

- 16 Yokouchi Y, Nukaga Y, Shibasaki M *et al*. Significant evidence for linkage of mite-sensitive childhood asthma to chromosome 5q31–q33 near the interleukin 12 B locus by a genome-wide search in Japanese families. *Genomics* 2000; 66:152–60.
- 17 Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J *et al*. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418:426–30.
- 18 Blakey J, Halapi E, Bjornsdottir US *et al*. Contribution of ADAM33 polymorphisms to the population risk of asthma. *Thorax* 2005; 60:274–6.
- 19 Cheng L, Enomoto T, Hirota T *et al*. Polymorphisms in ADAM33 are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1192–201.
- 20 Lee JH, Park HS, Park SW *et al*. ADAM33 polymorphism: association with bronchial hyper-responsiveness in Korean asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:860–5.
- 21 National Heart Lung and Blood Institute National institute of health guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington DC: US Government printing office, 1997.
- 22 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM *et al*. Asthma and wheezing in the first six years of life: The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133–8.
- 23 Bannai M, Higuchi K, Akasaka T *et al*. Single-nucleotide-polymorphism genotyping for whole-genome-amplified samples using automated fluorescence correlation spectroscopy. *Anal Biochem* 2004; 327:215–21.
- 24 Risch N, Spiker D, Lotspeich L *et al*. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65:493–507.
- 25 Abecasis GR, Cardon LR, Cookson WO. A general test of association for quantitative traits in nuclear families. *Am J Hum Genet* 2000; 66:279–92.
- 26 Barrett JC, Fry B, Maller J *et al*. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005; 21:263–5.
- 27 Qin ZS, Niu T, Liu JS. Partition-ligation-expectation-maximization algorithm for haplotype inference with single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1242–7.
- 28 Gabriel SB, Schaffner SE, Nguyen H *et al*. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002; 296:2225–9.
- 29 Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273:1516–7.
- 30 Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A *et al*. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:757–60.
- 31 Simpson A, Maniatis N, Jury F *et al*. Polymorphisms in A Disintegrin and Metalloprotease 33 (ADAM33) Predict Impaired Early-Life Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:55–60.
- 32 Werner M, Herbon N, Gohlke H *et al*. Asthma is associated with single-nucleotide polymorphisms in ADAM33. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:26–31.
- 33 Howard TD, Postma DS, Jongepier H *et al*. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:717–22.
- 34 Lind DL, Choudhry S, Ung N *et al*. ADAM33 is not associated with asthma in Puerto Rican or Mexican populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1312–6.
- 35 Raby BA, Silverman EK, Kwiatkowski DJ *et al*. ADAM33 polymorphisms and phenotype associations in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1071–8.
- 36 Primakoff P, Myles DG. The ADAM gene family: surface proteins with adhesion and protease activity. *Trends Genet* 2000; 16:83–7.
- 37 Yoshinaka T, Nishii K, Yamada K *et al*. Identification and characterization of novel mouse and human ADAM33s with potential metalloprotease activity. *Gene* 2002; 282: 227–36.

今月の主題 花粉症克服への展望

総説

花粉症の遺伝的背景

野口恵美子

臨 床 検 査

第50巻 第2号 別刷

2006年2月15日 発行

医学書院

花粉症の遺伝的背景

野口恵美子¹⁾

[SUMMARY] 花粉症は環境要因と遺伝要因が深くかかわって発症する多因子疾患である。多因子疾患の疾患感受性遺伝子同定のためには症例対照研究と家系を用いた連鎖解析が広く用いられている。本稿では現在までに行われている花粉症・アレルギー性鼻炎の全ゲノム連鎖解析の報告と候補遺伝子の症例対照研究について詳述した。〔臨床検査 50:139-144, 2006〕

[KEYWORDS] 全ゲノム連鎖解析, 症例対照研究, SNP

▶ アトピーの遺伝的背景

21世紀の国民病といわれるアトピー性疾患は罹患者も多く(喘息5~10%, アトピー性皮膚炎20%, 花粉症30%), その対策は急務である。花粉症における医療経済損失は2,860億円(2000年)と試算され、これはさらに増加傾向にある。

アレルギー(アトピー)は、普遍的な抗原(室内塵、動物の毛や花粉など)に対してIgE抗体を作りやすい体質と定義され、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、結膜炎などがアトピー性疾患の代表である。人間には、内部に侵入しようとするものを排除する機構(免疫機能)が備わっている。具体的には、細菌・ウイルスなどから身体を守るためのシステムであり、われわれが健康に暮らしていくために必要不可欠のものである。しかし、アレルギー疾患の患者では、本来は無害であるはずのダニや花粉(これらはヒトに対

