

B. 川崎病の感受性遺伝子同定

先に述べたように、川崎病の発症には遺伝要因がかなり強く影響していると考えられる。複数の遺伝子が川崎病を発症しやすい体質を規定し、何らかの感染症が引き金となり、発症するという仮説が最も可能性がありそうである。病態は発熱、発疹を主徴とした血管をターゲットとする炎症性疾患であるので、免疫や炎症に関与する遺伝子が関与していることは間違いないだろう。これまで多くの研究者が、この観点から候補となる遺伝子を対象として、遺伝子解析を行い、関与の有無を研究してきたが、再現性のある結果は得られていないのが現状である。そこで、我々は以下のような戦略で、川崎病の感受性遺伝子の同定を試みた。この方法では、従来の候補遺伝子アプローチではみつけ出すことが困難な、機能のわかってい

なかった新しい遺伝子がみつかる可能性がある。

- ① ゲノム全体を対象とするアプローチにより、川崎病発症に関与する染色体領域を同定。
- ② 連鎖の可能性のある領域から、有意性の高いと思われる部位を複数、選ぶ。
- ③ 連鎖不平衡ブロック (LD ブロック) 内の SNPs 探索と関連解析。
- ④ その結果から感受性遺伝子候補を決め、その遺伝子の機能に関与する責任 SNP を同定する。

まず、①のゲノム全体を対象とし、関与する遺伝子をみつけ出す方法として、同胞が双方とも疾患に罹患したペアを全国から集め、連鎖解析をする方法 (罹患同胞対法) と、ゲノム全体の SNPs を使って関連解析を行い、疾患発症に関与する部位を検出する方法 [genome-wide association study (GWAS)] がある。我々が研究を始めたの

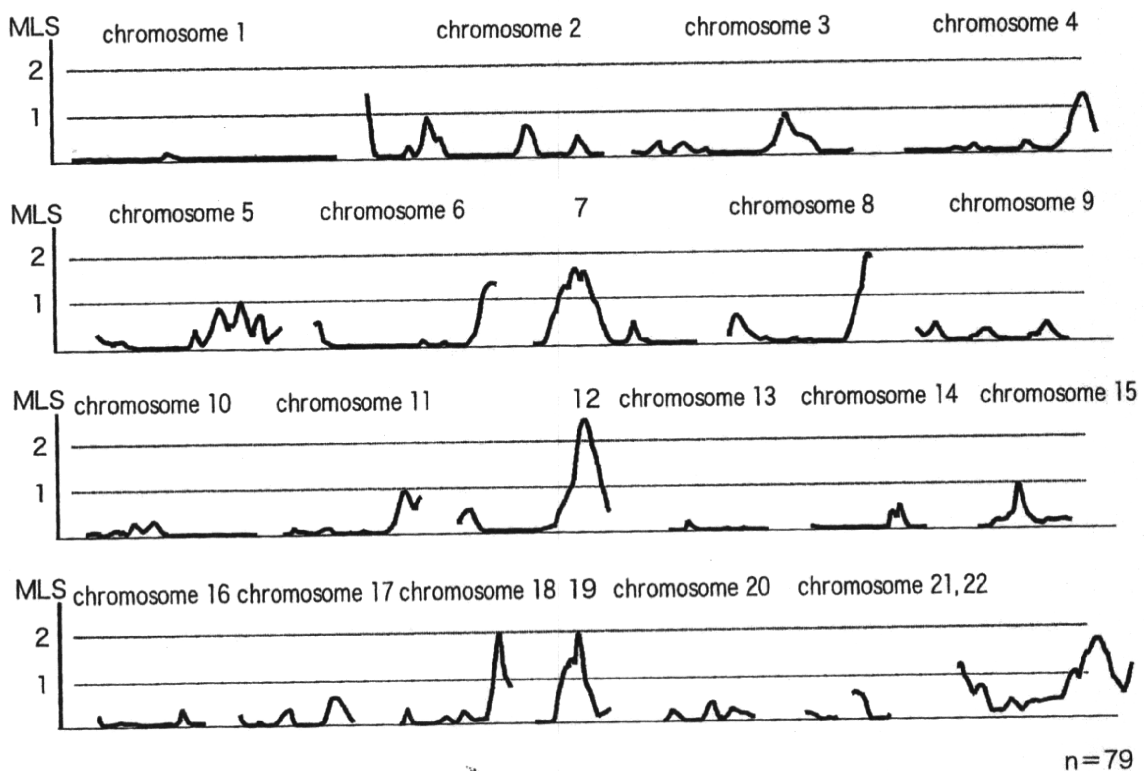


図1 罹患同胞対法による解析結果

罹患同胞対79ペアの検体を使って解析した。全染色体領域の結果を示す。比較的、高いピークが得られた、7番、12番、19番、Xの各染色体の4座位周辺を候補遺伝子領域として解析を進めた。

