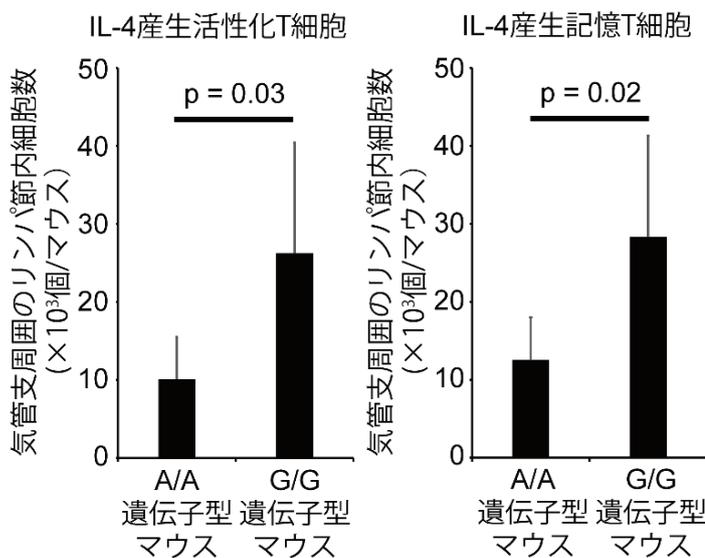


図 1. *OPRM1* 遺伝子の遺伝子型 G/G を有する患者では遺伝子型 A/A と A/G を有する患者と比較して気道過敏性が亢進している（気道が縮まりやすい）。

図 2. 遺伝子型 G/G を有するマウスの傍気管支リンパ節では IL-4 サイトカインを産生する活性化 T 細胞と、記憶 T 細胞の数が増加している。

【補足説明】

- 注1. オピオイド受容体:オピオイド系薬物または生体内で産生されるリガンドと特異的に結合し、鎮静作用を発現するレセプター。μ (ミュー)、κ (カッパ)、δ (デルタ) の3種のサブタイプがある。精神的ストレスを受けると、体内ではミューオピオイド受容体のリガンドであるβ-エンドルフィンが産生される。リガンドと結合することによるミューオピオイド受容体の活性化は、精神的ストレスの情報を各種の臓器や細胞へ伝達する役目を担う。
- 注2. 一塩基多型 (SNP) : SNP は single nucleotide polymorphism の略。ゲノムのなかで個人 (個人) 間で一塩基のみ異なっている部位のこと。約 30 億塩基対あるヒトゲノムのうち、約 0.1%の箇所に一塩基多型が報告されている。
- 注3. *OPRM1*G118 の頻度 : アフリカ系アメリカ人において 4.7%、ヨーロッパ系アメリカ人において 15%、アジア人において 36~48%である。日本人においては約 45%が G アレル遺伝子型をもつと考えられている。
- 注4. 気道過敏性検査値 (D_{min}) : 呼吸抵抗が上昇し始めるメタコリンの累積投与量を D_{min} として表している。値が小さいほど少ない量のメタコリンで気道が収縮していることを示しており、気道が縮まりやすい状態にあることを表している。
- 注5. IL-4 産生活性化 T 細胞と IL-4 産生記憶 T 細胞 : IL-4 は、T 細胞をアレルギー型 T 細胞へ分化させるとともに、IgE の産生増加に働き、喘息病態を悪化させる物質である。

【原論文情報】

The A118G single-nucleotide polymorphism in OPRM1 is a risk factor for asthma severity (和訳: *OPRM1* 遺伝子における 118 番目の塩基の A から G への一塩基変異は喘息重症化の危険因子となる)

Kaori Kawakami, Tomomitsu Miyasaka, Yutaka Nakamura, Hirohito Metoki, Satoshi Miyata, Miki Sato, Ichiro Sora, Kohei Yamauchi, Kazuyoshi Kawakami, Julie A. Blendy, Tasuku Kawano, Hiroaki Shimokawa, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno, and Tomoko Takahashi (和訳: 川上佳織、宮坂智充、中村豊、目時弘仁、宮田敏、佐藤美希、曾良一郎、山内広平、川上和義、Julie A. Blendy、河野資、下川宏明、高柳元明、大野勲、高橋知子)

Allergology International <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.08.006>

【研究支援】

本研究の一部は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金基盤研究 (C) 「ストレス誘発性喘息の病態発症に関与するオピオイド受容体遺伝子多型の解析 (25461164, 研究代表者: 大野勲)」、基盤研究 (C) 「ストレス喘息の病態発症におけるオピオイド受容体遺伝子多型-内分泌-免疫応答の解析 (17K09624, 研究代表者: 大野勲)」による支援を受けて行われました。

【発表者】

東北医科薬科大学 薬学研究科 病態生理学教室
薬学専攻 博士課程 4 年 川上 佳織 (かわかみ かおり)
(現 東北大学病院 薬剤部)



【お問い合わせ先】

(研究に関すること) 東北医科薬科大学 医学部 医学教育推進センター 教授 大野 勲 (おおの いさお) 電話番号: 022-290-8875 (福室キャンパス) Eメール: iohno@tohoku-mpu.ac.jp	(報道に関すること) 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当: 金子(かねこ)、関根(せきね) 電話番号: 022-727-0357 (直通) FAX 番号: 022-727-2383
東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学 講師 宮坂 智充 (みやさか ともみつ) 電話番号: 022-727-0127 (小松島キャンパス) Eメール: t-miya13@tohoku-mpu.ac.jp	