

日本人の乾癬患者集団におけるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の
一塩基多型解析

**A study on analysis of possible association of single-nucleotide polymorphisms
in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with psoriasis
in a Japanese population**

出口弘隆

Hiroataka Deguchi

山口大学大学院医学系研究科医学博士課程

分子制御系専攻 分子感知医科学領域 皮膚科学講座

平成 23 年 1 月

目次

1	要旨	3
2	key words	4
3	はじめに	4
4	対象と方法	5
5	結果	7
	1) MTHFRのC677T遺伝子型頻度とアリル頻度	7
	2) MTHFRのA1298C遺伝子型頻度とアリル頻度	7
	3) 皮疹分布とMTHFR・SNPとの関連性	8
	4) 尋常性乾癬に対するMTXの治療効果とMTHFR・SNPとの関連性	9
6	考察	9
7	結語	12
8	謝辞	13
9	参考文献	14
10	図表	21

1 要旨

葉酸拮抗剤であるメトトレキサート(MTX)は、関節リウマチのみならず、乾癬の治療にも有効である。葉酸代謝酵素の一つである methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)の一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism : SNP) と乾癬疾患感受性との相関の有無に関して、当科で収集した 175 名の乾癬患者および 150 名の健常者について検討した。そのうち 7 人の患者については MTHFR SNP と乾癬治療応答性との相関についても検討した。

その結果、MTHFR エクソン 4 に位置する 677 およびエクソン 7 に位置する 1298 に関して、乾癬患者群および健常者群別のアリル頻度は、677 部位について、C アリル : 0.61 (乾癬患者群) vs 0.57(健常者群)、T アリル 0.39(乾癬患者群) vs 0.43 (健常者群) と両群間での有意差はなく、1298 部位についても、A アリル : 0.83 (乾癬患者群) vs 0.83(健常者群)、C アリル 0.17(乾癬患者群) vs 0.17 (健常者群) と全く差がみられず、MTHFR の 677 および 1298 部位 SNP と乾癬疾患感受性との相関はみられなかった。MTHFR の SNP 頻度と乾癬皮疹面積との相関も認められなかった。過去にMTX使用歴のある 7 名の乾癬について、治療効果の面からの検討を行った。治療効果の面から、MTHFR 677C-1298A SNP ハプロタイプ陽性乾癬患者(N=3)では、MTX は有効かつ副作用発現のないことが示された。

以上の解析結果から、葉酸代謝に関与する MTHFR の SNP は、乾癬疾患感受性およびその重症度には関係がないものの、乾癬において MTX を安全かつ有効に使用するための事前予測指標の一つになり得ることが示唆された。

2 **key words:** folic acid, methotrexate, methylenetetrahydrofolate reductase; polymorphism, disease susceptibility to psoriasis;

3 はじめに

尋常性乾癬は T 細胞が関与する皮膚免疫異常症であるが、その原因遺伝子の同定は未だ不詳である¹⁾。尋常性乾癬の治療には、ステロイド外用剤をはじめとする局所療法とともに、エトレチナート、シクロスポリンに加え、methotrexate (MTX)²⁾³⁾およびインフリキシマブ等の生物学的製剤を中心とする全身療法を組み合わせたコンビネーション療法が治療の主軸となっている。ここに、乾癬治療薬剤をより有効にかつより安全に使用することが求められる。

関節リウマチ分野での重要な治療薬剤の一つである MTX について、葉酸代謝酵素に関する一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism : SNP) が治療効果の予測に関して威力を発揮している¹⁾³⁻¹⁰⁾。すなわち、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) は、メチレンテトラヒドロ葉酸をメチルテトラヒド

ロ葉酸に還元する酵素である。5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-Methylenetetrahydrofolate、5,10-CH₂-THF）は、5-メチルテトラヒドロ葉酸を生成するメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(EC 1.5.1.20)によって利用される基質である。MTHFR には C677T 多型と A1298C 多型があることが知られている。

¹¹⁾C677T 多型は C>T の変化により alanine が valine に置換され、その結果、酵素が熱に対してより不安定になる。T アリルを持つ場合、MTHFR により還元されるメチルテトラヒドロ葉酸が減少する。A1298C 多型は A>C の変化により glutamine が alanine に置換され、酵素活性が低下する⁵⁾¹²⁻¹⁴⁾。