が10年前で、その時点では後者の方法は事実上、存在しなかったため、前者の戦略を採用した。その結果、想定通り複数の染色体領域にピークを検出することができた(図1)⁸⁾。このうち、染色体7, 12, 19, Xの4領域を対象に以後の解析をすすめた。X染色体領域に関しては、Wangらの川崎病の急性期にCD4⁺T細胞上におけるCD40Lの発現が亢進しているとの報告⁹⁾があり、CD40L遺伝子が我々の検出した連鎖領域のピーク近傍に局在することから、この遺伝子が関与し

ていると考え解析をした。その結果、イントロン4にあるSNPの関与を示すことができた¹⁰⁾。

7, 12, 19の3染色体領域は同時に解析を進め、そのうち、これまでに19番染色体領域に存在する遺伝子を見つけることができた¹¹⁾。探索経過の概略を説明する。連鎖領域内のSNPsを網羅的に解析し、関連解析で有意なSNPsを同定した。この時点で強い関連を示すSNPsを3つみいだした。連鎖不平衡ブロック内を詳細に解析し、最初の3SNPsと強く連鎖するSNPsをみつけ出した。

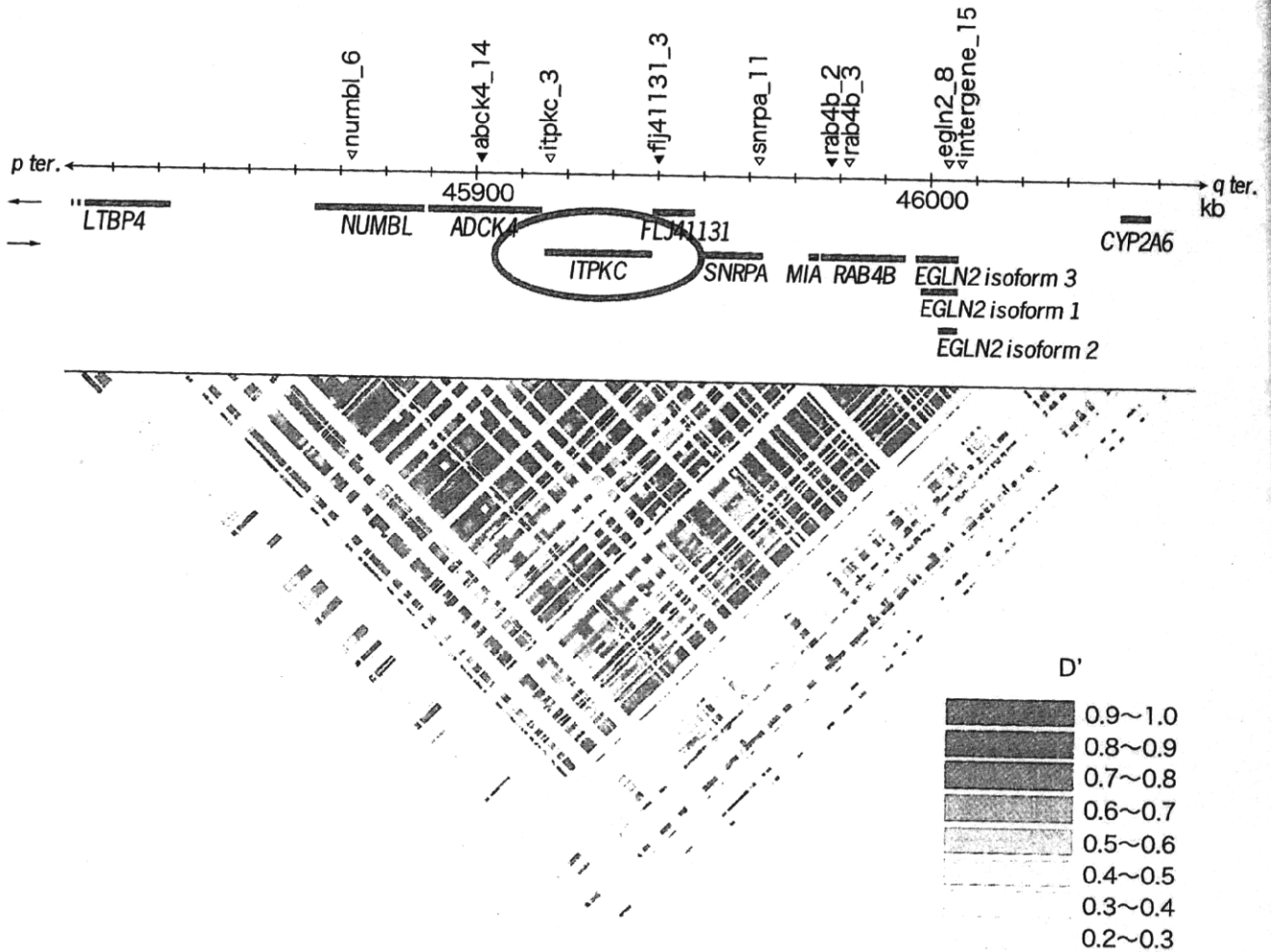
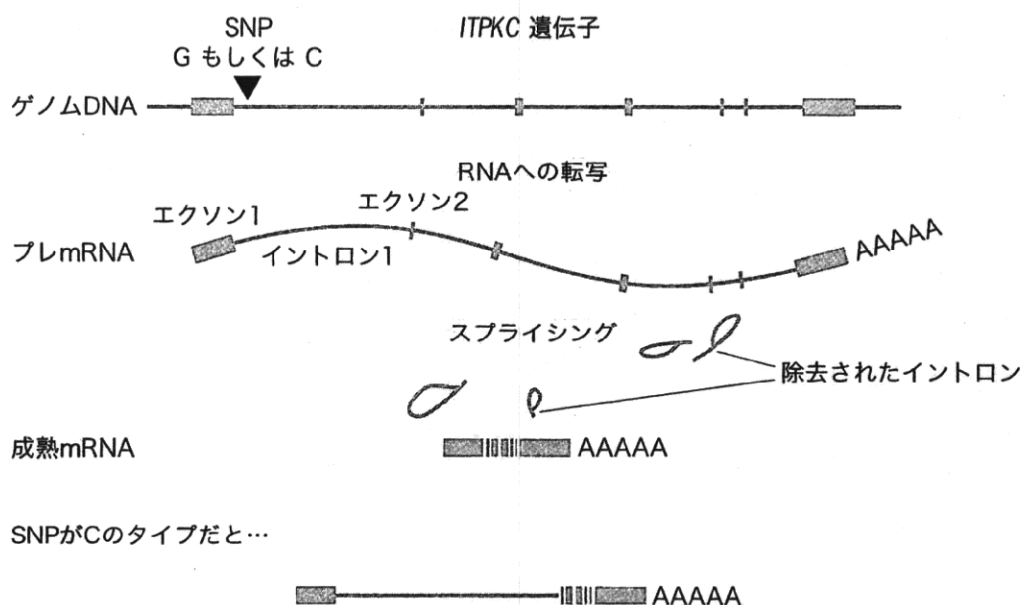