する感染性がない)に対して、免疫システムが過剰反応(または過敏反応)し、「アレルギー反応」を引き起こす。これらの疾患の共通点として、①IgEが上昇することが多い、②組織(喘息では気道、花粉症では鼻粘膜、アトピー性皮膚炎では皮膚)に好酸球やTリンパ球、肥満細胞などの浸潤が認められる、などが挙げられる。

アトピーはもともと遺伝する傾向にあることから提唱された概念であるが、これは家系調査、双生児研究などでも証明されている。アトピーの遺伝に関する初めての大規模な研究は、1916年、1924年にCookeらによって行われた¹⁾。彼らは喘息と花粉症患者(アトピー群)とアレルギーのない正常コントロール(非アトピー群)を比較し、アトピー群では家族歴のあるものは48%、非アトピー群では7%、オッズ比は19であることを報告した。アレルギー疾患の家系調査による報告はその後多数なされているが、いずれも決定的なものではなく、その遺伝形式は単純なメンデル遺伝では説明がつかない²⁾。

疾患に関連する遺伝子変異頻度が数世代で急激に変わることはないため、近年のアレルギー疾患の増加は遺伝では説明がつかない。アレルギー疾患はその発症に環境(抗原暴露と感染症)も深くかかわっている。Hygiene Hypothesisは、アレルギーに関与するTh-2タイプヘルパーT細胞産生が感染症により、Th-1タイプのヘルパーT細胞にシフトすることによりアレルギー疾患が抑えられるという仮説である。この仮説に対して多くの研究がなされており、現在までにトキソプラズ

1) NOGUCHI Emiko 筑波大学人間総合科学研究科社会環境医学専攻 遺伝医学分野・講師

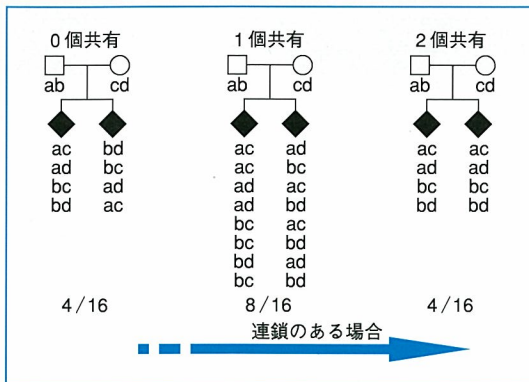


図1 罹患同胞対法(affected sib-pair method)の原理
両親の遺伝子型をそれぞれ ab, cd とすると, 2 人の子供の遺伝子型の組み合わせは上図の 16 通りが可能である。対立遺伝子を共有する組み合わせが, 2 個, 1 個, 0 個の組み合わせは無作為分配の場合, それぞれ 4/16(25%), 8/16(50%), 4/16(25%)となる。もし, ある対立遺伝子がある疾患に連鎖しているのなら, ともに疾患を発症している同胞は無作為分配に比べて対立遺伝子の共有頻度が高くなる, つまり, 2 個共有の同胞が増えて 0 個共有の同胞が減る。

マ^{3,4)}, ヘリコバクターピロリ^{3,4)}, A 型肝炎ウイルス^{3,4)}, ツベルクリン反応性など⁵⁾とアトピーとの関連が示唆されている。現在までの一致する意見としては, アレルギー疾患は単一遺伝子疾患(1 つの遺伝子が疾患の発症に十分である)ではなく, 複数の遺伝子と環境暴露による偶然の因子が重なり合った結果, 発症する多因子性疾患であると考えられている。

note

遺伝子多型

遺伝子多型(または単に多型とも呼ばれる)とは遺伝子を構成している DNA の配列の個体差であり, 集団の 1%以上の頻度であるものと定義される。遺伝子多型のなかで最も高頻度に観察されるものが SNP(single nucleotide polymorphism, 一塩基置換多型)である。SNP とは, DNA 塩基配列が 1 塩基だけ置換されており, 例えば CD 14-159 C/T の場合, CD 14 遺伝子のある塩基が C のものと T のものが集団内に存在するというを示す。

疾患感受性遺伝子の同定法

疾患遺伝子を同定する研究方法としては連鎖解析法と候補遺伝子解析が挙げられる。連鎖研究は, その疾患を発症している構成員を含む家系を対象として, 発症に強い影響を与える遺伝子座位を染色体上に位置づけることを目的としており, 罹患同胞対法(図 1)が広く用いられている。連鎖解析の利点としては, 全ゲノムにわたって解析を行うことにより, 全く新規の疾患感受性遺伝子を同定することが可能であることである。連鎖解析により同定された遺伝子としては, アルツハイマーの APOE 遺伝子, 乳癌の BRCA 1, BRCA 2 などが挙げられる。

