

町医者だより

平成22年10月号

遺伝子解析からみた喘息

＜発行・お問合せ先＞

おおわだ内科呼吸器科

院長 大和田 明彦

市川市南八幡4-7-13

シャポール本八幡2階

JR本八幡駅南口(シャポール改札口)

1分ミスタードーナツ並び

ヘアサロンAsh向かいビル2階

電話047-379-6661

おおわだ
内科
呼吸器科

遺伝子解析による病気の解明が驚異的なスピードで進んでいます。今回はニューイングランド医学雑誌の9月23日号に掲載された喘息関連の遺伝子解析の論文を中心にお話し致します。

SNP（一塩基多型）が病気になりやすさを決めている

生物の全ての蛋白質の情報は遺伝子（DNAやRNA）の塩基配列で決定されます。蛋白質はアミノ酸の集合体で1つのアミノ酸に対応する3つの塩基配列の組み合わせがあります。明らかな酵素（酵素も1種の蛋白質）の欠損など病気に直接関係ある遺伝子の欠落の他にたった1つの塩基が通常のものとは異なることで病気になりやすくなるのが近年指摘されています。1つの塩基が他のものに置き換わっている状態を一塩基多型（single nucleotide polymorphism、SNP）といいます。実は私もまだそんな言葉がない1992年にプロテインCという血液がかたまらないよう働く蛋白質が少なくなって肺血栓塞栓症を起こした患者さんのSNPを報告しています（Am Rev Respir Dis 1992）。塩基配列が本来CGGとなってアルギニンというアミノ酸になるはずが最初の塩基CがTに変わってしまい塩基配列がTGGとなってトリプトファンというアミノ酸に変異してしまいました。このため血液が固まるのを防ぐ活性型プロテインCが減少してしまいました。同様のSNPがあると考えられる御兄弟には血栓症が起こっていないことから、このSNPが即、血栓症を引き起こすわけではなく、何らかの条件が加わることで病気が発症することが分かりました。喘息は当初「喘息遺伝子」というものが存在しその欠損で喘息が発症するのではないかと考えられ、多くの研究者が血眼になってその遺伝子を捜してきましたが、そのような単一の遺伝子はどうやら存在せず、むしろ複数のSNPによって喘息が発症すると考えられています。高血圧症の発症にも複数のSNPが関与していると考えられています。現時点での喘息の患者さんに見られるSNP解析の結果を示します。

4歳未満発症の喘息と4歳以降発症喘息は異なる遺伝子（SNP）が関与

4歳未満で発症した喘息の患者さんでは第17染色体長腕（17q21）にあるIKZF3というリンパ球の分化を調整する遺伝子、GSDMLという気管などの上皮の防御機能に関係する遺伝子およびORMDL3というウイルス呼吸器感染症に関連する遺伝子にSNPが見られます。これらのSNPは4歳以降に発症した喘息患者さんでは認められないことから喘息の発症には少なくとも2つの年齢によって異なる発症パターンがあることが想像されます。特にORMDL3遺伝子のSNPが注目されています。というのもお母さんのおなかにいるときや生まれてすぐに特に母親がタバコを吸っているとお子さんのウイルス呼吸器感染症の頻度が増すことが知られており、4歳未満での喘息発症に両親、特に母親の喫煙が多大なる影響を与えていると考えられているからです。

喘息の発症にアレルギー（IgE）の関与は少ない

意外や意外 喘息の発症にIgEの関与は認められないとの結論です。その代わりに4歳以降発症の喘息の患者さんでは、IL33遺伝子とその類似のIL18の受容体（IL18R1）遺伝子というリンパ球が分泌し気管支上皮の炎症を引き起こす物質に関連する遺伝子とSMAD3やIL2RBという炎症を修復する遺伝子にSNPが認められます。このことは、喘息の根本的な異常は、アレルギーではなく、気管における炎症の制御の破たん、すなわち慢性的に続く「気道炎症」だということがよりはっきりしてきました。