図2 19番染色体の候補遺伝子領域

上段に解析したSNPの位置を示す。黒い矢尻で示した3SNPは最初に関連が証明された。白い矢尻で示した6SNPは、最初の3つと連鎖が強いSNPを探した結果、みつかったもの。合計9SNPが責任SNP候補となった。米国の検体を解析した結果、左側の4SNPに絞られた(グレーで囲まれた部分)。中段に、この領域に存在する遺伝子を記載した。この領域の遺伝子の中、ITPKCが感受性遺伝子であり、左から3番目のSNPが責任SNPであった。下段は連鎖不平衡マップであり、この領域内の遺伝子に対象が絞られる根拠となる。



イントロン1の除去が効率よく行われず、タンパクへと翻訳されない不安定なmRNAが増える

図3 ITPKC遺伝子のイントロン1内のSNPによるスプライシングへの影響

川崎病と関連のあるSNPの位置を▼で示す。このSNPがC型であるとイントロン1のスプライシングの効率が低下するため、翻訳されるITPKCタンパク質の量が減少する。

この時点で9個のSNPに絞られた。米国の共同研究者より供与を受けた川崎病の検体で同様の解析をしたところ、9個から4個のSNPsに絞ることができた。この領域に存在する遺伝子5個のうち、免疫反応に関与していると思われる遺伝子に絞って解析したところ、inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase C (ITPKC) が感受性遺伝子であることがわかった (図2)。疾患感受性に関与するSNPはITPKC遺伝子のイントロン1にあり、川崎病に関連する遺伝子型はC (シトシン) 型であり、G (グアニン) 型に比べて、スプライシングの効率が悪く、その結果、産生されるITPKC量が少ないことが、感受性の機序であることがわかった (図3)。C型ではG型に比べて1.89倍、川崎病に罹患しやすく、米国人でも同様の傾向が認められることから、異なった人種で共通の遺伝要因であるといえる。