今回我々は、MTHFR 遺伝子の SNP が尋常性乾癬に対する疾患感受性及び乾癬治療薬 MTX¹⁵⁻¹⁸⁾に対する治療応答性と相関するか否かを検討したので報告する。

4 対象と方法

本研究は、山口大学医学部附属病院を受診した尋常性乾癬患者 175 人と健常者 150 人を対象とした。尋常性乾癬患者の年齢は 6 歳から 90 歳、平均 52 歳で、147 人(84%)が男性、28 人(16%)が女性で男女比 5.25 : 1 であった。健常者は 20 歳から 77 歳、平均 28 歳で、77 人(51%)が男性、73 人(49%)が女性だった。年齢・性別比は調整されていない。研究の実施にあたっては山口大学医学部倫理

委員会の承認を得た。被検者には書面による説明を行い、同意書を得た上で血液を採取、MTHFR 遺伝子多型(C677T, A1298C)の解析を行った。

末梢静脈血からのDNA採取には、QIAamp DNA Blood Maxi Kit (QIAGEN, Hilden, Germany)を使用した。抽出した核酸を polymerase-chain reaction (PCR) 法で増幅させた。プライマーには 677F 5'TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA3' 677R 5'AGGACGGTGCGGTGAGAGTG3'を使用した。増幅させた DNA を制限酵素 HinfI で処理してからポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、MTHFR の C677T 遺伝子多型(CC/CT/TT)を解析した。同様に、プライマーとして 1298F 5'GGGAGGAGCTGACCAGTGCAG3' 1298R 5'GGGGTCAGGCCAGGGGCAG3'を使用した。増幅させた DNA を制限酵素 Fnu4HI で処理してからポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、MTHFR の A1298C 遺伝子多型(AA/AC/CC)を解析した。C677T 遺伝子多型と A1298C 遺伝子多型の分布を患者群と健常者群で調べた。遺伝子型を確認するために別の手法(Big Dye Terminator 3.1 Cycle Sequencing Kit)を併用した(図 1)。2 つの異なる手法を用いた遺伝子型解析で同一の結果を得たので、このデータをもとに尋常性乾癬発症の有無やその重症度と MTHFR に関する 2 つの遺伝子多型との関連を検討した。また尋常性乾癬の治療法の一つである MTX の有効性・副作用についても過去に同剤を Weinstein 法に従って¹⁹⁾ 投与された乾癬患者 7 名 について遺伝子多型との関連を検討し

た。治療効果の判定については皮疹の面積が 50%以上減少した症例を有効と判定した。乾癬患者群と健常者群間の統計データ解析については Fisher の正確確率検定を用いた。

5 結果

1) MTHFR の C677T 遺伝子型頻度とアリル頻度

C677T 遺伝子型頻度に関して、尋常性乾癬患者群では 175 人中 C/C 型が 34%(=60/175)、C/T 型が 53%(=92/175)、T/T 型が 13%(=23/175)であった。健常者群 150 人中、C/C 型が 31%(=47/150)、C/T 型が 51%(=77/150)、T/T 型が 17%(=26/150)であった (表 1)。C/C 型、C/T 型、T/T 型のいずれの遺伝子型においても、両群の間に統計学的有意差は認められなかった。遺伝子型の分布は Hardy-Weinberg の法則に従っていた(表 1) ($\chi^2=0.34$: $p>0.8$)。

アリル頻度で見ると、尋常性乾癬患者群では C アリルが 0.61、T アリルが 0.39 であった。他方、健常者群では、C アリル頻度が 0.57、T アリル頻度が 0.43 であった (表 1)。C および T のいずれのアリルにおいても、両群の間に統計学的有意差はみられなかった。

2) MTHFR の A1298C 遺伝子型頻度とアリル頻度

MTHFR の A1298C 遺伝子多型分布は、尋常性乾癬患者群では 175 人中 A/A 型が 68% (=119/175)、A/C 型が 31% (=54/175)、C/C 型が 1% (=2/175)であった。健常者群では 150 人中 A/A 型が 68% (=102/150)、A/C 型が 31% (=46/150)、C/C 型が 1% (=2/150)であった (表 2)。両者の間に統計学的有意差は全くみられなかった。遺伝子型の分布は Hardy-Weinberg の法則に従っていた (表 2) ($\chi^2=1.42$; $p>0.4$)。

