

Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms of the Aryl Hydrocarbon  
Receptor in Japanese Psoriasis Patients

(日本人の乾癬患者における芳香族炭化水素受容体の一塩基多型解析)

中村有希子

山口大学大学院医学系研究科  
皮膚科学分野

平成 29 年 4 月

## 目次

1	要旨	3
2	研究の背景	3
3	目的	4
4	方法	4
1)	対象	4
2)	全エクソームシーケンス解析	4
3)	エクソームデータ解析	4
4)	ジェノタイピング解析	4
5)	HLAタイピング	5
6)	統計分析	5
5	結果	5
1)	<i>AHR</i> rs2074113の遺伝子型頻度とアリル頻度	5
2)	<i>AHR</i> rs2066853の遺伝子型頻度とアリル頻度	5
3)	HLA-C*06:02 遺伝子型の頻度	6
4)	HLA-C*06:02遺伝子型陽性の尋常性乾癬患者群とHLA-C*06:02遺伝子型陰性の尋常性乾癬患者群における <i>AHR</i> rs2074113の遺伝子型頻度とアリル頻度	6
5)	HLA-C*06:02遺伝子型陽性の尋常性乾癬患者群とHLA-C*06:02遺伝子型陰性の尋常性乾癬患者群における <i>AHR</i> rs2066853の遺伝子型頻度とアリル頻度	6
6	考察	6
7	結語	7
8	謝辞	8
9	参考文献	8
10	図表	11

## 1 要旨

芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor : AHR) はダイオキシン類の受容体であり、いくつかの T 細胞に作用し分化に影響を与えることで自己免疫疾患の発症に関与している可能性があると考えられている。

今回われわれは、全エクソームシーケンス解析を行うことにより、2つの *AHR* 遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP)、rs2074113 および rs2066853 を抽出した。さらに、これら2つの SNP と乾癬の疾患感受性との相関に関して、当科で収集した 185 名の尋常性乾癬患者および 145 名の健常者について TaqMan® SNP Genotyping Assays により解析を行った。

その結果、乾癬患者群および健常者群のアリル頻度は、rs2074113 では、両集団で G アリル : 0.59、T アリル : 0.41 であり、rs2066853 では、両集団で A アリル : 0.42、G アリル : 0.58 であり、両集団でアリル頻度に有意差はなく、*AHR* rs2074113 および rs2066853 と乾癬疾患感受性との相関は認められなかった。

しかしながら、乾癬の疾患感受性遺伝子である HLA-Cw\*06:02 の有無で比較すると、*AHR* rs2066853 の A/A 型は HLA-Cw\*06:02 陰性乾癬患者群と比べ HLA-Cw\*06:02 陽性乾癬患者群で有意に減少していた。以上の解析結果から、*AHR* rs2066853 の A/A 型は、日本の乾癬患者において乾癬発症の予防的な遺伝子である可能性があることが示唆された。

## 2 研究の背景

乾癬は、表皮の炎症と角化細胞のターンオーバーの亢進を認める代表的な炎症性角化症であり、Th1 細胞、Th17 細胞などを介した種々の免疫学的異常を呈する。近年、IL-22 を産生するが IFN- $\gamma$ 、IL-17 を産生しない新たなヘルパーサブセットである Th22 細胞が発見されており、注目を集めている<sup>1),2),3),4)</sup>。芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor : AHR) は Th22 細胞の転写因子であり、IL-22 の産生を誘導する<sup>5),6),7)</sup>。Th22 細胞は正常皮膚に存在するとともに、乾癬などの炎症性皮膚疾患患者において末梢血と比べて皮膚病変内で多数認められており、実際に皮膚の恒常性の維持や皮膚疾患の病態形成にかかわっているものと考えられる<sup>4),8)</sup>。IL-22 はケラチノサイトの分化や表皮の過形成に関与しており、乾癬において重要な役割と考えられている<sup>7),9)</sup>。

