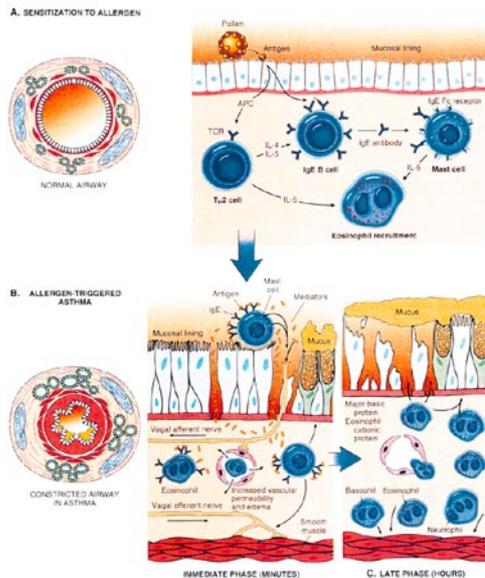


Systematic Genetic Study of Asthma and Atopic
 Dermatitis Based on the Genome-Wide SNP Informatics
 体系的 SNP 解析に基づく喘息・アトピー性
 皮膚炎の発症に關与する遺傳的要因の解明

プロジェクトリーダー 井ノ上 逸 朗

東京大学 医科学研究所 客員助教授



気管支喘息

特徴：
 可逆性の気道閉塞
 気道の過敏性
 慢性の気道炎症

疫学：
 小児の喘息有病率は6%
 成人の喘息有病率は3%
 気管支喘息患者は日本および
 世界中で増加
 喘息死=5人/10万人
 若年層の喘息死は
 1人/10万人以下で増加傾向

1. 研究の目的

ヒトゲノム計画が終わろうとしている中、ポストシーケンスの中心課題として SNP 等を利用した「生活習慣病」の遺伝解析が注目を集めている。その中でも気管支喘息・アトピー性皮膚炎はその罹患率が近年増加の一途を辿っており（気管支喘息、全人口の3-6%：アトピー性皮膚炎、全人口の3-10%）「21世紀の国民病」の様相を呈している。その頻度の高さから医療の現場での重要性は当然であり、一部の症例は難治性であり社会生活に支障をきたすことから、根本的治療に向けての分子レベルでの病態解明が重要である。かつ疾患病態に即した抜本的治療法の開発がまたれる、それは医療経済上も大きな意味をもつので社会の要請ともいえるであろう。近年、ヒトにおいて認められる遺伝子多型が疾患関連遺伝子を同定するための指標として有用性の高いものであることが判明してきた。本研究はゲノム上の数万種類の多型マーカー（特に SNP、一塩基多型マーカー）を用い、気管支喘息・アトピー性皮膚炎の発症、進展、そして薬剤感受性に關与する遺伝子を体系的にスクリーニングする。得られたすべての遺伝子変異の寄与度を多重ロジスティック解析などの統計手法を駆使することにより多面的に調べ、疾患予防、治療へ還元することで、気管支喘息・アトピー性皮膚炎解明を目指す。このような「ゲノム医療」により個人に即した診断・治療が可能となり、「オーダーメイド医療」が実践できる。

アトピー性喘息で連鎖を認めた領域からの遺伝子同定



2. 研究の内容

気管支喘息・アトピー性皮膚炎の遺伝要因の全貌を明らかにする。そのため、最新のマイクロアレイ技術や、急速に整備されつつある SNP データベースを利用する。

1) ケースコントロールスタディに必要な患者および対照サンプル DNA 収集

気管支喘息患者は1000例、アトピー性皮膚炎400例をすでに収集している。SNPによるケースコントロールスタディでは患者のサブグループ化が重要である。そのためにはさらに数多くの患者サンプルが必要と考えられ、患者 DNA 収集を継続している。薬剤感受性に遺伝要因が強く関与することが知られている。中でもアスピリンなどの抗炎症剤で誘発される喘息は重症度が高く、遺伝要因の関与が強いと考えられる。本研究ではアスピリン喘息患者の収集にも重点をおいている。

2) 連鎖を認めた遺伝子座の解析

すでにいくつかのグループからアトピー性喘息遺伝子座が罹患同胞対連鎖解析法により特定されている。最も強い連鎖を得ている5番染色体5q31-33領域を中心に SNP を開発し、ケースコントロールスタディをおこなう。患者、対照間でアレル頻度に差を認めた SNP から遺伝子を同定し、疾患原因となっている遺伝子変異を検索する。疾患遺伝子同定を当初の目的とするが、実験的手法を組み合わせ病態解明を目指す。

3) マイクロアレイによる新規候補遺伝子の開発

アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部位と健常部位をそれぞれ採取する。得られた組織から mRNA を分離し、増幅反応をおこなった後、3万クローンがスポットされたマイクロアレイ解析をおこなう。2群で発現の差があった遺伝子(群)を選別しこれらを候補遺伝子として、SNP 解析をおこなう。この手法により、アトピー性皮膚炎に関連する新規遺伝子を同定できる可能性がある。

4) 体系的 SNP 解析

疾患遺伝子解析への SNP データベースの有用性が最近議論されるようになり、ゲノム全域にわたる SNP データベースが構築されようとしている。本研究でも SNP データベースは最大限利用される。ゲノム全域にわたる体系的 SNP 解析を実現するために、大量サンプルを安価で確実に、迅速にタイピングする方法を確立する必要がある。本研究では実現可能なタイピング法の開発をおこなう。ゲノム全域での SNP 解析は将来の課題である。現実的には、アスピリン喘息の原因として予想されるロイコトルエン代謝経路に関する遺伝子群についての体系的な SNP 解析から始める。

5) アトピー性皮膚炎モデル (NOA) マウスの応用

疾患モデル動物の原因遺伝子を解明することにより、ヒト疾患が理解できる可能性がある。NOA (Naruto Research Institute Otsuka Atrichia) マウスは潰瘍性皮膚病変、ひっかき行動、血清 IgE 上昇を特徴とし、ヒトの病態とよく類似している。NOAマウスの遺伝要因および病態を解明することにより、ヒト疾患成因・成立への理解を深める。

3. 研究の体制等

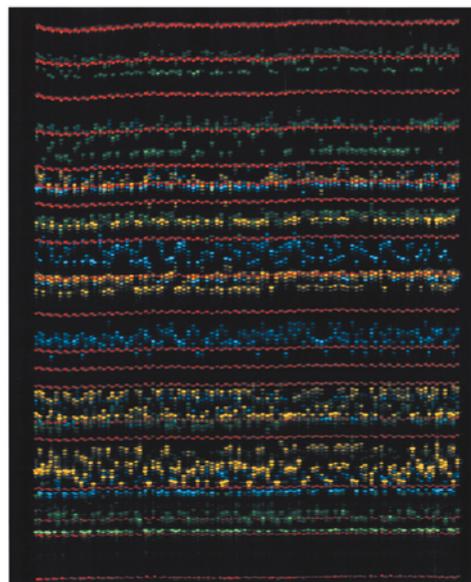
期 間：2000年6月
～ 2005年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コ
アメンバー1名、研
究協力者3名(すべ
てポストドクトラル
フェロー)

実施場所：東京大学医
科学研究所



GeneScanによる大量サンプル同時解析



6FAM, blue; HEX, green; NED, yellow;
ROX, red (size standard)

NOAマウス(アトピー性皮膚炎モデルマウス)

Naruto Research Institute Otsuka Atrichia

発症前



発症後(8W後)



慢性に持続する皮膚病変
ひっかき行動
血清 IgE の高値

