

## 乾癬の疾患感受性遺伝子の同定

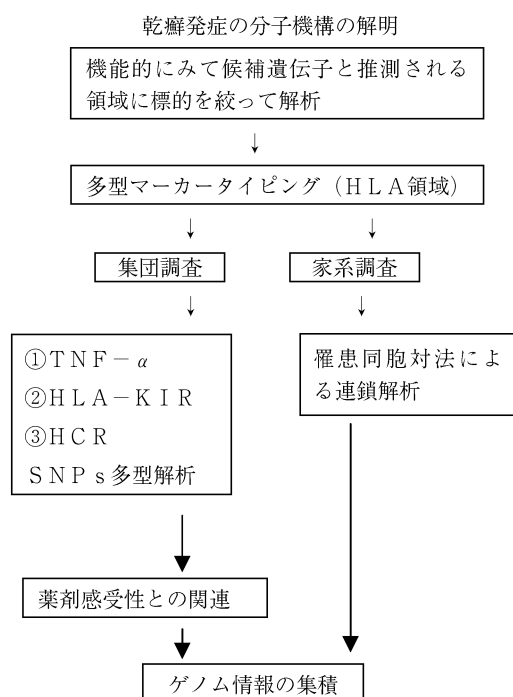
●武藤 正彦<sup>1)</sup> ◆濱本 嘉昭<sup>1)</sup> ◆尹 在一<sup>2)</sup>

1) 山口大学医学部分子感知医科学講座皮膚科 2) ソウル国立大学医学部皮膚科

### 〈研究の目的と進め方〉

- ① 難治性皮膚疾患である乾癬は遺伝要因の関与とともに、ストレス、肥満、加齢などの要因が相互に作用しあって発症する多因子疾患である。わが国における有病率は欧米に比べて低く、約0.5%程度と推定されている。性差はやや男性に多いが有意差はみられず、遺伝要因の組み合わせは個人によって異なることが予想される。
- ② 乾癬の病因・病態を解明するために、本研究計画では、連鎖解析および相関のデータに基づき、複数の候補遺伝子の変異解析を通して、乾癬の疾患感受性候補遺伝子を見出すことを目的とする。

### 〈研究開始時の研究計画〉



### 〈研究期間の成果〉

- 1) アポトーシスに関与するDR3レセプターの変異が乾癬と弱い相関を示すことを明らかにした(神戸大学塩沢俊一教授との共同研究)。1)
- 2) 何故、HLAが乾癬と強い相関を示すのかをHLAのレセプターとなっているKIRの多型解析を行うことにより、HLAクラスI遺伝子、KIR遺伝子の巧妙な組み合わせの違いによることを世界に先駆けて明らかにした。2)
- 3) しかもこのKIR多型性は乾癬の治療薬のひとつであるシクロスポリン治療反応性と相関することを世界で最初に明らかにした。3)
- 4) HLAと連鎖したHCRのゲノム多型解析結果から、

HCRのSNP変異はHLAとの連鎖に基づく連鎖不平衡によることが推測される。

5) 罹患同胞対法による解析から、HLAハプロタイプと乾癬疾患感受性との間に連鎖( $P < 0.05$ )がみられることは判ったが、遺伝様式を推定できるまでには至らなかった。

### 〈国内外での成果の位置づけ〉

HLAと疾患との相関のメカニズムのひとつが、HLA-KIR両方の多型の組み合わせにあることを明らかにしたことは世界の注目を集めている。

現在、日本より臨床研究が進んでいる乾癬治療のための生物製剤(インフリキシマブ他)の治療応答性の差がこのHLA-KIRのレベルに存在するのではないかと期待のもと、独ドレスデン工科大学皮膚科(M. Meurer教授)の症例についてHLA-KIRゲノム多型解析を当教室で行うことで現在、その準備を進めている。この研究結果は、今後わが国で普及せんとしている同様の生物製剤の開発にとり、極めて有用なゲノム情報を供し得るものと考えている。

### 〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

諸外国に比べて、わが国での乾癬発症頻度が低く、十分な数の多発家系が収集できなかったため、全ゲノムスクランによる候補遺伝子の完全な抽出ができなかった。

### 〈今後の課題〉

3世代におよび乾癬多発家系を収集することができているので、種々のゲノム・蛋白質情報が揃った段階で再度分析を行いたいと考えている。今後の研究計画としては、

- ① 立体型レーザー顕微鏡を用いて、HLA-KIRシステムの多型が表皮細胞内での情報伝達にどのように寄与しているのか、その機能解析を進める。
- ② 乾癬患者に多くみられる複数の血清蛋白質を検出(予備調査済み)
- ③ 皮膚の全蛋白質の構成解析(プロテオーム解析)  
山口大学に最新鋭で高感度分析能の解析装置を有している。
- ④ ゲノム蛋白質データと照合し病気の原因物質の単離の同定を、計画している。

### 〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. 305201355  
Muto M., Ohmura A., Hamamoto Y., Konishi Y., Shiozawa S., Youn JI., Tanifuji J., Furuya K., Sasazuki T., Ogawa H. : Generalized pustular psoriasis: strategy for identification of

psoriasis susceptibility gene, Arch Dermatol Res. 295:S60-S62 (2003)

2.

Suzuki Y., Hamamoto Y., Ogasawra Y., Ishikawa K., Yoshikawa Y., Sasazuki T., Muto M. : Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris, J Invest Dermatol, 122 (5) :1133-6 (2004)

3.

武藤正彦, 山口道也, 小篠純一: 乾癬の病態解明 に向けたMHC遺伝子領域の解析, 日本皮膚科学会雑誌115 (13), 1955-1957 (2005)