AHR はダイオキシン類の受容体であり<sup>10)</sup>、ダイオキシン類による毒性作用を引き起こすのみならず、その活性化により免疫反応の調節や T 細胞の分化などの反応を惹起し、慢性炎症性皮膚疾患における表皮の分化異常に関与すると考えられている<sup>11),12),13),14)</sup>。AHR が乾癬の病態形成において重要な役割を果たしている可能性があり、乾癬の発症に影響する *AHR* の遺伝子多型の同定により、疾患感受性を規定する因子として診断と治療に役立てる



可能性があると考え本研究を行った。

### 3 目的

本研究ではシーケンス解析により2つの *AHR* 遺伝子の一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism: SNP) を抽出し、ジェノタイピングを用いて尋常性乾癬患者における遺伝子多型の分布を調べることで、*AHR* 遺伝子多型が乾癬の疾患感受性を規定する因子になり得るかを調べることを目的とした。また、乾癬の疾患感受性遺伝子である HLA-C\*06:02 についても併せて検討した。

### 4 方法

#### 1) 対象

本研究は、尋常性乾癬患者 185 人と健常者 145 人を対象とした。尋常性乾癬患者の年齢は 12 歳から 91 歳、平均は 53 歳で、そのうち 148 人 (80%) は男性であり、37 人 (20%) は女性であった。健常者は 22 歳から 54 歳、平均は 28 歳で、80 人 (55%) が男性、65 人 (45%) が女性であった。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遺伝子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、同意を得た上で血液を採取した。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。

#### 2) 全エクソームシーケンス解析

尋常性乾癬患者 1 名 (68 歳、男性) と膿疱性乾癬患者 2 名 (50 歳、女性・51 歳、男性)、健常者 1 名 (41 歳、女性) の計 4 名の全エクソームシーケンス解析を行った。

ゲノム DNA 3  $\mu$ g を断片化して (M220, Covaris)、DNA ライブラリーを作製し、目的領域に相補的に設計された RNA (SureSelect Oligo Capture library, Agilent) とハイブリダイズさせ、回収された DNA だけを濃縮して PCR 増幅し、シーケンスライブラリーを作成した (SureSelectXT Human All Exon v5, Agilent)。シーケンス解析は、ペアエンドシーケンス法 (Illumina HiSeq 2000, Illumina) で行った。

#### 3) エクソームデータ解析

シーケンス解析結果をゲノム参照配列 (GRCh37/hg19) と比較して変異塩基を検出し、*AHR* rs2074113 (c.908+33G>T) および rs2066853 (c.1661G>A) を抽出した。(表 1 および図 1)

#### 4) ジェノタイピング解析



抽出した DNA をリアルタイム polymerase-chain reaction (PCR)法で増幅させ、ジェノタイピングを行った (Steponplus™ Real Time PCR System, Applied Biosystems)。プライマーと TaqMan プローブは rs2074113 および rs2066853 に対しそれぞれ TaqMan®SNP Genotyping Assays の C\_16163703\_10 および C\_11170747\_20 を使用し、rs2074113 の遺伝子多型(G/G, G/T, T/T)および rs2066853 の遺伝子多型(G/G, G/A, A/A)を解析し、遺伝子多型の分布を調べた。PCR 反応は、熱変性を 95°C で 15 秒、アニーリング/伸長反応を 60°C で 1 分とし、40 サイクル行った。

#### 5) HLA タイピング

HLA-C 遺伝子の DNA タイピングは PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer) 法で行った<sup>15)</sup>。抽出した DNA とアレル特異的な塩基配列を設定したプライマーを用いて PCR 増幅をし、アガロースゲル電気泳動を行い、その増幅パターンにより、アレルの判定を行った。

以上の解析結果をもとに、尋常性乾癬発症の有無と rs2074113 および rs2066853 の遺伝子多型との関連を検討した。また、HLA-C\*06:02 の有無とも併せて検討した。

