

慢性気道感染症の病態に関わる遺伝子の研究

慶長直人

【要旨】

慢性気道感染症は、気道粘膜防御能の低下に伴って生じる病態と考えられる。その代表的疾患のひとつである、びまん性汎細気管支炎は、HLA-B54との関連が古くから知られているが、同時に、第6染色体短腕上のHLA-A, HLA-B遺伝子座間で、特に連鎖不平衡の強い80kbの領域内のSNPsと有意な関連を示すことが明らかになった。我々は、さらに気道の主要なムチン遺伝子の発現制御領域の遺伝子多型との関連を検討し、*MUC5B*の遺伝子多型のひとつが気道過分泌を抑制している可能性を明らかにした。

[日サ会誌 2006;26:13-16]

キーワード：遺伝子，慢性気道感染症，ムチン

Candidate Genes Showing Association with Pathogenesis of Chronic Airway Infection

Naoto Keicho

【ABSTRACT】

Chronic airway infection is mainly caused by suppression of airway mucosal defense mechanism. Diffuse panbronchiolitis (DPB), one of the representative chronic airway infectious diseases is known to show association with HLA-B54 as well as SNPs in 80 kb in the HLA class I region on the human sixth chromosome. We further searched for the regulatory regions of airway mucin genes and demonstrated that a genetic polymorphism in the regulatory region of *MUC5B* gene was significantly associated with chronic airway diseases including DPB

[JJSOG 2006;26:13-16]

keywords ; Gene, Chronic airway infection, Mucin

国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

著者連絡先：慶長直人

162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部

TEL : 03-3202-7181

FAX : 03-3207-1038

E-mail : nkeicho-tyk@umin.ac.jp

Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan

はじめに

慢性気道感染症は、気道粘膜防御能の低下に伴って生じる病態と考えられる。それらのうち、いくつかの疾患では、遺伝素因が発症に重要な役割を果たすことが示唆されている (Table 1)。それら慢性気道感染症の代表的な疾患のひとつである、びまん性汎細気管支炎 (DPB)は、我が国ではHLA-B54との関連が古くから知られているが、関連する対立遺伝子型は韓国人と日本人の患者集団の間で異なるものであった。このことから、HLA-AおよびHLA-B遺伝子座間に疾患感受性遺伝子の候補領域が推定され、候補領域内の遺伝子変異と新規遺伝子の同定が進められた¹⁾。本稿ではこのDPBの疾患関連遺伝子探索に関する最近の展開と、気道の主要な分泌型ムチンのひとつであるMUC5Bの遺伝子の発現制御領域の遺伝的多型とDPBの関連についての知見を報告する。

HLA に関連したDPB疾患感受性遺伝子の探索

DPBは日本を初めとするアジア系集団にみられる慢性気道炎症性疾患であり、DPBの欧米からの報告の多くは、アジア系の移民に発症した事例である。DPBについては、近年、アジア各国から症例の報告が増加しており、アジア系集団にみられる疾患感受性遺伝子の存在が疑われてきた。

従来、DPBではアジア系集団特有のclass-I抗原であるHLA-B54がDPBと強い関連を示すことが知られていた。さらに、DPB患者においてわが国では遺伝子レベルでHLA-B54(B*5401)、韓国ではHLA-A11と強い関連を示すことが報告された^{2, 3)}。我々は、両国で関連するHLAが異なることから、HLAそのものがDPBの発症に関連するのではなく、DPB疾患感受性遺伝子の一つが第6染色体HLA遺伝子のA座とB座の間に存在するのではないかという仮説を提起し (Figure 1)、HLA-BからHLA-Aまでの領域を主にマイクロサテライトマーカーを用いて解析した⁴⁾。その結果、連鎖不平衡の強い80kbの領

域が存在し、その領域内の複数のSNPsが疾患との有意な関連を有する事が明らかとなった。この領域に2つの新規遺伝子の存在が確認され、予測されるアミノ酸配列の特徴から新規ムチン遺伝子ではないかと推測されている。それぞれの中にVNTR (variable number of tandem repeat)多型を含め、疾患と関連する多型がみいだされたが、真の疾患感受性遺伝子であるか否かについては、更なる検討が必要である。

慢性気道感染症におけるMUC5B遺伝子の発現制御領域にみられる多型

我々は、さらに慢性気道感染症にみられる気道過分泌に注目し、気道での発現が確認されているムチン遺伝子MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC7の転写開始点上流1-2kbの領域のDNA多型探索を行った⁵⁾。

DPB患者群と健常コントロール群の間で関連解析を行った結果、MUC5Bの挿入欠失(D/I)多型がDPBと最も強い関連を示した (p=0.0001)。この遺伝子多型は、その他の慢性気道炎症性疾患に付いても、その発症を修飾する可能性があり興味深い (未発表データ)。

MUC5Bのプロモーター領域の6つの多型からなる代表的なハプロタイプは3つあり(H1, H2, H3)、そのうち2塩基CAのdeletionを含むハプロタイプH2の頻度がDPBで有意に低下していた(p=0.0002)。MUC5Bのプロモーター領域の6つの変異を含む約1kbの領域をベクターに挿入し、ヒト気管支腺上皮細胞株NCI-H292細胞を用いてルシフェラーゼ活性の測定を行った。その結果、H2の転写活性が最も低かった (Figure 2)。