アリル頻度で見ると、尋常性乾癬患者群では A アリルが 0.83、T アリルが 0.17 であった。これに対して、健常者群では A アリル頻度が 0.83、C アリル頻度が 0.17 であった (表 2)。両者の間に有意差は認められなかった。

3) 尋常性乾癬皮疹分布と MTHFR・SNP との関連性

皮診の経過を詳細に追跡できた尋常性乾癬患者 96 人について検討した。乾癬性紅皮症患者は除外した。乾癬患者 96 人中 71 人 (74%) は皮疹面積が体表面積の 50% 未満であった。広範囲 (皮疹面積 50% 以上) に紅斑を生じた重症尋常性乾癬患者 25 人 (26%) と軽症患者群 71 人 (皮疹面積 50% 未満)、健常者 150 人の間での比較検討を行った。MTHFR 遺伝子型分布に明らかな有意差は認められなかった (図 2)。

皮疹面積の拡がり と MTHFR 遺伝子型分布 との間には関連性がないことが示唆された。

4) 尋常性乾癬に対する MTX の治療効果と MTHFR・SNP との関連性

尋常性乾癬患者においても関節リウマチ患者¹⁴⁾²⁰⁾と同様に MTHFR 遺伝子多型が MTX の副作用頻度²¹⁾や治療効果²²⁾に影響するか否かを調査した。

尋常性乾癬患者 175 人のうち、過去に Weinstein 法 (2.5mg/回を 12 時間毎に 3 回内服する方法)¹⁹⁾に従って、MTX を使用した 7 人の治療効果を検討した (表 3)。MTHFR A1298C 多型において CC 型は全く認められなかった。

次に MTHFR 多型による治療効果の差について検討した。自験例では N が少ないため、乾癬患者において関節リウマチ¹⁴⁾²⁰⁾のような MTHFR 多型による MTX 治療効果の有意差を認めるには至らなかった。677C-1298A のハプロタイプを持つと推定される Case1,2,5 では治療は有効で、かつ、副作用は認められなかった。Case6 について、ハプロタイプを決定するための家系分析は行っていないが、MTHFR 遺伝子型が 677TT・1298AA であることから 677T-1298A のハプロタイプを持つと推定される。この患者は MTX 使用に際して肝障害 (AST 60 IU/l, ALT 83 IU/l) を認めた。

6 考察

今回の研究では、葉酸代謝酵素である MTHFR 多型と尋常性乾癬の発症・重症度²³⁾及び、MTX の効果・副作用頻度²⁴⁾について検討したが、明確な相関は

認められず、MTHFR 多型を乾癬発症の疾患感受性を規定する遺伝要因とするには至らなかった。MTHFR は、大腸癌をはじめとするさまざまな疾患の発症との相関が報告されている⁵⁾²⁵⁻²⁸⁾。最近、胃癌発症の疾患感受性に関して、女性患者と 677TT 多型との相関があるとする報告がなされている²⁹⁾。統合失調症との関連を指摘する報告もある³⁰⁾。

葉酸は DNA の合成などに関係しているビタミンで、葉酸の不足によって DNA の損傷が生じやすくなり、その結果、悪性腫瘍をはじめとする各種疾患の発症が促進されると推測されている¹²⁾。葉酸は体内において、葉酸代謝酵素により代謝されるが、その中の MTHFR(メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素)、及び MTR(メチオニン合成酵素)には遺伝子多型が存在する。MTHFR 遺伝子には C677T 多型と A1298C 多型が知られており、どちらも SNP 変異型は酵素としての機能に影響が出るとされる¹³⁾²⁵⁾。

MTX は葉酸代謝拮抗剤に分類される抗悪性腫瘍薬、抗リウマチ薬である。¹⁵⁾¹⁶⁾³¹⁻³³⁾葉酸を活性型葉酸にする酵素の働きを阻止することにより核酸合成を阻止し、細胞増殖を抑制する。尋常性乾癬に対する MTX の有効性に関して、Gubner ら³⁴⁾は MTX で関節炎を治療した際に尋常性乾癬の症状も軽減したことを報告した。Ree ら³⁵⁾は同じく葉酸拮抗剤である aminopterin で尋常性乾癬の改善を報告した。これ以後、葉酸拮抗剤は乾癬の治療薬としても広く使われる