C. ITPKC 遺伝子の機能と発症への関与

inositol 1,4,5-triphosphate 3-kinase (ITPK) は細胞外からのシグナルを細胞内へ伝える情報伝達物質であるイノシトール3リン酸 (IP3) をリン酸化し、IP4を生成する酵素である。IP3は小胞体および細胞外からCaを動員し、細胞内Ca濃度を高める。ITPKはIP3をIP4にすることでIP3濃度を下げ、以後のシグナル伝達を抑えることでシグナルを受けた細胞の応答をコントロールする役割があると考えられる。これまでヒトではITPKA, ITPKB, ITPKCの3種類のITPK遺伝子がクローニングされている。この3種類のアイソザイムは、細胞内での局在、構造、Caに対する反応性などが異なっている。ITPKAが細胞骨格、ITPKCは細胞質、ITPKBは、細胞膜、細胞骨格および小胞体に局在している¹²⁾。また、ラットのITPKCは核と細胞質間で活発に行き来していることが報告されているが、ヒトでも同様の現象が

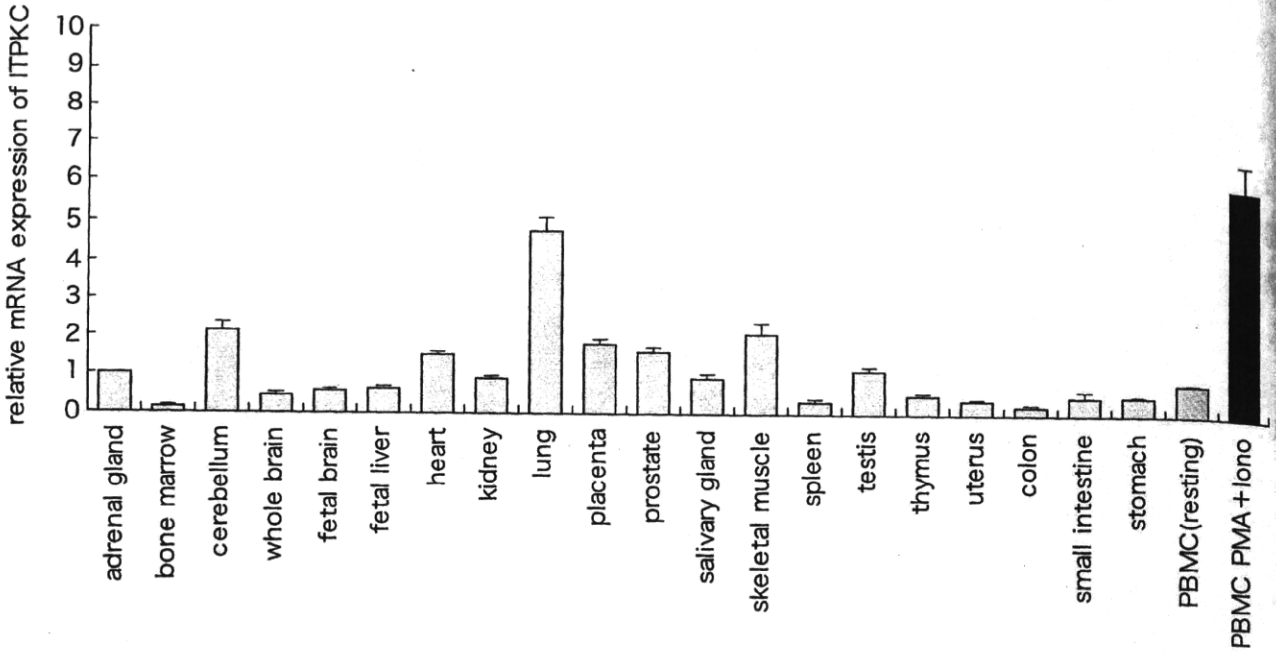


図4 T細胞内におけるIP3を介したシグナル伝達経路

ITPKCタンパク質がIP3をIP4へとリン酸化することにより、シグナル伝達は負に制御される。今回発見したITPKC遺伝子のSNPでは、ITPKCタンパク質の発現量が減少するため、この制御が弱まり、その結果シグナルはより多く伝達されT細胞の活性化が亢進すると考えられる。

観察されている¹³⁾。3つのアイソザイムは、構造上N端の配列が異なっていて、Ca²⁺/カルモジュリンへの反応性や局在を決定していると考えられる。Ca²⁺/カルモジュリンへの反応性はITPKBが10倍程度と最も強く反応するのに対し、ITPKAは2~3倍、ITPKCの反応性は他に比べかなり小さいことがわかっている^{13,14)}。しかし、それぞれの細胞でどのような役割を担っているかについては、まだよくわかっていないのが現状である。

そこで我々はヒト組織から抽出したRNAを使って定量PCR法によりITPKCのmRNA量を比較した。その結果、肺で最も発現が高く、末梢単核球 peripheral blood mononuclear cell (PBMC)での発現が低かったが、PBMCをPMAとイオノマイシンで刺激・活性化させると発現が3~7倍誘導されることがわかった(図4)。さらに、PBMCおよびT細胞系、骨髓球系細胞株においてITPKの3種類のアイソザイム酵素の発現量を調