#### 6) 統計分析

データ解析には Fisher の正確確率検定を用いた。多重比較検定における多重性の調整には Bonferroni 補正を行った。

## 5 結果

### 1) *AHR* rs2074113 の遺伝子型頻度とアレル頻度

*AHR*rs2074113 の遺伝子型頻度に関して、尋常性乾癬患者群では G/G 型が 38%(=70/185)、G/T 型が 42%(=78/185)、T/T 型が 20%(=37/185) であった。健常者群では G/G 型が 33%(=48/145)、G/T 型が 51%(=74/145)、T/T 型が 16%(=23/145) であった。G/G 型、G/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 ( $\chi^2=0.39$ )。アレル頻度で見ると、両群ともに G アレル頻度が 0.59、T アレル頻度が 0.41 であった。G および T いずれのアレルにおいても、両群の間に統計学的有意差は認められなかった (表 2)。

### 2) *AHR* rs2066853 の遺伝子型頻度とアレル頻度

*AHR*rs2066853 の遺伝子型頻度に関して、尋常性乾癬患者群では G/G 型が 35%(=66/185)、G/A 型が 45%(=83/185)、A/A 型が 20%(=36/185) であった。健常者群では G/G 型が 31%(=46/145)、G/A 型が 52%(=75/145)、A/A 型が 17%(=24/145) であった。G/G 型、G/A 型、A/A 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つ



た。遺伝子型の分布は Hardy-Weinberg の法則に従っていた ( $\chi^2=0.54$ )。アリル頻度で見ると、両群ともに G アリル頻度が 0.58、A アリル頻度が 0.42 であった。G および A 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認められなかった (表 2)。

### 3) HLA-C\*06:02 遺伝子型の頻度

HLA-C\*06:02 遺伝子型陽性の頻度は、尋常性乾癬患者群で 10%(=19/185)、健常者群で 0%(=0/145)であり、統計学的有意差が認められた( $p = 1.09 \times 10^{-5}$ ) (表 3)。

### 4) HLA-C\*06:02 遺伝子型陽性の尋常性乾癬患者群と HLA-C\*06:02 遺伝子型陰性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2074113 の遺伝子型頻度とアリル頻度

HLA-C\*06:02 陽性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2074113 の遺伝子型頻度は、G/G 型が 53%(=10/19)、G/T 型が 42%(=8/19)、T/T 型が 5%(=1/19) であった。HLA-C\*06:02 陰性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2074113 の遺伝子型頻度は、G/G 型が 36%(=60/166)、G/T 型が 42%(=70/166)、T/T 型が 22%(=36/166) であった。HLA-C\*06:02 陽性の尋常性乾癬患者群と HLA-C\*06:02 陰性の尋常性乾癬患者群を比較するといずれの遺伝子型とアリルにおいても、両群の間に統計学的有意差は認められなかった (表 4)。

### 5) HLA-C\*06:02 遺伝子型陽性の尋常性乾癬患者群と HLA-C\*06:02 遺伝子型陰性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2066853 の遺伝子型頻度とアリル頻度

HLA-C\*06:02 陽性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2066853 の遺伝子型頻度は、G/G 型が 58%(=11/19)、G/A 型が 42%(=8/19)、A/A 型が 0%(=0/19) であった。HLA-C\*06:02 陰性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2066853 の遺伝子型頻度は、G/G 型が 33%(=55/166)、G/A 型が 45%(=75/166)、A/A 型が 22%(=36/166) であった。HLA-C\*06:02 陽性の尋常性乾癬患者群における A/A 型の頻度は HLA-C\*06:02 陰性の尋常性乾癬患者群と比較すると統計学的優位差が認められた (A/A vs. G/G:  $p = 0.0073$ )。多重比較に対する Bonferroni 補正後の有意水準は  $P < 0.0167$  ( $0.05/3 = 0.0167$ ) とした。アリル頻度でみると、HLA-C\*06:02 陽性の尋常性乾癬患者群では A アリルが 0.21、G アリルが 0.79、HLA-C\*06:02 陰性の尋常性乾癬患者群では A アリルが 0.44、G アリルが 0.56 であり、A アリルの頻度に統計学的有意差が認められた ( $p = 0.0055$ ) (表 4)。

