

### 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D<sub>3</sub>), 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<超不安定色素の順にひどくなる。プロモーター変異の $\beta$ 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

として $\beta$ サラセミアにおける $\alpha$ グロビン遺伝子の多重複がある。サラセミアは $\alpha/\beta$ グロビン産生のアンバランスが原因なので、産生が少なくなった $\beta$ グロビンに産生が過剰の $\alpha$ グロビンが重なり、通常の $\beta$ サラセミアより症状が重くなったものである。その他に、後天的な合併症、例えば、感染症、妊娠、鉄欠乏性貧血あるいは症候性貧血をきたす疾患などの存在がある。特に、妊娠中は本来軽症型であるサラセミアでも高度の貧血がみられることが少なくない。

### 3) 他の遺伝子との連関

ポストゲノム時代を迎え、広範囲欠失型の異常が分析可能となってきており、グロビン遺伝子の周辺の異常まで分析が拡大してきた。 $\beta$ グロビン遺伝子群の全てをコントロールするlocus control region (LCR)が発見されたのはさほど新しいことではないが、このLCRが欠損しているとそれが関係するすべての $\beta$ グロビン遺伝子群の発現が完全にストップする。かくして、新しいサラセミアである「 $\epsilon\gamma\delta\beta$ サラセミア」が発見された。このサラセミアのホモ接合体は早期に流産となっていると思われるが、ヘテロ接合体でも胎児によってはかなり重症の貧血を示す。ただ、その程度は流産に終わっている者から、正常に生まれるものまでかなり多様と考えられる。その原因はまだ分かっていない。我々の施設でも日本で初めて同定され、既に数症例が集まっている。また、 $\alpha$ グロビン遺伝子群ごと広範に欠失したものにalpha thalassemia mental retardation (ATR)-16がある。「16」は $\alpha$ グロビンが存在する第16染色体の部分欠失を意味する。以前より精神遅滞を示す幼児に時々 $\alpha$ サラセミアが見られるところから興味を持たれていたが、その原因の一つがATR-16として最近明らかとなった。 $\alpha$ グロビン遺伝子群の近傍に精神遅滞に関与する遺伝子が存在し、それが欠失した個体でATR-16が発症するようである。これも日本では従来報告がなく、現在4症例の遺伝子異常を我々の施設で分析中である。欠失の長さ次第で、 $\alpha$ グロビン遺伝子群近傍に存在する遺伝子の欠失の程度も変わってくるはずであるから、病像の違いはもっと大きくなっていくものと思われる。一方、広範囲遺伝子欠失ではないが、X染色体の異常により、遺伝子的には全く正常な $\alpha$ グロビン遺伝子を持って

いるにもかかわらず $\alpha$ サラセミアを呈し、同じく精神遅滞を示す一群も知られている。これはX染色体のATR-X遺伝子(helicaseの一種)の変異により $\alpha$ グロビン遺伝子の発現が抑制された結果生じたものである。

定点観測(特定の遺伝子の分析)のはずの単一遺伝子疾患がそれだけでは済まなくなっている。1遺伝子から2, 3遺伝子の関わりまで考慮せねばならない時代が来つつある。同じ遺伝性疾患でありながら、患者によって病像(表現型)が微妙に異なることがあるのは多くの医師が経験していることではないかと思われる。その根拠が少しずつ科学的に明らかになりつつある。

最後に、膨大な医学領域の中のサラセミアというごく微小な分野でさえ、その多様性、深さに驚かされる。実地医家がすべての領域に精通することはおよそ不可能である。現在でも診療科別のコンサルテーションは頻繁に行われているが、これからの医学はそれぞれの領域の専門家へのコンサルテーションが特に重要になってくるのではないだろうか。そのためには実地医家が具体的に誰に相談したらよいか、を簡単に知ることができるシステムが必要である。個人的あるいは学会別でデータベースを構築する動きも見られるが、現実には依然として「耳コミ」が主となっている。研究成果が患者に直接還元される「医療」になるためには、国家レベルでの取り組みが必要であろうし、また医療に貢献した分は分析者に収益として保障されなければ、コンサルテーションの拠点はいつか消滅し、日本の医療にマイナスとなってしまうことが危惧される。