連鎖から疾患感受性遺伝子同定に至る道筋を図 2 に示す。連鎖領域(図上, ピークのある部分)をさらにマーカーを加えて解析することにより, 連鎖領域を絞り込む(デンスマッピング)。デンスマッピングにより絞り込みを行っても, その領域には依然多くの遺伝子(ほとんどの場合では 20~50 個, またはそれ以上)が存在し, 連鎖解析による絞り込みには限界がある。そこで家系を用いた関連解析を行い, 原因となる遺伝子を特定する。ほとんどの場合には数百以上の SNP をタイピングする必要があり, かなりの労力を必要としていたが, 近年のテクノロジーの進歩により大量のタイピングを低コスト, 少ない労力で行うことが可能となってきている。

関連解析はその遺伝子多型が対照群と比較して多いかどうかを統計学的に検定し, その遺伝子変異が疾患発症に与える影響を検討する方法で, 症例対照研究が最も多く用いられている。この場合はまず疾患と関連している, または疾患と関連する可能性がある遺伝子が既に知られていることが必要である。これらの遺伝子に存在する多型をタイピングし, 図 3 に示すような方法で疾患との関連を検討する。この方法は疾患感受性多型を同定するためにはとても効率的であるが, 一方, 症例集団と対照集団の遺伝的背景が異なったり, 集団の構造化が存在すると実際には関連がないのに関連があることになる場合がある。このような各集団の不一致や集団の構造化を回避するために, 家