## 6 考察

乾癬は、遺伝的な背景のもとに様々な環境因子の影響が加わると発症するとされている。近年、ヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen: HLA) との相関が認められ、HLA-C 領域近辺の *PSORS1* が主遺伝子として機能することが示唆されている<sup>16),17),18),19)</sup>。そのうち HLA クラス I 抗原である HLA-C\*06:02 は人種差を超えて乾癬と非常に強い相関を示す<sup>20)</sup>。



PSORS1 領域に位置する  $\alpha$ -herix coiled-coil rod homologue (HCR) 遺伝子多型は HLA-C との連鎖不均衡により尋常性乾癬の発症に相関が認められると報告されている<sup>21),22),23)</sup>。

本研究で、我々は全エクソームシーケンス解析の結果より、7 番染色体に位置する *AHR* 遺伝子の 2 つの SNP を抽出し、*AHR* の遺伝子多型と尋常性乾癬の発症に関連があるかを検討した。その結果、今回検討した 2 つの SNP では明確な相関は認められず、*AHR* の遺伝子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。HLA-C\*06:02 は乾癬の疾患感受性遺伝子であり、今回の研究でも、HLA-C\*06:02 は健常者群と比較して、乾癬患者群に多く認められた (表 3)。さらに、*AHR* rs2066853 の A/A 型は HLA-C\*06:02 陰性の乾癬患者群と比較すると HLA-C\*06:02 陽性の乾癬患者群で有意に減少していた (表 4)。これらの解析結果から、*AHR* rs2066853 の A/A 型は乾癬の発症に何らかの予防的な働きをする遺伝子である可能性が推測された。

*AHR* の遺伝子多型についての報告はいくつかあるが<sup>24)</sup>、これまでに乾癬との関連についての報告はない。それゆえ、HLA-C\*06:02 陽性の乾癬患者における、*AHR* rs2066853 の A/A 型が *AHR* の制御に関与し乾癬の病態に影響を及ぼすかは明らかでない。本研究で検討した *AHR* rs2066853 の遺伝子多型に関して、血中の *AHR*・*AHR* 核輸送因子 (*AHR* nuclear translocator : ARNT)・薬物代謝酵素である cytochrome P450 1B1 (*CYP1B1*) の mRNA を測定した実験では、A/A 型で上記全ての mRNA の発現が優位に低下していた<sup>25)</sup>。今回、血中の *AHR*・ARNT・*CYP1B1* の mRNA 活性の測定は行っていないが、*AHR* rs2066853 の A/A 型で、*AHR* の作用発現が低下していると仮定すれば、*AHR* を介する T 細胞の免疫応答を抑えることにより乾癬の発症を予防している可能性が示唆される。

真菌であるマラセチアは乾癬の発症や増悪に関連があるといわれている<sup>26),27)</sup>。マラセチア由来の *AHR* リガンドであるインドール化合物は、*AHR* 活性化を介して cytochrome P450 1A1 (*CYP1A1*)、*CYP1B1* などの発現を誘導したことより、マラセチア関連皮膚疾患の病態に関与している可能性が示唆されている<sup>28)</sup>。それゆえ、抗真菌剤は *AHR* による免疫応答を調節して乾癬の治療に有効である可能性が推測される。

今回の *AHR* 遺伝子多型と乾癬の疾患感受性に関する解析結果から、今回検討した *AHR* の 2 つの SNP 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、*AHR* rs2066853 の A/A 型は乾癬の発症に予防的な影響を及ぼす可能性が示された<sup>29)</sup>。今後、乾癬の病態における *AHR* の役割やその機序を解明し、治療に役立てることを期待する。

