

## 生物系

# 川崎病の疾患感受性遺伝子の発見とその臨床応用の可能性

大学院医学研究院公衆衛生学・教授

羽田 明



### 【研究の背景】

川崎病は主に乳幼児が罹患する全身の中小血管に炎症がおこる疾患である。1967年、川崎富作博士が発見後すでに40年以上が経過しているが、その原因は未だに不明である。ガンマグロブリン大量療法によって最も重大な合併症である冠動脈瘤が激減したが、約15%にみられる治療抵抗性を示す患者群への対応は、重大な残された課題である。一方、川崎病は疫学的知見から遺伝要因の関与がかなり強い多因子疾患であることが明らかとなり、その疾患感受性に関与している遺伝子を明らかにすれば、川崎病研究のブレークスルーになるのではと期待されてきた。

### 【研究の成果】

私たちはゲノム全体を対象とした人類遺伝学的手法により、感受性遺伝子の染色体上の部位を明らかにし、それを手がかりとして疾患感受性遺伝子の同定に取り組んできた。候補遺伝子領域として、4番、7番、12番、19番、Xの各染色体の一部が有望と判断し詳細な解析を進めてきたが、その中から最近、19番染色体領域にある inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C (*ITPKC*)

### 【支援を受けた科研費等】

- 平成20年度～平成22年度 厚生科研創薬基盤推進研究事業 川崎病の疾患関連遺伝子の探索と遺伝子型に基づくテーラーメイド治療法の確立

### 【掲載された学術誌】

- Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Akiyoshi Nariai A, Yoichi Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. A functional polymorphism in *ITPKC* is associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genet.* 40, 35-42, 2008

遺伝子が疾患感受性遺伝子のひとつであることを明らかにした。T細胞系の細胞株で *ITPKC* を過剰発現およびノックダウンした結果、炎症をおこすサイトカインの1つである *IL2* を逆にコントロールしていることがわかった。*ITPKC* は、細胞外からシグナルを伝える *IP3* をリン酸化し、*IP4* を生成する酵素の1つであり、*ITPKC* の役割の1つがT細胞活性化の抑制であることが明らかとなった。原因となる遺伝子多型は第1イントロンに位置するが、スプライシングの効率に関与することで *ITPKC* の活性に影響していることがわかった。また、この遺伝子多型が冠動脈瘤の発生および治療抵抗性に関与している可能性も示唆された。

### 【今後の展望】

現在、小児科医と共同で発見した遺伝子多型が、実際にガンマグロブリン治療抵抗性および合併症である冠動脈瘤発生を予測しうるのか、また、明らかになったシグナル伝達経路を抑制する事が既に知られているサイクロスポリンが治療に有効であるのかを明らかにするため、臨床応用を目的とした研究を進めている。