ようになっていった。

関節リウマチに関して MTHFR との関連が研究され³⁶⁾³⁷⁾、この中で MTX による治療の有効性や副作用頻度と MTHFR 多型について、次のように報告されている¹⁴⁾²⁰⁾³⁸⁾³⁹⁾。

- ① C677T 多型の T アリルを持つ症例(CT,TT)では肝障害などの副作用頻度が有意に高い。
- ② A1298C 多型の C アリルを持つ症例(AC,CC)では比較的低用量で MTX が奏効する割合が有意に高い。
- ③ A1298C 多型の AA 遺伝子型では治療開始 1 年後の MTX 使用量が多く、CRP も高かったことから炎症改善の程度が低い⁹⁾。
- ④ 677T-1298A のハプロタイプでは肝障害などの副作用頻度が有意に高い。
- ⑤ 677C-1298C のハプロタイプでは比較的低用量で MTX が奏効する割合が有意に高い。

また日本において 677T-1298C のハプロタイプ²⁰⁾はほとんど存在しないことも報告されている¹⁸⁾。自験例で、677C-1298A ハプロタイプ陽性者(Case1,2,5)では MTX が治療に有効で副作用もなかった。677T-1298A ハプロタイプと推定される Case6 では肝障害が認められた。

今回の乾癬の MTX 治療と MTHFR・SNP 多型との関連解析において、Case6

では 677T-1298A のハプロタイプを持ち、副作用こそ現れなかったが、MTX の治療効果にも乏しかったことは上述の関節リウマチにおける MTHFR 多型と MTX における効果・副作用の予測に関する研究内容に矛盾しない。疾患の種類は問わないが、MTX の有効性・副作用発現を決める薬剤感受性ハプロタイプの一つといえる。自験例では副作用を抑えつつ治療効果をあげる投与方法を研究した Weinstein らの論文に基づいて MTX の投与量を 7.5mg/w で固定していたため、仮に重症例に対して MTX を増量していたら、関節リウマチにおける研究¹⁴⁾と同様に MTHFR 多型による治療効果の差が出ていた可能性は残る。また C677T 多型において尋常性乾癬患者の 34% が CC 型であり、この群では MTX による治療が比較的安全に使用できるものと推測された。

結論として、MTHFR 遺伝子多型(C677T, A1298C)は、乾癬の疾患感受性を規定する因子にはなり得なかったが、薬剤感受性を規定する遺伝子型の存在 (MTHFR677CC) を示唆することができた。また MTHFR677(CT,TT)及び MTHFR677T-1298A ハプロタイプは、尋常性乾癬治療に際し、MTX 使用時の副作用発現を規定する可能性が示唆された。

7 結語

MTHFR 遺伝子多型は、乾癬の疾患感受性を規定する因子にはなり得なかつ

たが、MTX 薬剤感受性を規定する遺伝子型の存在(MTHFR677CC)を示すことができた。さらに、MTHFR677(CT, TT)および MTHFR677T-1298A ハプロタイプは MTX の副作用発現に関与する可能性が示唆された。

8 謝辞

本研究を行うにあたり、多大なるご指導・ご鞭撻を頂きました山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野の武藤正彦教授に深謝いたします。また、実験方法に関して直接ご指導とご支援を頂いた山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野の田中朱美さんに深謝いたします。

9 参考文献

- 1) Muto, M., Deguchi, H., Tanaka, A., Inoue, T., Ichimiya, M.: Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J. Dermatol. Sci.* in press
- 2) Dervieux, T.: Methotrexate pharmacogenomics in rheumatoid arthritis: introducing false-positive report probability. *Rheumatology (Oxford)*, **48** : 597-598, 2009.
- 3) Haustein, U.F. and Rytter, M.: Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **14** : 382-388, 2000.
- 4) Ulrich, C.M., Yasui, Y., Storb, R., Schubert, M.M., Wagner, J.L., Bigler, J., Ariail, K.S., Keener, C.L., Li, S., Liu, H., Farin, F.M. and Potter, J.D.: Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*, **98** : 231-234, 2001.
- 5) Aplenc, R., Thompson, J., Han, P., La, M., Zhao, H., Lange, B. and Rebbeck, T.: Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Therapy Response in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res.*, **65** : 2482-2487, 2005.
- 6) Kantar, M., Kosova, B., Cetingul, N., Gumus, S., Toroslu, E., Zafer, N., Topcuoglu, N., Aksoylar, S., Cinar, M., Tetik, A. and Eroglu, Z.: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C

gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic

leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma.*, **50** : 912-917, 2009.