## 7 結語

*AHR* 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ったが、乾癬の疾患感受性遺伝子である HLA-Cw\*06:02 の有無で比較すると、*AHR* rs2066853 の A/A 型は HLA-Cw\*06:02 陽性乾癬患者群で有意に減少しており、*AHR* rs2066853 の A/A 型



は、日本の乾癬患者において乾癬発症の予防的な遺伝子である可能性があることが示唆された<sup>29)</sup>。

## 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、武藤正彦名誉教授、下村裕教授に感謝致します。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感謝いたします。

## 9 参考文献

1. Fujita, H., Nogralles, K.E., Kikuchi, T., Gonzalez, J., Carucci, J.A., Krueger, J.G.: Human Langhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **106**: 21795-21800, 2009.
2. Duhon, T., Geiger, R., Jarrossay, D., Lanzaveccia, A. and Sallusto, F.: Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat. Immunol.*, **10**: 857-863, 2009.
3. Liu, Y., Yang, B., Zhou, M., Zhang, J., Chen, H. and Wu, C.: Memory IL-22-producing CD4(+) T cells specific for *Candida albicans* are present in humans. *Eur. J. Immunol.*, **39**: 1472-1479, 2009.
4. Nogralles, K.E., Zaba, L.C., Shemer, A., Fuentes-Duculan, J., Cardinale, I., Kikuchi, T., Ramon, M., Bergman, R., Krueger, J.G. and Guttman-Yassky, E.: IL-22 producing “Th22” cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing T(H)17 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **123**: 1244-1252, 2009.
5. Veldhoen, M., Hirota, K., Westendorp, A.M., Buer, J., Dumoutier, L., Renauld, J.C., Stockinger, B.: The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*, **453**: 106-109, 2008.
6. Veldhoen, M. and Duarte, J.H.: The aryl hydrocarbon receptor: fine-tuning the immune-response. *Curr. Opin. Immunol.*, **22**: 747-752, 2010.
7. Triari, S., Kaplan, C.D., Tran, E.H., Crellin, N.K. and Spits, H.: Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat. Immunol.*, **10**: 864-871, 2009.
8. Van den Bogaard, E.H., Bergboer, J.G., Vonk-Bergers, M. van Vlijmen-Willems, I.M., Hato, S.V., van der Valk, P.G., Schröder, J.M., Joosten, I., Zeeuwen, P.L. and Schalkwijk, J.: Coal tar induces



- AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*, **123**: 917-927, 2013.
9. Ma, H.L., Liang, S., Li, J., Napierata, L., Brown, T., Benoit, S., Senices, M., Gill, D., Dunussi-Joannopoulos, K., Collins, M., Nickerson-Nutter, C., Fouser, L.A. and Young, D.A.: IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J. Clin. Invest.*, **118**: 597-607, 2008.
  10. Stevens, E.A., Mezrich, J.D. and Bradfield, C.A.: The aryl hydrocarbon receptor: a perspective on potential roles in the immune system. *Immunology*, **127**: 299-311, 2009.
  11. Apetoh, L., Quintana, F.J., Pot, C., Joller, N., Xiao, S., Kumar, D., Burns, E.J., Sherr, D.H., Weiner, H.L. and Kuchroo, V.K.: The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. *Nat. Immunol.*, **11**: 854-861, 2010.
  12. Gandhi, R., Kumar, D., Burns, E.J., Nadeau, M., Dake, B., Laroni, A., Kozoriz, D., Weiner, H.L. and Quintana, F.J.: Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, **11**: 846-853, 2010.
  13. Kimura, A., Naka, T., Nohara, K., Fuji, Kuriyama, Y. and Kishimoto, T.: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **105**: 9721-9726, 2008.
  14. Quintana, F.J., Basso, A.S., Iglesias, A.H., Korn, T., Farez, M.F., Bettelli, E., Caccamo, M., Oukka, M. and Weiner, H.L.: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, **453**: 65-71, 2008.
  15. Date, Y., Kimura, A., Kato, H., and Sasazuki, T.: DNA typing of the HLA-A gene: population study and identification of four new alleles in Japanese. *Tissue Antigens*, **47**: 93-101, 1996.
  16. Trembath, R.C., Clough, R.L., Rosbotham, J.L, Jones, A.B., Camp, R.D., Frodsham, A., Browne, J., Barber, R., Terwilliger, J., Lathrop, G.M. and Barker, J.N.: Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum. Mol. Genet.*, **6**: 813-820, 1997.
  17. Jenisch, S., Henseler, T., Nair, R.P., Guo, S.W., Westphal, E., Stuart, P., Krönke, M., Voorhees, J.J., Christophers, E. and Elder JT.: Linkage analysis of HLA markers in familial psoriasis: Strong disequilibrium effects provide evidence for a major determinant in the HLA-B/-C region. *Am. J. Hum. Genet.*, **63**:191-199, 1998.
  18. Veal, C.D., Clough, R.L., Barber, R.C., Mason, S., Tillman, D., Ferry, B., Jones, A.B.,