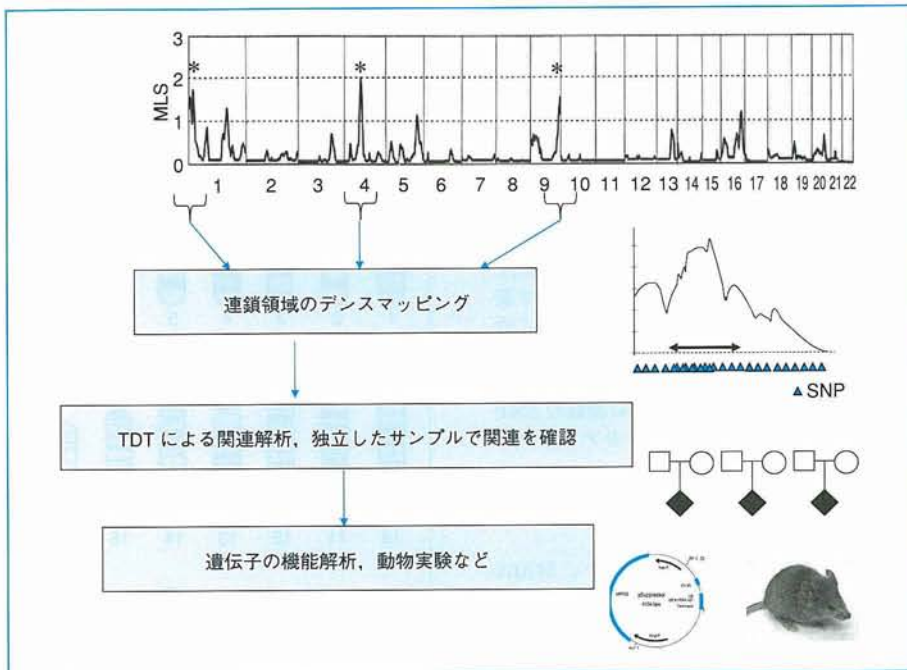


図2 全ゲノム連鎖解析

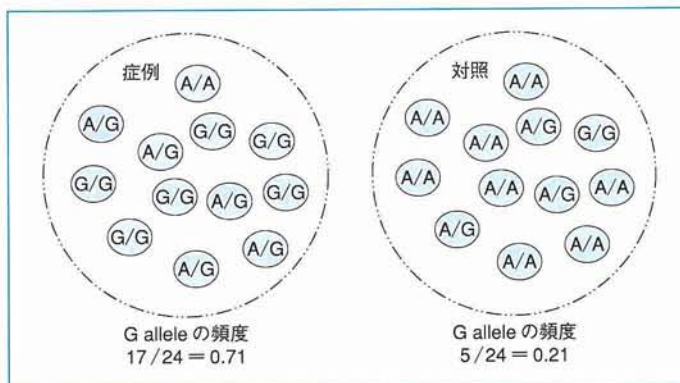


図3 症例対照研究

症例と対照群でアレル頻度に差があるかを検定する。例の場合 $p=0.04$ で、 $p<0.05$ を有意水準とすると有意差ありとなる。

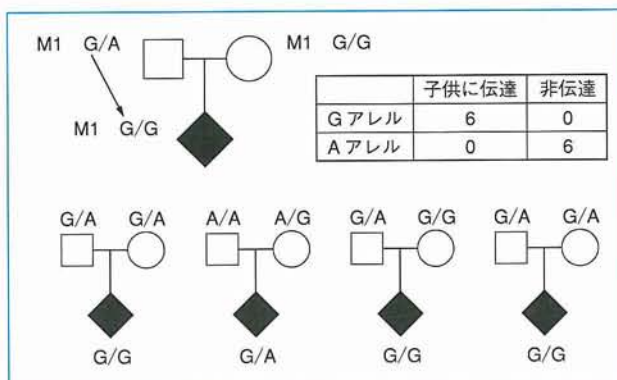


図4 TDT

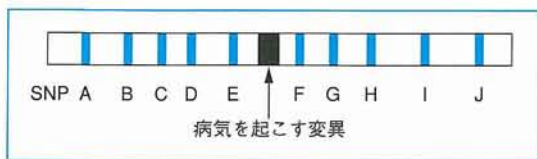


図5 連鎖不平衡

ある1人の祖先の遺伝子に疾患を起こす変異が起こったとする。それが子孫に受け継がれ集団にひろまった場合、世代を経るにつれて遠くにあるSNP(この場合A, B, I, J)は組み換えが起こることにより、病気を起こす変異との関連が徐々に失われていく。病気の変異のごく近傍にあるSNP(この場合E, F)は変異との連鎖を保ち疾患と関連する。このようなSNP間での関連を連鎖不平衡と呼び、連鎖不平衡が保たれている領域に複数のSNPがある場合、その領域内の代表するSNPをタイピングすればよいことになる。

系を用いた関連解析(伝達不平衡テスト, transmission disequilibrium test; TDT)⁹⁾がある。TDTの原理を図4に示す。マーカー対立遺伝子M1が疾患と関連しているかどうかを検定するためには、M1についてヘテロ接合体である親をえらぶ(図4上)。次にaをヘテロ接合体の親が患児に伝達した数とし、bを別の対立遺伝子が伝達されている数とする。TDT検定では $(a-b)^2/(a+b)$ を計算する。例では検討したアレル数が6と少ないが、これは数が十分に大きければ自由度1の χ^2 分布をとることを用いて、統計学的に有意かどうかを検定する。図4下の4家系の場合、 $(6-0)^2/(6+0)=6$ で、 $p<0.05$ となり統計学的に有意であり、このマーカーMIそのものかMIと連鎖不平衡(図5)にある遺伝子変異と疾患発症に関連があるという結論となる。

以上をまとめると、まず家系による連鎖解析→連鎖領域の絞り込み→関連解析による疾患感受性遺伝子の同定という手順をとることになる。さらに独立したサンプルで関連を確認することが望ましい。

全ゲノム関連解析は、対象とする多型数が膨大(10万SNP以上)であることから非現実的と考えられてきたが、近年のタイピング技術の向上により可能となってきている。日本のミレニアムプロジェクトによる10万SNPの全ゲノム関連解析では、現在までに心筋梗塞、リウマチなどの疾患感受性遺伝子が同定されている^{7,8)}。このような研究を可能とするために、10万~25万、さらに

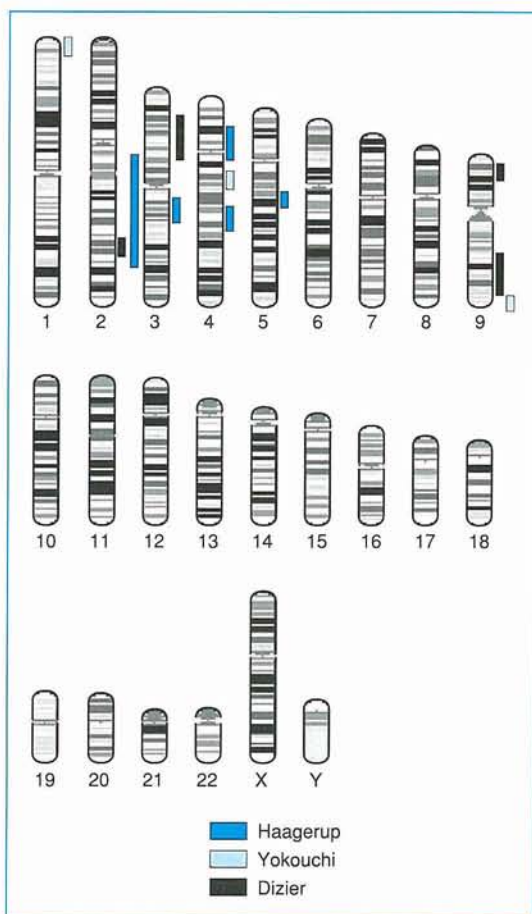


図6 花粉症・鼻炎の全ゲノム連鎖解析

は50万SNP(1人当たり)タイピング用のアレイなどが販売中または発売予定となっている(<http://www.affymetrix.co.jp/>, <http://www.illumina.com/index.shtml>)。

