

今日の医学

オーダーメイド医療を見据えた
乾癬原因遺伝子の探索

山口大学医学部分子制御系・皮膚科学講座

武藤正彦

Key words : 乾癬, オーダーメイド医療, 原因遺伝子

はじめに

乾癬は皮膚科領域で取り扱う代表的な炎症性角化症である。乾癬の病態・病因は未だ明らかとはされておらず、表皮細胞の増殖・角化異常、免疫機能異常、遺伝要因、環境要因と多岐にわたる報告がある。そのなかにおいて、近年の分子遺伝学の進歩に伴った乾癬のゲノム解析は着実に成果をあげており、原因遺伝子の解明、オーダーメイド医療への応用を含め、今後急速に発展する分野と思われる。

乾癬と遺伝要因

わが国においては、山口大学・武藤正彦を班長とする「乾癬遺伝子保存研究班」が組織され遺伝要因の解析を推進しており、その活動のひとつとして乾癬多発家系の調査がおこなわれている。遺伝要因の関与を考える際に家族内集積性が認められることは重要な事実であり、現在わが国には62家系存在することが明らかにされている。また海外では双生児研究法による解析がおこなわれており、一卵性双生児間での発症一致率は二卵性双生児間での発症一致率に比して有意に高いと報告されている(71%VS 22%)。一般に、一卵性双生児相互間の差は環境の差のみに起因するのに対し、二卵性双生児相互間の差は遺伝と環境の両方の差に起因するため、この結果は、乾癬の発症には明らかに遺伝要因が関与していることを示唆している。

乾癬とHLA

HLAは高度な多型性に富み抗原性の個体差を示す分子であることに加え、生体の免疫制御に深く関わる分子でもあるため、1970年代前半より現在に至るまで乾癬の原因遺伝子検索の主な対象とされ研究が進められている。なかでも乾癬とHLA-Cw6との強い相関が示唆されているが、現時点では、原因遺伝子はHLA-Cw6そのものではなく、HLA-C遺伝子の近傍に存在すると推定されている。

乾癬の原因遺伝子探索

乾癬は単純なMendel遺伝は示さず、その発症には数種類の遺伝子の異常が関与していると考えられている。連鎖解析や罹患同胞対法を用いた研究結果などから、乾癬の発症にはPSORS1 (6p21), PSORS2 (17q), PSORS3 (4q), PSORS4 (1q), PSORS5 (3q), PSORS6 (19p), PSORS7 (1p) の7つの候補遺伝子座をはじめとして多くの遺伝子座の関与が推察されている。なかでもHLA領域が含まれるPSORS1遺伝子座に関する解析が進んでおり、HCR, SPRI, STG, SEEK1, CDSN, TNF- α などが原因遺伝子の候補として注目されている。HCRは健常部よりも乾癬病巣部に強く発現することからも乾癬の原因遺伝子である可能性が高いとされ、特に4ヶ所のSNP (single nucleotide polymorphism; SNP) (HCR307*T, HCR325*T, HCR1723*T, HCR2327*G) はアミノ酸置換を起こし重要であることが報告されており、われわれも新たな多型解析をおこなっているところである。TNF- α は炎症性サイトカインであることから乾癬の原因遺伝子候補としてあげられており、乾癬においては238番目のヌクレオチドがG/GからA/Aのホモ接合体へ変異した頻度が有意に増加していることが報告されている。しかし、われわれがおこなった日本人の関節症性乾癬患者および尋常性乾癬患者を対象とした解析結果では有意な変異は認められず、未だ統一した見解は得られていない。

KIR遺伝子多型解析

別の遺伝学的アプローチとしてKIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor) 遺伝子の多型解析があげられる。KIRはナチュラルキラーT (NK-T) 細胞に発現し、HLA分子のレセプターとして機能することから、免疫疾患と遺伝疾患の両面を合わせ持つ乾癬の原因遺伝子の可能性が強く示唆されている。KIRは約14の遺伝子ファミリーでコードされ、その構成遺伝子は数や種類において極めて多様に富んでいる。KIRは大きく抑制性シグナル型と活性化シグナル型の2つのタイプに分けられ、抑制性シグナルが活性化シグナルよりも優位に働くことでNK-T細胞の誤った活性化を防止する機構となっているが、病的状態においてはそのバランスが崩れ乾癬の病態形成に一役を担っている可能性があると考えられている。これまでに、活性化シグナル型のKIR2DS1 (CD158a short form), KIR2DS2 (CD158b short form) およびKIR3DS1と関節症性乾癬との有意な相関や、KIR2DS1と尋常性乾癬との有意な相関が報告されている。

乾癬ゲノム解析の臨床応用

乾癬の治療として、外用療法 (ステロイド, ビタミンD₃), 内服療法 (シクロスポリン, エトレチナート, メトトレキサート), 紫外線療法などがおこなわれているが、治療法の選択についての明確な指標はなく、加えて、その治療効果や副作用の程度については個人差が大きいように思われる。最近普及しつつあるオーダーメイド医療は個々の遺伝情報の差に基づいて患者主体の医療を実践することをめざすものであり、乾癬治療においても実現されることが期待されている。われわれは、まだ臨床研究に取り組みはじめたばかりであるが、シクロスポリン内服投与を行った乾癬患者について各患者のKIRのゲノム解析結果と治療効果の相関を比較検討し、活性化シグナル型のKIRを保有する数が少ない患者の方がシクロスポリンの治療効果が大きいという結果を得ている。

今後、ゲノム情報を利用することにより、発症の予測、最適な治療法の選択、副作用の発現率・程度などの予測などが個々の患者レベルで可能となることが期待される。

単一遺伝子疾患における 表現型の多様性

山口大学医学部保健学科・病態検査学講座

服部幸夫, 山城安啓

Key words : サラセミア, LCR (locus control region), $\epsilon\gamma\delta\beta$ -サラセミア, ATR-16, ATR-X

単一遺伝子の異常で説明できる単一遺伝子病は、比較的一様な病像を示すと期待されるが、実際は決して単純ではない。ここでは、ゲノムプロジェクトの終了により分析幅が広がってきた単一遺伝子病のプロトタイプとして、サラセミアを取り上げて解説する。

1) 単一遺伝子異常の多様性

塩基配列の異常を決定することで、異常の原因を説明できる。しかし、それによる表現型はプロモーター変異<スプライシング≦フレームシフト<超不安定血色素の順にひどくなる。プロモーター変異の β サラセミアのホモ接合体では定期的輸血は不必要で比較的軽症である。しかし、一部のスプライシングおよびフレームシフト変異のホモ接合体は定期的輸血なしでは生きられない。遺伝子の発現をある程度有するプロモーター変異に対して、スプライシング変異の一部やフレームシフトでは実効性のある発現が全く見られないからである。一方、超不安定血色素では発現は正常と考えられるが産生されたグロビンが変性して膜に傷害を与えるためにヘテロ接合体であっても激しい溶血をきたす場合がある。これらは、変異の場所、種類によりある程度は説明可能であり、成書にもある程度記載されている。

2) 単一遺伝子異常だけでは説明できない表現型

変異が確かに存在する。しかし、それで予測される表現型より実際ははるかに病態 (ここでは貧血) が重篤である場合が少なからず認められる。他の遺伝子異常が合併する場合はその一つであり、この例