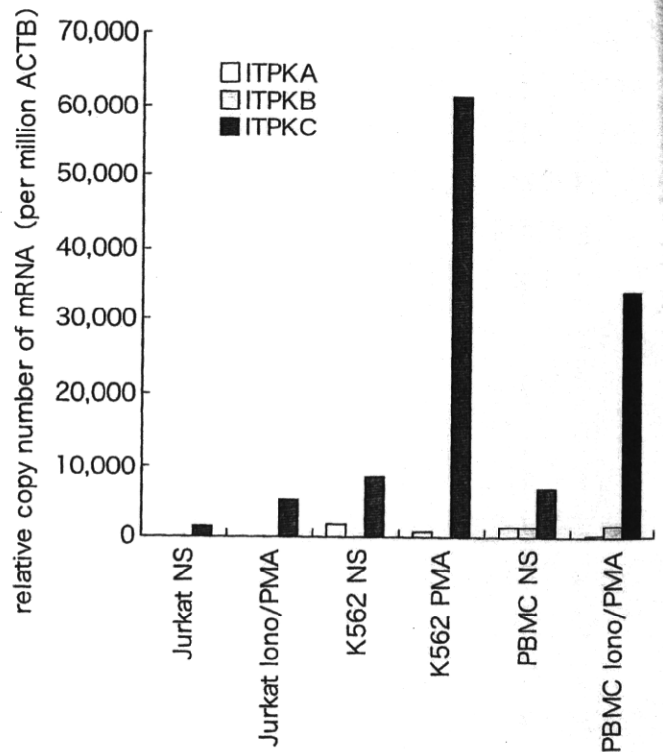


図5 ITPKCの臓器別発現比較

PBMCをPMAとイオノマイシンで刺激・活性化させると発現が3~7倍誘導される。

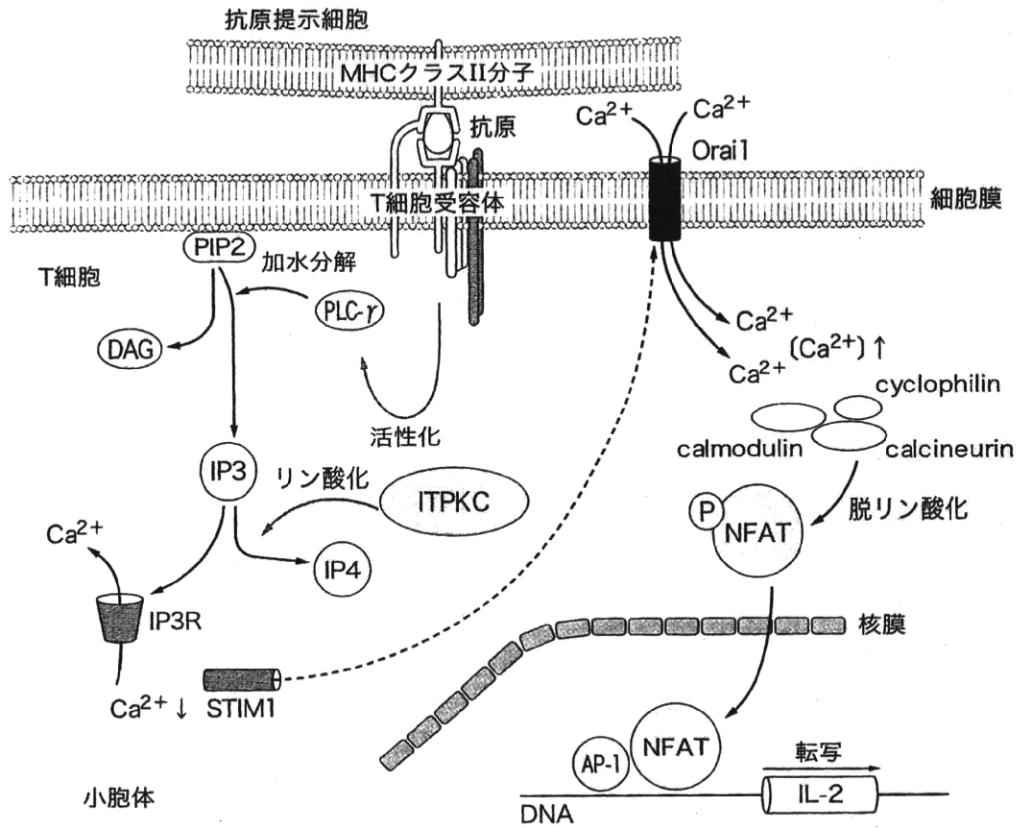


図6 ITPKアイソザイムの白血球内発現量比較

PBMCおよびT細胞系, 骨髄球系細胞株においてITPKCアイソザイムの発現量が他に比べ優位である。

べたところ, いずれの細胞でも ITPKC が他に比べ明らかに発現が高く (図5), 免疫細胞が活性化の際に発現が強く誘導されることから, ITPKC が T 細胞活性化の調節に関与していることが示唆された。以上より, 抗原提示を受けた T 細胞活性化が ITPKC によって調節されるという仮説が導かれる。抗原提示を受けた T 細胞では, IP3 による細胞内 Ca 上昇が引き金となりカルモジュリン等を介して, nuclear factor of activated T cells (NFAT) 系の脱リン酸化をうながし, 活性化した NFAT が核内に移行して IL2 などのサイトカイン遺伝子の転写を促進する¹⁵⁾。我々は, この一連の反応が川崎病発症において, 全身性の炎症につながるメカニズムではないかと考えている (図6)。この仮説は, T 細胞由来の Jurkat 細胞株内において, ITPKC 遺伝子の発現を操作すれば, 最

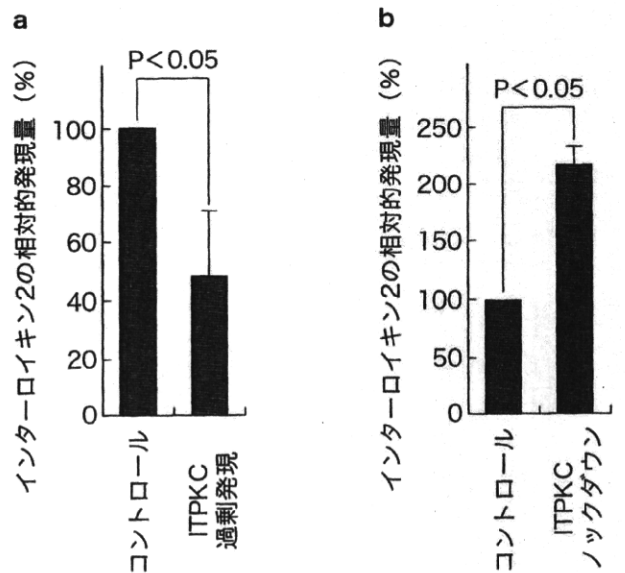


図7 ITPKCのインターロイキン2の発現に及ぼす影響

T細胞系の細胞株であるJurkat細胞内でITPKCタンパク質を過剰に発現させると, インターロイキン2の発現量が低下し (a), 低下させると逆にインターロイキン2の発現量は増加する (b)。

終産物であるサイトカインであるインターロイキン2 (IL2) を指標として検証できると考えた。結果はITPKC遺伝子を過剰発現するとIL2産生が減少し、逆にshRNAを使って発現量を減らすと、IL2産生が増えた(図7)。以上より、ITPKCはT細胞活性化を抑制する働きがあることが明らかになった。すなわち、ある種の抗原提示が行われると、原因SNPによりITPKCの機能が抑えられた個体では、IL2などのサイトカイン産生が促進されると考えている。実際、川崎病では他の発熱性感染症に比べてIL2などの炎症性サイトカインが高値であることが知られており¹⁶⁾、この仮説を支持していると思われる。