同定された遺伝子について関連の認められた多型の機能解析、遺伝子がどのように疾患発症にかかわっているかについて、動物実験などを行うことによって疾患との関連を検証する。以下に、現在までに報告されている花粉症およびアレルギー性鼻炎の研究について解説する。

▶ 全ゲノム連鎖解析

アレルギー性鼻炎、花粉症の全ゲノム解析の全ゲノム連鎖解析は現在まで3つ報告されている⁹⁻¹¹⁾。図6に示すとおりすべての報告で共通している領域はなく、2つの報告で共通している領域も1つのみ(2q32)である。この理由として人

種差, 対象とする疾患の定義の違いなどが考えられる。われわれは, カモガヤ花粉症家系 48 家系 188 人の臨床データおよび DNA サンプルを収集し, 全ゲノム連鎖解析を行った。カモガヤ花粉症発症と 1p36.2, 4q13.3, 9q34.3 上のマーカーに連鎖が認められた ($p < 0.001$)¹¹⁾。そのなかで 4 番染色体長腕の連鎖領域に位置する SDA 1 domain containing 1, chemokine, CXC motif, ligand (CXCL)-9; CXCL 10 および CXCL 11 の SNP と花粉症との関連を認めた¹²⁾。これらの SNP は強い連鎖不平衡にあり, どの遺伝子が実際に花粉症発症にかかわっているかについては現在検討を行っている。

▶ 候補遺伝子解析

花粉症・アレルギー性鼻炎の候補遺伝子としては, インターロイキンおよびそのレセプター, ケモカインなどが挙げられ, 現在までにいくつかの遺伝子多型との関連が報告されている(表 1)^{13~29)}。関連解析の対象とされているものは, 主に免疫関連遺伝子, または喘息など, ほかのアレルギー疾患で関連が報告されているものである。ADAM 33 は 2002 年に連鎖解析から同定された最初の喘息疾患感受性遺伝子であるが, Cheng らは日本人スギ花粉症患者と正常コントロールを対象として, 22 の ADAM 33 遺伝子多型の遺伝子型を決定し, そのうちの 6 つの多型がスギ花粉症発症と関連していることを報告した²⁹⁾。また Nakamura らは日本人スギ花粉症家系を用いて TDT を行い, eosinophil peroxidase (EPO) の A 660 A/G および Pro 358 Leu 多型が花粉症発症と関連していることを報告した¹⁸⁾。

▶ おわりに

花粉症克服のために, ゲノム解析が今後どのような役割を果たすことが可能であろうか? アレルギー疾患の頻度は高く, 環境も疾患発症の重要なファクターである。この困難な課題を克服するためには, ①サンプルサイズを増やす(メタアナリシスなど), ②環境要因を含んだ解析, ③前向き調査(Prospective study), ④花粉症関連遺伝

表 1 花粉症・鼻炎と遺伝子多型との関連解析

発表年度	著者	遺伝子	サンプル	関連
2005	Takeuchi	CD 14-159 C/T	Japanese	なし
2005	Candelaria	CC 16 A 38 G	Dane	なし
2005	Melen	GPR 154	European	あり
2005	Chae	TIM 3	Korean	あり
2005	Chae	CCL 24, CCL 26	Korean	あり
2005	Nakamura	EPO	Japanese	あり
2005	Cheng	ADAM 33	Japanese	あり
2004	Kim	ACE	Korean	なし
2004	Kim	RANTES	Korean	あり
2004	Eder	TLR 2	European	あり
2004	Nieters	IL 2, IL 6	European	あり
2004	Yang	CTLA-4	Chinese	あり
2004	Yang	IL 4-590 C/T	Chinese	なし
2003	Joki-Erkkila	IL 1 gene complex	Finnish	あり
2003	Wang	IL 13	Chinese	なし
2003	Kabesch	CARD 15	German	あり
2003	Sengler	CD 14-159 C/T	German	なし
2003	Kruse	IL 18	German	あり

子ネットワークの構築, ⑤複数の遺伝子多型を総合的に解析する新しいアプローチ (artificial neural network)³⁰⁾ など, 従来の遺伝子型タイピングを中心とした手法をさらに一歩進めていくような解析やアプローチが必要であろう。花粉症克服は困難ではあるが, 問題をひとつひとつ克服していくことにより, 遺伝子同定につながることを期待している。