7) Dervieux, T., Furst, D., Lein, D.O., Capps, R., Smith, K., Walsh, M. and Kremer, J.:

Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **50** : 2766-2774, 2004.

8) Collins, F.S.: Shattuck Lecture – Medical and Societal Consequences of the Human Genome

Project. *N. Engl. J. Med.*, **341** : 28-37, 1999.

9) Roses, A.D.: Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet*, **355** : 1358-1361, 2000.

10) Phillips, K.A., Veenstra, D.L., Oren, E., Lee, J.K. and Sadee, W.: Potential Role of

Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions. *JAMA*, **286** : 2270-2279, 2001.

11) Vasku, V., Bienertova-Vasku, J., Necas, M. and Vasku, A.: MTHFR

(methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clin. Exp. Med.*, **9** : 327-331, 2009.

- 12) Goetz, M.P., Ames, M.M. and Weinshilboum, R.M.: Primer on medical genomics part 12: pharmacogenomics-general principles with cancer as a model. *Mayo Clin. Proc.*, **79** : 376-384, 2004.
- 13) Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., Sibani, S. and Rozen, R.: A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol. Genet. Metab.*, **64** : 169-172, 1998.
- 14) Urano, W., Taniguchi, A., Yamanaka, H., Tanaka, E., Nakajima, H., Matsuda, Y., Akama, H., Kitamura, Y. and Kamatani, N. : Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics*, **12** : 183-190, 2002.
- 15) Weinstein, G.D., Goldfaden, G. and Frost, P.: Methotrexate Mechanism of Action on DNA Synthesis in Psoriasis. *Arch. Dermatol.*, **104** : 236-243, 1971.
- 16) Roenigk, H.H. Jr., Auerbach, R., Maibach, H., Weinstein, G. and Lebwohl, M.: Methotrexate in psoriasis: Consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **38** : 478-485, 1998.
- 17) Chandran, V., Siannis, F., Rahman, P., Pellett, F.J., Farewell, V.T. and Gladman, D.D.: Folate

pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, **37** : 1508-1512, 2010.

18) Marchesoni, A., Ricci, M., Moggio, E., Brazzelli, V. and Borroni, G.: Multidisciplinary focus on methotrexate in psoriatic disease. *J. Rheumatol.*, **83** (Suppl) : 56-58, 2009.

19) Weinstein, G.D. and Frost, P.: Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch. Dermatol.*, **103** : 33-38, 1971.

20) Urano, W., Furuya, T., Inoue, E., Taniguchi, A., Urano, T., Kotake, S., Sekita, C., Inoue, S., Hara, M., Momohara, S., Kamatani, N. and Yamanaka, H.: Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J. Bone Miner Metab.*, **27** : 574-583, 2009.

21) Visser, K. and van der Heijde, D.M.: Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.*, **27** : 1017-1025, 2009.

22) Warren, R.B., Smith, R.L., Campalani, E., Eyre, S., Smith, C.H., Barker, J.N., Worthington, J. and Griffiths, C.E.: Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br. J. Dermatol.*, **160** : 438-441, 2009.

23) Weger, W., Hofer, A., Stanger, O., Wolf, P., El-Shabrawi, Y., Renner, W., Kerl, H. and

Salmhofer, W.: The methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T gene polymorphism is not associated with chronic plaque psoriasis. *Exp. Dermatol.*, **17** : 748-751, 2008.

24) Fisher, M.C. and Cronstein, B.N.: Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms affecting methotrexate toxicity. *J. Rheumatol.*, **36** : 539-545, 2009.

25) Frosst, P., Blom, H.J., Milos, R., Goyette, P., Sheppard, C.A., Matthews, R.G., Boers, G.J., den Heijer, M., Kluijtmans, L.A. and van den Heuvel, L.P.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.*, **10** : 111-113, 1995.