実際に、気道における主要な分泌型のムチンであるMUC5ACとMUC5Bの発現分布を調べたところ、MUC5Bは、通常発現のみられる粘膜下腺だけでなく、DPB患者では、気道粘膜上皮の杯細胞にも発現が認められることがわかった。このMUC5Bの異所性発現と、我々が見出したプロモーターの多型との関連を明らかにすることが今後の検討課題である。

Table 1. Disorders characterized by chronic airway infection and genetic background

Disorders	MIM number *	Genetic abnormalities
Primary Ciliary dyskinesia (including Kartagener syndrome)	242650	DNAI1, DNAH5, DNAH11
Young syndrome	279000	unknown
IgG2 deficiency		Immunoglobulin heavy chain
Bare lymphocyte syndrome, type I	604571	TAP1, TAP2
Cystic fibrosis	219700	CFTR
Diffuse panbronchiolitis	604809	HLA-related gene

* MIM (mendelian inheritance in man). see <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

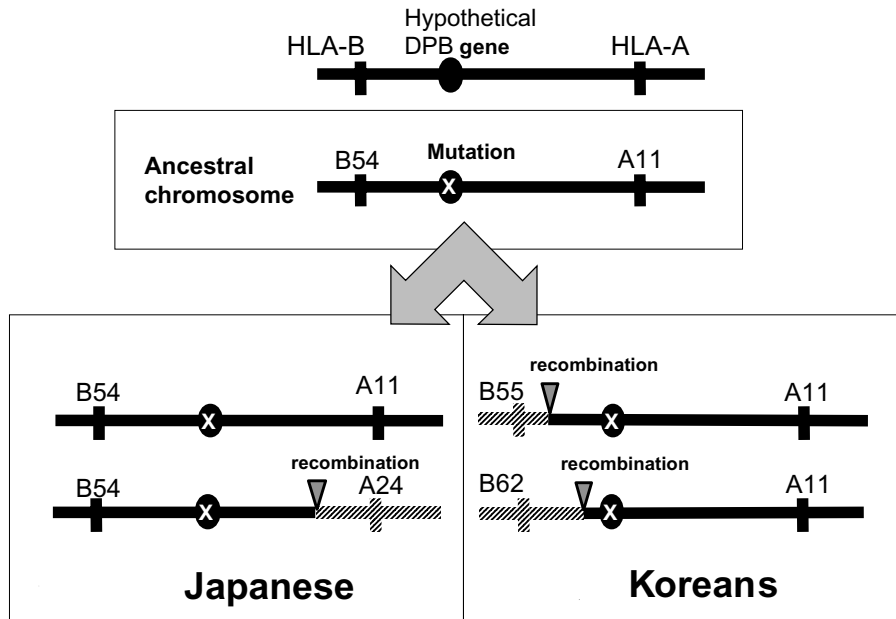


Figure 1. A possible mutation of hypothetical DPB gene within the HLA class I region on the ancestral chromosome and current chromosomes among Japanese and Koreans respectively.

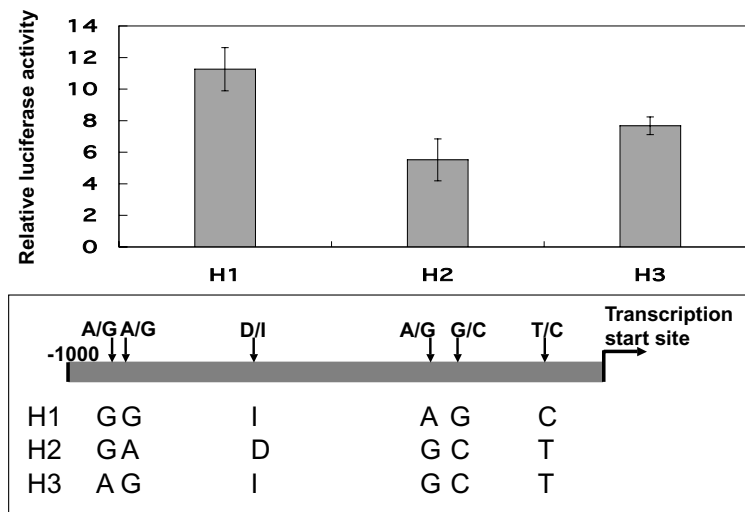


Figure 2 Promoter haplotypes of *MUC5B* genes and their transcription activities. Three major promoter haplotypes (H1, H2 and H3) consisting of five genetic polymorphisms within the 1 kb region (top) and their transcription activities measured by luciferase assay are shown (bottom). See reference number 5 (Kamio et al.)

まとめ

HLA-B座 -A座間の新規ムチンと推測される遺伝子に関しては、今後、さらに機能的検討を行い、疾患との関連の有無を明らかにする必要がある。また*MUC5B*の遺伝子のプロモーター領域の欠失変異については、粘膜機能に関連する遺伝子と慢性気道感染症との関連を示唆する興味深い知見が得られた。

引用文献

- 1) Kudoh S, Keicho N: Diffuse panbronchiolitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 607-617.
- 2) Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 846-850.
- 3) Park MH, Kim YW, Yoon HI, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 59: 526-529.
- 4) Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, et al: Fine localization of a major disease susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 501-507.
- 5) Kamio K, Matsushita I, Hijikata M, et al: Promoter analysis and aberrant expression of the *MUC5B* gene in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 949-957.