文 献

- 1) Cooke RA, Van DV : A Human sensitization. *J Immunol* 16 : 201-205, 1916
- 2) Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 1773-1780, 1997
- 3) Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, et al : Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 110 : 381-387, 2002
- 4) Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al : Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma : epidemiological study. *Bmj* 320 : 412-417, 2000
- 5) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al : The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275 : 77-79, 1997
- 6) Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ : Transmission test for linkage disequilibrium ; the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 52 : 506-516, 1993
- 7) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al : Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are

- associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 32 : 650-654, 2002
- 8) Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al : Functional haplotypes of PADI 4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 34 : 395-402, 2003
 - 9) Haagerup A, Bjerke T, Schoitz PO, et al : Allergic rhinitis—a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4 q 24-q 27. *Eur J Hum Genet* 9 : 945-952, 2001
 - 10) Dizier MH, Besse-Schmittler C, Guilloud-Bataille M, et al : Genome screen for asthma and related phenotypes in the French EGEA study. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 1812-1818, 2000
 - 11) Yokouchi Y, Shibasaki M, Noguchi E, et al : A genome-wide linkage analysis of orchard grass-sensitive childhood seasonal allergic rhinitis in Japanese families. *Genes Immun* 3 : 9-13, 2002
 - 12) Zhang J, Noguchi E, Migita O, et al : Association of a haplotype block spanning SDAD 1 gene and CXC chemokine genes with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 548-554, 2005
 - 13) Takeuchi K, Suzuki S, Yagawa M, et al : A CD 14 gene polymorphism is associated with the IgE level for *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Acta Otolaryngol* 125 : 966-971, 2005
 - 14) Candelaria PV, Backer V, Laing IA, et al : Association between asthma-related phenotypes and the CC 16 A 38 G polymorphism in an unselected population of young adult Danes. *Immunogenetics* 57 : 25-32, 2005
 - 15) Melen E, Bruce S, Doekes G, et al : Haplotypes of G protein-coupled receptor 154 are associated with childhood allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 1089-1095, 2005
 - 16) Chae SC, Park YR, Lee YC, et al : The association of TIM-3 gene polymorphism with atopic disease in Korean population. *Hum Immunol* 65 : 1427-1431, 2004
 - 17) Chae SC, Park YR, Oh GJ, et al : The suggestive association of eotaxin-2 and eotaxin-3 gene polymorphisms in Korean population with allergic rhinitis. *Immunogenetics* 56 : 760-764, 2005
 - 18) Nakamura H, Higashikawa F, Miyagawa K, et al : Association of single nucleotide polymorphisms in the eosinophil peroxidase gene with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 135 : 40-43, 2004
 - 19) Kim JJ, Kim HJ, Lee IK, et al : Association between polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes and allergic rhinitis in a Korean population. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113 : 297-302, 2004
 - 20) Kim JJ, Lee JH, Jang CH, et al : Chemokine RANTES promoter polymorphisms in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 114 : 666-669, 2004
 - 21) Eder W, Klimecki W, Yu L, et al : Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 113 : 482-488, 2004
 - 22) Nieters A, Linseisen J, Becker N : Association of polymorphisms in Th 1, Th 2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg. *Clin Exp Allergy* 34 : 346-353, 2004
 - 23) Yang KD, Liu CA, Chang JC, et al : Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4(+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 34 : 32-37, 2004
 - 24) Joki-Erkkila VP, Karjalainen J, Hulkkonen J, et al : Allergic rhinitis and polymorphisms of the interleukin 1 gene complex. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91 : 275-279, 2003
 - 25) Wang M, Xing ZM, Lu C, et al : A common IL-13 Arg 130 Gln single nucleotide polymorphism among Chinese atopy patients with allergic rhinitis. *Hum Genet* 113 : 387-390, 2003
 - 26) Kabesch M, Peters W, Carr D, et al : Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J Allergy Clin Immunol* 111 : 813-817, 2003
 - 27) Sengler C, Haider A, Sommerfeld C, et al : Evaluation of the CD 14 C-159 T polymorphism in the German Multicenter Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 33 : 166-169, 2003
 - 28) Kruse S, Kuehr J, Moseler M, et al : Polymorphisms in the IL 18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 111 : 117-122, 2003
 - 29) Cheng L, Enomoto T, Hirota T, et al : Polymorphisms in ADAM 33 are associated with allergic rhinitis due to Japanese cedar pollen. *Clin Exp Allergy* 34 : 1192-1201, 2004
 - 30) Tomida S, Hanai T, Koma N, et al : Artificial neural network predictive model for allergic disease using single nucleotide polymorphisms data. *J Biosci Bioeng* 93 : 470-478, 2002