- Ameen, M., Balendran, N., Powis, S.H., Burden, A.D., Barker, J.N. and Trembath, R.C.: Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J. Med. Genet.*, **38**: 7-13, 2001.
19. Zhang, X.J., He, P.P., Wang, Z.X., Zhang, J., Li, Y.B., Wang, H.Y., Wei, S.C., Chen, S.Y., Xu, S.J., Jin, L., Yang, S. and Huang, W.: Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21(PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese Hans. *J. Invest. Dermatol.*, **119**: 1361-1366, 2002.
20. Gudjansson, J.E., Karason, A., Runarsdottir, E.H., Antonsdottir, A.A., Hauksson, V.B., Jónsson, H.H., Gulcher, J., Stefansson, K. and Valdimarsson, H.: Distinct clinical difference between HLA-Cw\*0602 positive and negative psoriasis patients- an analysis of 1019 HLA-C and HLA-B-typed patients. *J. Invest. Dermatol.*, **126**: 740-745, 2006.
21. Asumalahti, K., Laitinen, T., Itkonen-Vatjus, R., Lokki, M.L., Suomela, S., Snellman, E., Saarialho-Kere, U. and Kere, J.: A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum. Mol. Genet.*, **9**: 1533-42, 2000.
22. Asumalahti, K., Veal, C., Laitinen, T., Suomela, S., Allen, M., Elomaa, O., Moser, M., de Cid, R., Ripatti, S., Vorechovsky, I., Marcusson, J.A., Nakagawa, H., Lazaro, C., Estivill, X., Capon, F., Novelli, G., Saarialho-Kere, U., Barker, J., Trembath, R. and Kere, J.: Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. *Hum. Mol. Genet.*, **11**: 589-97, 2002.
23. Yamaguchi, M., Tanaka, A. and Muto, M.: A possible Association of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Alpha-Helix Coiled-Coil Rod Homologue Gene with Psoriasis in a Japanese Population. *Bull. Yamaguchi. Med. Sch.*, **55**: 43-49, 2008.
24. Koyano, S., Saito, Y., Fukushima-Uesaka, H., Ishida, S., Ozawa, S., Kamatani, N., Minami, H., Ohtsu, A., Hamaguchi, T., Shirao, K., Yoshida, T., Saijo, N., Jinno, H. and Sawada, J.: Functional analysis of six human aryl hydrocarbon receptor variants in a Japanese population. *Drug. Metab. Dispos.*, **33**: 1254-1260, 2005.
25. Helmig, S., Seelinger, J.U., Döhrel, J. and Schneider, J.: RNA expressions of AHR, ARNT and CYP1B1 are influenced by AHR Arg554Lys polymorphism. *Mol. Genet. Metab.*, **104**: 180-184, 2011.
26. Takemoto, A., CHO, O., Morohoshi, Y., Sugita, T. and Muto, M.: Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J. Dermatol.*, **42**:166-170, 2015.