26) Palladino, M., Chiusolo, P., Reddicono, G., Marietti, S., De Ritis, D., Leone, G. and Sica, S.: MTHFR polymorphisms involved in vitamin B12 deficiency associated with atrophic gastritis. *Biochem. Genet.*, **47** : 645-650, 2009.

27) Chiusolo, P., Reddicono, G., Casorelli, I., Laurenti, L., Sorà, F., Mele, L., Annino, L., Leone, G. and Sica, S.: Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann. Oncol.*, **13** : 1915-1918, 2002.

28) Krajcinovic, M., Lamothe, S., Labuda, D., Lemieux-Blanchard, E., Theoret, Y., Moghrabi, A. and Sinnett, D.: Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **103** : 252-257, 2004.

29) De Re, V., Cannizzaro, R., Canzonieri, V., Cecchin, E., Caggiari, L., De Mattia, E., Pratesi, C.,

De Paoli, P. and Toffoli, G.: MTHFR polymorphisms in gastric cancer and in first-degree relatives of patients with gastric cancer. *Tumor Biol.*, **31** : 23-32, 2010.

30) Arinami, T., Yamada, N., Yamakawa-Kobayashi, K., Hamaguchi, H. and Toru, M.: Methylene tetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. *Am. J. Med. Genet.*, **74** : 526-528, 1997.

31) Zonneveld, I.M., Bakker, W.K., Dijkstra, P.F., Bos, J.D., van Soesbergen, R.M. and Dinant, H.J.: Methotrexate Osteopathy in Long-term, Low-Dose Methotrexate Treatment for Psoriasis and Rheumatoid Arthritis. *Arch. Dermatol.*, **132** : 184-187, 1996.

32) Baird, G.M. and Dossetor, J.F.: Methotrexate enteropathy (Letter). *Lancet*, **1(8212)** : 164, 1981.

33) Calvert, A.H., Bondy, P.K. and Harrap, K.R.: Some observations on the human pharmacology of methotrexate. *Cancer Treat. Rep.*, **61** : 1647-1656, 1977.

34) Gubner, R., August, S. and Ginsberg, V.: Therapeutic suppression of tissue reactivity. Effect of Aminopterin in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Am. J. Med. Sci.*, **221** : 176-182, 1951.

35) Rees, R.B., Bennett, J.H. and Bostic, W.L.: Aminopterin for Psoriasis. *Arch. Dermatol.*, **72** : 133-143, 1955.

36) Lee, Y.C., Cui, J., Costenbader, K.H., Shadick, N.A., Weinblatt, M.E. and Karlson, E.W.: Investigation of candidate polymorphisms and disease activity in rheumatoid arthritis patients on methotrexate. *Rheumatology*, **48** : 613-617, 2009.

- 37) Berkun, Y., Levartovsky, D., Rubinow, A., Orbach, H., Aamar, S., Grenader, T., Abou Atta, I., Mevorach, D., Friedman, G. and Ben-Yehuda, A.: Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann. Rheum. Dis.*, **63** : 1227-1231, 2004.
- 38) Baker, H.: Some hazards of methotrexate treatment of psoriasis. *Trans. St. John's Hosp. Dermatol. Soc.*, **56** : 111-116, 1970.
- 39) Van Dooren-Greebe, R.J., Kuijpers, A.L., Mulder, J., De Boo, T. and Van de Kerkhof, P.C.: Methotrexate revisited: effects of long term treatment in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **130** : 204-210, 1994.
- 40) Rosenberg, N., Murata, M., Ikeda, Y., Opare-Sem, O., Zivelin, A., Geffen, E. and Seligsohn, U.: The Frequent 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism Is Associated with a Common Haplotype in Whites, Japanese, and Africans. *Am. J. Hum. Genet.*, **70** : 758-762, 2002.