トピックス

花粉症は遺伝するのか

野口恵美子 [筑波大学大学院人間総合科学研究科遺伝医学]

花粉症の疾患的背景

アレルギー(アトピー)は普遍的な抗原(室内塵、動物の毛や花粉など)に対してIgE抗体をつくりやすい体質と定義され、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、結膜炎などがアトピー性疾患の代表である。人間には、内部に侵入しようとするものを排除する機構(免疫機能)がそなわっている。具体的には、細菌・ウイルスなどから身体を守るためのシステムであり、われわれが健康に暮らしていくために必要不可欠のものである。しかし、アレルギー疾患の患者では本来は無害であるはずの花粉(これらはヒトに対する感染性がない)に対して、免疫システムが過剰反応(または過敏反応)し、“アレルギー反応”を引き起こす。これらの疾患に共通点として、1) IgEが上昇することが多い、2) 組織(花粉症では鼻粘膜、アトピー性皮膚炎では皮膚、喘息では気道)に好酸球やTリンパ球、マスト細胞などの浸潤が認められる、などが挙げられる。

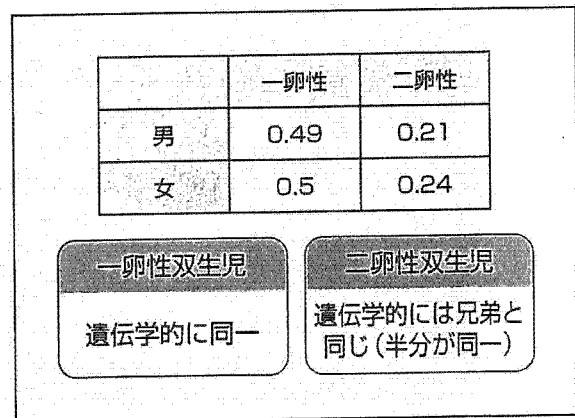
遺伝、環境と花粉症

アトピーはもともと遺伝する傾向があることから提唱された概念であるが、これは家系調査、双生児研究などでも証明されている。アトピーの遺伝に関するはじめての大規模な研究は1916年、1924年にCookeらによって行われた¹⁾。彼らは喘息と花粉症患者(アトピー群)とアレルギーのない正常対照群(非アトピー群)を比較し、アトピー群では家族歴のあるものは48%、非アトピー群では7%、オッズ比は19であることを報告した。アレルギー疾患の家系調査による報告はその後多

数なされているがいずれも決定的なものではなく、その遺伝形式は単純なメンデル遺伝では説明がつかない¹⁾。

ある形質(この場合は花粉症)に遺伝がどのくらい関与しているのかを示す指標として遺伝率がある。これは双生児研究(図1)などから算出され、完全に遺伝によって決まっている場合は1、完全に環境によって決まっている場合は0となる。最近行われたノルウェーの大規模な双生児研究によると、花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎の遺伝率はそれぞれ0.69、0.71、0.72と報告されており、アトピー性疾患発症に遺伝が関与していることを強く支持している²⁾。

疾患に関連する遺伝子変異頻度が数世代で急激に変わることはないため、近年の花粉症の急激な増加は遺伝では説明がつかない。花粉症はその発症に環境(抗原曝露と感染症)も深くかかわっている。衛生仮説 hygiene hypothesis は、アレルギーに関与するTh2タイプヘルパーT細胞産生



[図1] 花粉症の双生児一致率

一卵性および二卵性双生児は環境は同一であるが、遺伝学的には異なっている。花粉症発症において一卵性の一致率が二卵性より高いことは、その発症に遺伝が関与していることを示している。

が感染症により Th1 タイプのヘルパー T 細胞にシフトすることによりアレルギー疾患が抑えられるという仮説である。この仮説に対して多くの研究がなされており、現在までにトキソプラズマ、ヘリコバクターピロリ、A 型肝炎ウイルス、ツベルクリン反応性等とアトピーとの関連が示唆され

ている。現在までの一致する意見としてはアレルギー疾患は単一遺伝子疾患(一つの遺伝子が疾患の発症に十分である)ではなく、複数の遺伝子と環境曝露による偶然の因子が重なり合った結果発症する多因子性疾患であると考えられている。

【表 1】花粉症・鼻炎の連鎖解析および遺伝子多型との関連解析

連鎖解析

発表年	著者	連鎖領域	サンプル
2005	Dizar	2q32, 3p24-p14, 9p22, 9q22-q34	ヨーロッパ
2002	Yokouchi	1p36.2, 4q13.3, 9q34.3	日本
2001	Haagerup	2q12-q33, 3q13, 4p15-q12, 4q24-q27, 5q13-q15, 6p24-p23, 12p13, 22q13	デンマーク