D. 責任SNPと冠動脈病変およびIVIG治療抵抗性

次に、責任SNPが冠動脈合併症の有無およびIVIG治療抵抗性に関与しているのではないかと考え、解析症例を階層化し、関連解析を行った(表1)。その結果、冠動脈合併症の起こった川崎病の症例を疾患群とした関連解析で、リスクを高める遺伝子型では、日米双方の検体で、冠動脈疾患のなかった症例を疾患群とした場合に比し、オッズ比が高くなることがわかった。また、IVIG治療抵抗群では、効果的だった症例を疾患群とした場合に比べて、オッズ比が高くなることをみいだした。これらの解析結果は、原因SNPが冠動脈合併症およびIVIG治療への抵抗性に関与している可能性を示唆している。

表1 階層化した関連解析結果

冠動脈合併症の有無 Japanese (case-control association analysis)							
samples	genotype			χ^2	P	OR	95%CI
	GG	GC	CC				
KD with CALs	61	44	2	12.4	0.0044	2.05	1.37-3.08
KD without CALs	172	94	12	13.4	0.0025	1.68	1.27-2.21
control	756	249	29				
U.S. (TDT)							
	n	T/U		χ^2	P	OR	95%CI
KD with CALs	108	37 : 11		14.1	0.00018	3.36	1.72-6.59
KD without CALs	100	27 : 18		1.8	0.18	1.50	0.63-2.72
IVIG治療抵抗性の有無 U.S. (TDT)							
	n	T/U		χ^2	P	OR	95%CI
IVIG resistant	37	14 : 3		7.1	0.0076	4.67	1.34-16.24
IVIG responder	138	39 : 22		4.7	0.030	1.77	1.05-2.99