27. Takahata, Y., Sugita, T., Himura, M. and Muto, M.: Quantitative analysis of *Malassezia* in the scale of patients with psoriasis using a real-time polymerase chain reaction assay. *Br. J. Dermatol.*, **157**: 670-673, 2007.
28. Magiatis, P., Pappas, P., Gaitanis, G., Mexia, N., Melliou, E., Galanou, M., Vlachos, C., Stathopoulou, K., Skaltsounis, Marselos, M., Velegaki, A., Denison, M.S. and Bassukas, I.D.: *Malassezia* yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J. Invest. Dermatol.*, **133**: 2023-2030, 2013.
29. Nakamura, A., Nakamura, Y., Tanaka, A. and Muto, M.: Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms of the Aryl Hydrocarbon Receptor in Japanese Psoriasis Patients. *Bull. Yamaguchi. Med. Sch.*, **63**: 41-48, 2016.

## 10 図表

図1 : AHR 遺伝子における遺伝子多型 rs2074113 と rs2066853 の部位

表1 : エクソームシーケンス解析結果

表2 : AHR rs2074113 と rs2066853 の遺伝子型頻度とアリル頻度

表3 : HLA-C\*06:02 遺伝子型頻度

表4 : HLA-C\*06:02 遺伝子型陽性の尋常性乾癬患者群と HLA-C\*06:02 遺伝子型陰性の尋常性乾癬患者群における AHR rs2074113 と rs2066853 の遺伝子型頻度とアリル頻度