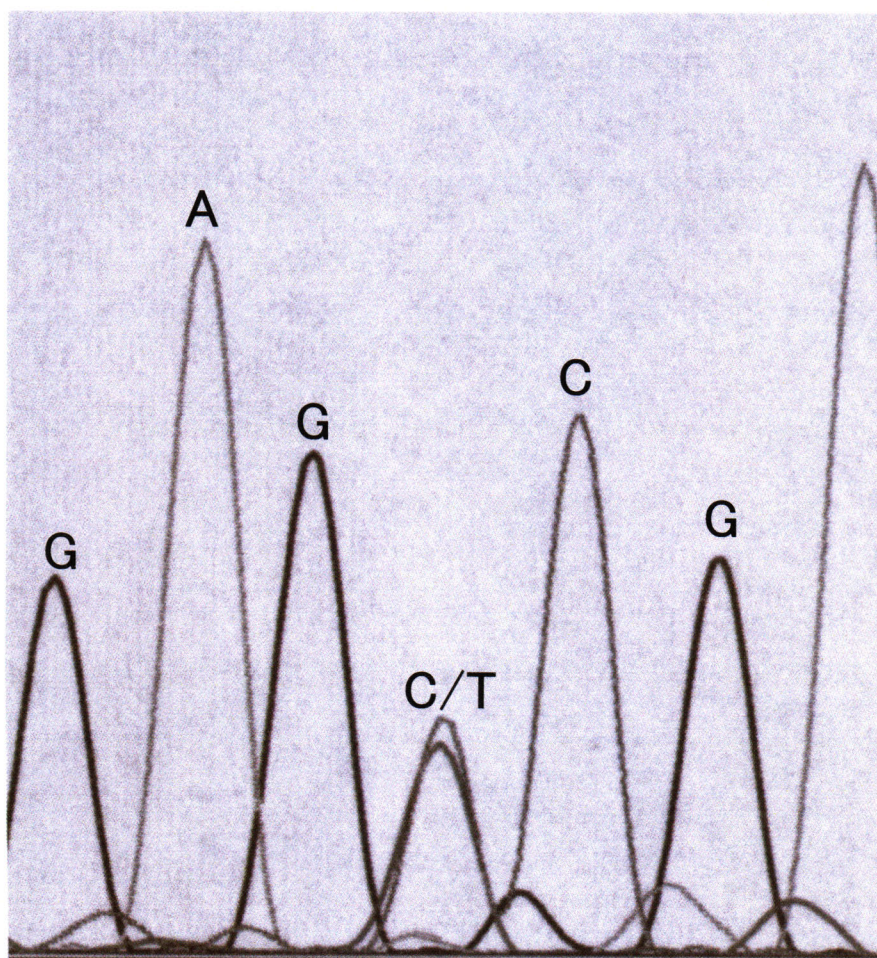


図 1 MTHFR C677T 遺伝子型の確認

表 1 乾癬患者集団における MTHFR C677T の遺伝子型頻度とアリル頻度

SNP	尋常性乾癬 (n= 175)	健常者* (n= 150)
遺伝子型		
C/C	34.3% (=60/175)	31.3% (=47/150)
C/T	52.6% (=92/175)	51.3% (=77/150)
T/T	13.1% (=23/175)	17.3% (=26/150)
アリル	(2n= 350)	(2n= 300)
C	60.6% (=212/350)	57.0% (=171/300)
T	39.4% (=138/350)	43.0% (=129/300)

* アリル頻度は Hardy-Weinberg 法則に適合した ($\chi^2=0.34$; $P>0.8$).

表 2 乾癬患者集団における MTHFR A1298C の遺伝子型頻度とアリル頻度

SNP	尋常性乾癬 (n= 175)	健常者* (n= 150)
遺伝子型		
A/A	68.0% (=119/175)	68.0% (=102/150)
A/C	30.9% (=54/175)	30.7% (=46/150)
C/C	1.1% (=2/175)	1.3% (=2/150)
アリル	(2n= 350)	(2n= 300)
A	83.4% (=292/350)	83.3% (=250/300)
C	16.6% (=58/350)	16.7% (=50/300)

* アリル頻度は Hardy-Weinberg 法則に適合した ($\chi^2=1.42$: $P>0.4$).