責任SNPが冠動脈合併と治療抵抗性に関連していることを示している。上段が冠動脈合併症の有無で階層化した結果、下段がIVIG治療抵抗性の有無で階層化した結果。上段は日本人と米国人の結果。冠動脈疾患の有無により、オッズ比(OR)が日本人では1.68から2.05へ、米国人では1.50から3.36へ高くなることがわかった。下段のIVIG治療抵抗性の有無では、治療が効果的であった群はオッズ比が1.77であるのに対し、抵抗群では4.67と高くなる。

そこで、現在、我々は、川崎病の新規発症例を対象に、治療プロトコルを統一したコホート研究を進めている。このコホートで、上記所見を支持する結果が得られれば、川崎病の初期治療における個別化医療が実現する可能性が高くなる。

E. 川崎病の個別化医療の可能性

上記のコホート研究により、責任 SNP が冠動脈合併症と治療抵抗性に関与していることが証明された場合、以下のような臨床応用の可能性が考えられる。

- ① 川崎病の疑いで入院
- ② 病棟のベッドサイドで遺伝子タイピング
- ③ タイピング結果により治療方針を決定
- ④ IVIG 抵抗性群には IVIG 早期追加投与または他の治療法選択
- ⑤ 合併症発症確率の低減と合併症軽減

上記の ITPKC が発症感受性に関与している機序が正しいとすれば、さらに新しい治療薬を開発する可能性が出てくる。たとえば代謝経路の各段階での阻害剤が、川崎病の特効薬になる可能性も考えられる。また、他の候補領域の遺伝子の同定も進めているので、さらに正確な予後予測と治療選択につながる可能性が期待できる。

むすび

これまで、原因のわからなかった川崎病を対象に、ゲノム全体を対象とした人類遺伝学的手法で、疾患感受性という遺伝要因を構成する遺伝子を見つけ出すことに成功した。臨床的に重要な合併症である冠動脈疾患の発生と、一部にみられる IVIG 治療抵抗性に関連していることがわかり、個別化医療につながる可能性があることがわかった。ITPKC が、T 細胞を中心とした免疫応答の強さを制御する役割を果たしていることから、他の自己免疫疾患における発症機序にも関与している

可能性があり、解析が待たれる。

このようにゲノム医学研究が、多様性のある人類の医療に貢献することが証明されつつあり、今後の展開がますます期待できる。

文献

- 1) 第19回川崎病全国調査成績. 子どもの病気に関する包括的データベース「難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む」の構築とその利用に関する研究2005-2007年度, 川崎病全国調査担当グループ.
- 2) 高橋 啓. 川崎病冠動脈炎後遺病変の病理. 小児科診療. 2006; 69: 1017-20.
- 3) Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 429-33.
- 4) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006; 113: 2606-12.
- 5) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 2006; 149: 336-41.
- 6) Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics.* 2005; 116: 989-95.
- 7) Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008. In press.
- 8) Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet.* 2007; 52: 179-90.
- 9) Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2003; 111: E140-7.
- 10) Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, et al. CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12: 1062-8.
- 11) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC func-

- tional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008; 40: 35-42.
- 12) Dewaste V, Moreau C, De Smedt F, et al. The three isozymes of human Inositol-1, 4, 5-triphosphate 3-kinase show specific intracellular localization but comparable Ca^{2+} responses on transfection in COS-7 cells. *Biochem J.* 2003; 374: 41-9.
- 13) Nalaskowski MM, Windhorst S, Stockebrand MC, et al. Subcellular localisation of human inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C: species-specific use of alternative export sites for nucleo-cytoplasmic shuttling indicates divergent roles of the catalytic and N-terminal domains. *Biol Chem.* 2006; 387: 583-93.
- 14) Irvine RF, Schell MJ. Back in the water: the return of the inositol phosphates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2: 327-38.
- 15) Macian F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5: 472-84.
- 16) 古川 漸, 松原知代, 市山高志. 川崎病と炎症性サイトカイン. *日本臨牀.* 2008; 66: 258-64.

新・心臓病診療

PRACTICAL CARDIOLOGY

プラクティス

血管疾患を 診る・治す

15

編集▶小室一成



責任編集▶

吉川純一 [西宮渡辺心臓・血管センター]

笠貫 宏 [早稲田大学]

土師一夫 [市立柏原病院]

別府慎太郎 [大阪船員保険病院]

松崎益徳 [山口大学]

文光堂

ONE POINT ADVICE

川崎病の診断と治療指針

■診断の手引き

わが国では年間1万人の患者発症がみられる。厚生労働省川崎病研究班作成の川崎病診断の手引き(表1)があり、2002年に作成された。

■初期診断のピットフォール

図1に主要症状を示す。症状が揃わないため鑑別が困難な場合がある。

頸部リンパ節腫脹は年長児では発熱に先行することもあり、片側で大きく発赤を伴うことが特徴である。痛みのため首を動かすことができない。化膿性頸部リンパ節炎、流行性耳下腺炎、咽後膿瘍などと診断される場合もある。溶連菌迅速抗原が陽性の場合、抗菌薬を投与して解熱しない場合は川崎病を疑う。