図1: AHR遺伝子における遺伝子多型rs2074113とrs2066853の部位

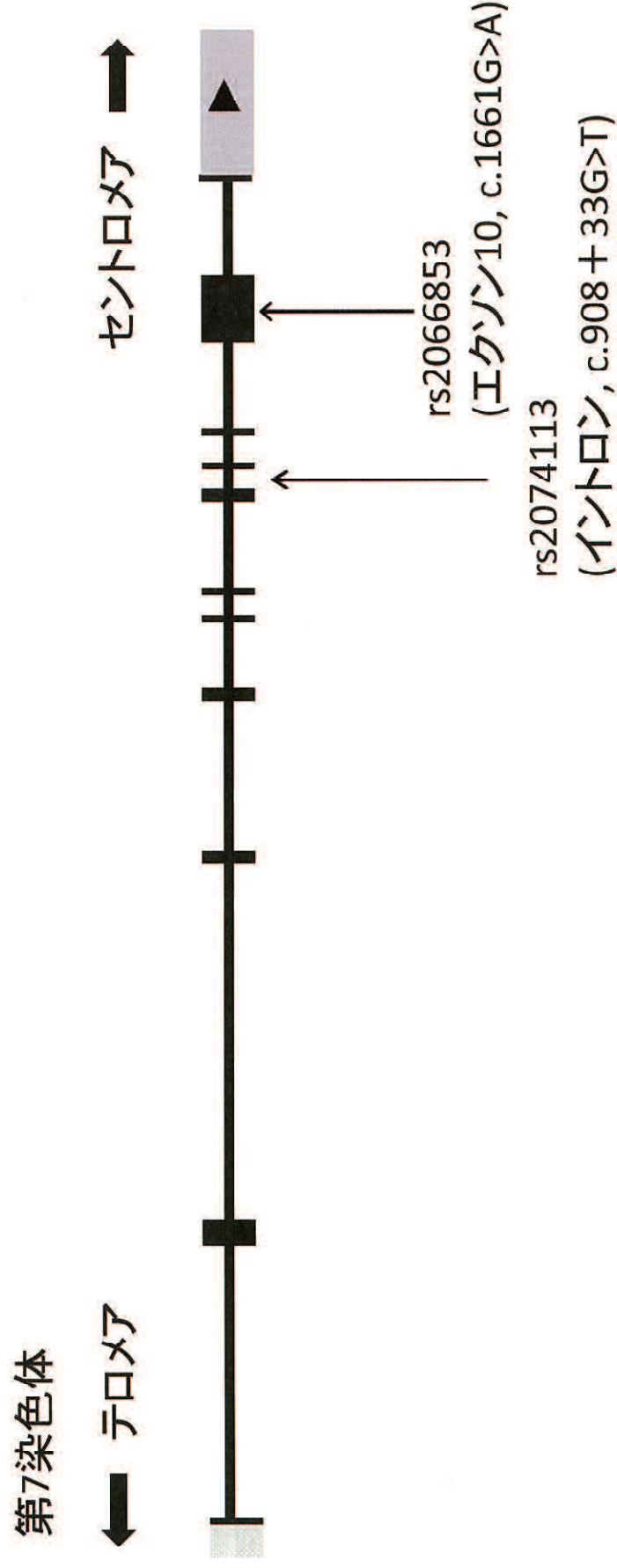




表1 エクソームシーケンス解析結果

遺伝子	ID	配列	ALT	SNP	DNA changes	尋常性乾癬	膿疱性乾癬①	膿疱性乾癬②	健常者
AHR	rs2074113	イントロン	G	T	c.908+33G>T	G/G	G/T	G/G	T/T
AHR	rs2066853	エクソン10	G	A	c.1661G>A	G/G	G/A	G/G	A/A

\* 膿疱性乾癬①: 50歳, 女性

\* 膿疱性乾癬②: 51歳, 男性

表2 AHR rs2074113とrs2066853の遺伝子型頻度とアリル頻度

SNP	遺伝子型	尋常性乾癬 (n = 185)		健康者 (n = 145)		H-W	P	アリル	尋常性乾癬 (2n = 370)		健康者 (2n = 290)		P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
rs2074113	G/G	70 (38%)	48 (33%)	0.39		G	218 (59%)	170 (59%)	1.0000				
	G/T	78 (42%)	74 (51%)		0.2181 (G/T vs. G/G)	T	152 (41%)	120 (41%)					
	T/T	37 (20%)	23 (16%)		0.8715 (T/T vs. G/G)								
rs2066853	G/G	66 (35%)	46 (31%)	0.54		G	215 (58%)	167 (58%)	0.9367				
	G/A	83 (45%)	75 (52%)		0.3219 (G/A vs. G/G)	A	155 (42%)	123 (42%)					
	A/A	36 (20%)	24 (17%)		1.0000 (A/A vs. G/G)								

\* アリル頻度はHardy-Weinberg法則に適合した。



表4 HLA-C\*06:02遺伝子型陽性の尋常性乾癬患者群とHLA-C\*06:02遺伝子型陰性の尋常性乾癬患者群におけるAHR rs2074113とrs2066853の遺伝子型頻度とアリル頻度

SNP	遺伝子型	HLA-C*06:02-陽性尋常性乾癬 (n = 19)		HLA-C*06:02-陰性尋常性乾癬 (n = 166)		P	アリル	HLA-C*06:02-陽性尋常性乾癬 (2n = 38)		HLA-C*06:02-陰性尋常性乾癬 (2n = 332)		P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)			
rs2074113	G/G	10 (53%)	60 (36%)	G	28 (74%)	190 (57%)	0.4645 (G/T vs. G/G) 0.0927 (T/T vs. G/G)	G T	30 (79%) 8 (21%)	185 (56%) 147 (44%)	0.0564	
	G/T	8 (42%)	70 (42%)		10 (26%)	142 (43%)						
	T/T	1 (5%)	36 (22%)									
rs2066853	G/G	11 (58%)	55 (33%)	G	30 (79%)	185 (56%)	0.2243 (G/A vs. G/G) 0.0073 (A/A vs. G/G)	G A	30 (79%) 8 (21%)	185 (56%) 147 (44%)	0.0055	
	G/A	8 (42%)	75 (45%)									
	A/A	0 (0%)	36 (22%)									

多重比較に対するBonferroni補正後の有意水準は $P < 0.0167$  とした。