関連解析

発表年	著者	遺伝子(多型)	サンプル	関連
2005	Takeuchi	CD14(-159 C/T)	日本	なし
2005	Candelaria	CC16(A38G)	デンマーク	なし
2005	Melen	GPR154	日本	あり
2005	Chae	TIM3	韓国	あり
2005	Chae	CCL24, CCL26	韓国	あり
2005	Nakamura	EPO	日本	あり
2005	Cheng	ADAM33	日本	あり
2004	Kim	ACE	韓国	なし
2004	Kim	RANTES	韓国	あり
2004	Eder	TLR2	ヨーロッパ	あり
2004	Nieters	IL2, IL6	ヨーロッパ	あり
2004	Yang	CTLA-4	中国	あり
2004	Yang	IL4(-590 C/T)	中国	なし
2003	Joki-Erkila	IL1 gene complex	フィンランド	あり
2003	Wang	IL13	中国	なし
2003	Kabesch	CARD15	ドイツ	あり
2003	Sengler	CD14(-159 C/T)	ドイツ	なし
2003	Kruse	IL18	ドイツ	あり

花粉症と遺伝 —— 過去の報告から

疾患遺伝子を同定する研究方法としては、連鎖解析法と候補遺伝子解析が挙げられる。連鎖解析はその疾患を発症している構成員を含む家系を対象として、発症に強い影響を与える遺伝子座位を染色体上に位置づけることを目的としており、罹患同胞対法が広く用いられている。関連解析はその遺伝子多型が対照群と比較して多いかどうかを統計学的に検定し、その遺伝子変異が疾患発症に与える影響を検討する方法で、症例対照研究が最も多く用いられている。

■全ゲノム連鎖解析

アレルギー性鼻炎、花粉症の全ゲノム連鎖解析は現在まで三つ報告されている。表1に示すとおりすべての報告で共通している領域はなく、二つの報告で共通している領域も一つのみ(2q32)である。この理由として人種差、対象とする疾患の定義の違いなどが考えられる。筆者らはカモガヤ花粉症家系48家系188人の臨床データおよびDNAサンプルを収集し、全ゲノム連鎖解析を行った³⁾。カモガヤ花粉症発症と1p36.2, 4q13.3, 9q34.3上のマーカーに連鎖が認められた($p < 0.001$)。その中で4番染色体長腕の連鎖領域に位置するSDA1 domain containing 1, chemokine, CXC motif, ligand (CXCL)-9, CXCL10およびCXCL11の遺伝子多型と花粉症との関連を認めた⁴⁾。

■候補遺伝子解析

花粉症・アレルギー性鼻炎の候補遺伝子としてはインターロイキンおよびそのレセプター、ケモカインなどが挙げられ、現在までにいくつかの遺伝子多型との関連が報告されている(表1)。関連解析の対象とされているものは主に免疫関連遺伝子、または喘息等他のアレルギー疾患で関連が報

告されているものなどである。ADAM33は2002年に連鎖解析から同定された最初の喘息疾患感受性遺伝子であるが、Chengらは日本人スギ花粉症患者と正常対照群を対象として、22のADAM33遺伝子多型の遺伝子型を決定し、そのうちの6つの多型がスギ花粉症発症と関連していることを報告した⁵⁾。

■おわりに

花粉症の遺伝率が0.69であることを考えると、花粉症に遺伝が関与していることは疑いのないことである。しかし、花粉症の発症に環境要因と複数の遺伝要因が関与していることは明らかであり、遺伝解析を困難なものとしている。この困難な課題を克服するためには、1) サンプルサイズを増やす(メタアナリシスなど)、2) 環境要因を含んだ解析、3) 前向き調査(Prospective study)、4) 花粉症関連遺伝子ネットワークの構築、5) 複数の遺伝子多型を総合的に解析する新しいアプローチ(artificial neural network)など、従来の遺伝子型タイピングを中心とした手法をさらに一歩進めていくような解析やアプローチが必要であろう。これらの手法を組み合わせることにより、花粉症発症予測のための遺伝子多型セットの開発やよりよい治療薬の開発につながっていくことを期待している。

■文献

- 1) Cooke RA, et al: *J Immunol* 16: 201-205, 1916
- 2) Nystad W, et al: *Int J Epidemiol* 34: 1302-1309, 2005
- 3) Yokouchi Y, et al: *Genes Immun* 3: 9-13, 2002
- 4) Zhang J, et al: *J Allergy Clin Immunol* 115: 548-554, 2005
- 5) Cheng L, et al: *Clin Exp Allergy* 34: 1192-1201, 2004