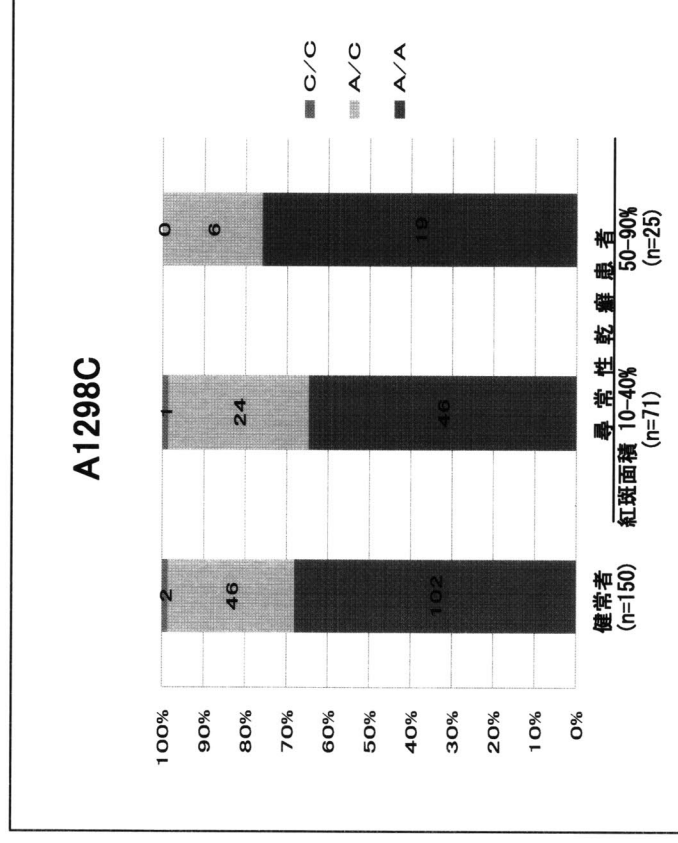
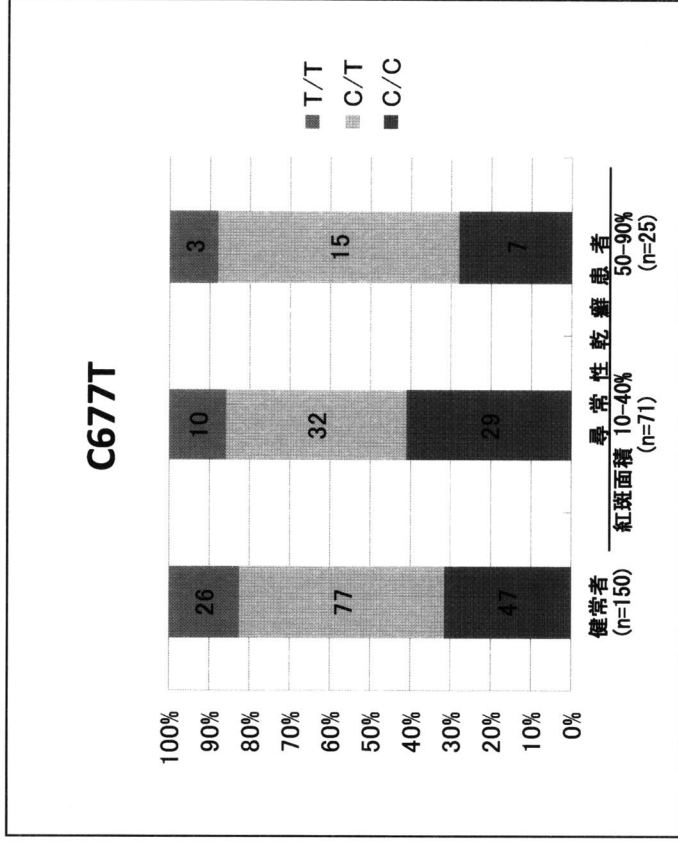


図 2 乾癬患者の皮疹面積別の MTHFR 遺伝子型分布

表 3 過去に MTX 使用歴のある乾癬患者 7 名のまとめ

ケース	診断	遺伝子型		副作用	有効性
		677	1298		
1	尋常性乾癬	C/C	A/A	-	+
2	乾癬性関節炎	C/C	A/A	-	+
3	尋常性乾癬	C/T	A/C	肝機能障害※	+
4	乾癬性関節炎	C/C	A/C	-	+
5	乾癬性紅皮症	C/C	A/A	-	+
6	乾癬性関節炎	T/T	A/A	肝機能障害※	-
7	尋常性乾癬	C/T	A/C	-	-

※ ケース 3 AST 53 IU/l ALT 61 IU/l

ケース 6 AST 60 IU/l ALT 83 IU/l