■vascular leakage が非心臓性浮腫の病態

川崎病の血管炎は微小血管や中等度の動静脈周囲にみられ、血管周囲には細胞浸潤と浮腫がみられる。四肢にみられる硬性浮腫はいわゆる心臓性浮腫と異なる。血管透過性の亢進による vascular leakage により起こると考えられ、アルブミンを主とする血漿蛋白の血管外への漏出により血管外浮腫が増強する非心臓性浮腫である¹⁾。炎症局所で炎症性サイトカインの産生がみられる。

■治療指針

日本小児循環器学会より、急性期治療のガイドラインを出している²⁾。川崎病急性期の治療は免疫グロブリンの大量静注(2g/kg)に経口アスピリン(30~50mg/kg)を組み合わせた治療が国際的に標準治療として定着している。

治療例の約85%において治療開始後24~48時間で解熱が得られる。しかしながら、残りの約15%では免疫グロブリン治療後も解熱が得られず、vascular leakage による低アルブミン血症が進行する。これら治療不応例では冠動脈瘤を発生

[表1] 川崎病(MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A. 主要症状

- 5日以上続く発熱(ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む)
- 両側眼球結膜の充血
- 口唇、口腔所見: 口唇の紅潮、莓舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
- 不定形発疹
- 四肢末端の変化
 - 急性期: 手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑
 - 回復期: 指趾の先からの膜様脱落
- 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは心血管造影法で、冠動脈瘤(いわゆる拡大を含む)が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

B. 参考条項

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

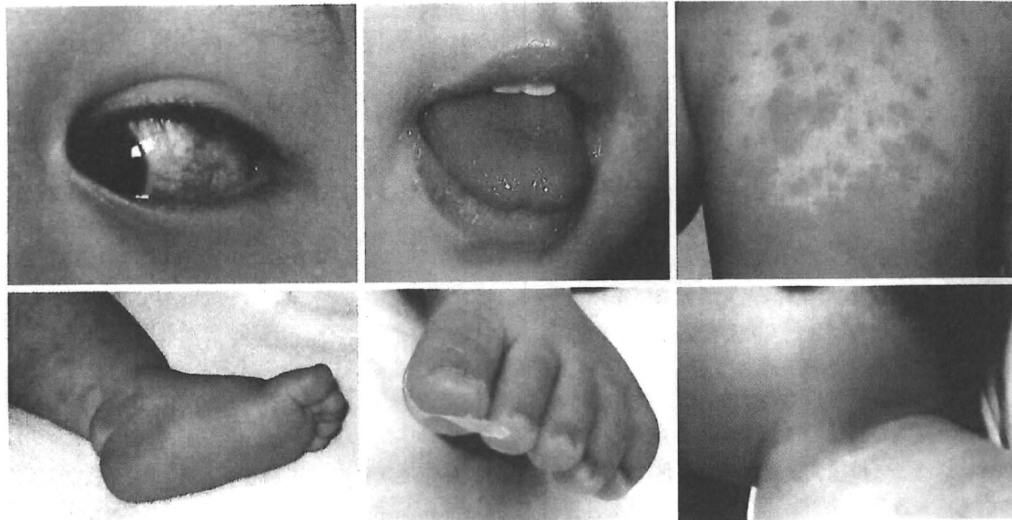
- 心血管: 聴診所見(心雑音、奔馬調律、微弱心音)、心電図の変化(PR・QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈)、胸部X線所見(心陰影拡大)、断層心エコー図所見(心膜液貯留、冠動脈瘤)、狭心症状、末梢動脈瘤(腋窩など)
- 消化器: 下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇
- 血液: 核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP陽性、低アルブミン血症、 α_2 グロブリンの増加、軽度の貧血
- 尿: 蛋白尿、沈渣の白血球増多
- 皮膚: BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝
- 呼吸器: 咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影
- 関節: 疼痛、腫脹
- 神経: 髄液の単核球増多、痙攣、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺

(厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版)

するリスクが高まることが知られている(図2)。

■初期治療で気をつけたい点

初期治療のアスピリン量は肝機能障害があった



[図1] 川崎病の主要症状
 上段左より、眼球結膜の充血、口唇の紅潮・莓舌、発疹。下段左より、足の硬性浮腫、膜様落屑、頸部リンパ節腫脹。

としても原則的に使用することを推奨する。川崎病の肝機能異常は胆嚢腫大に基づく閉塞機転によるもので、免疫グロブリン治療により軽快する。

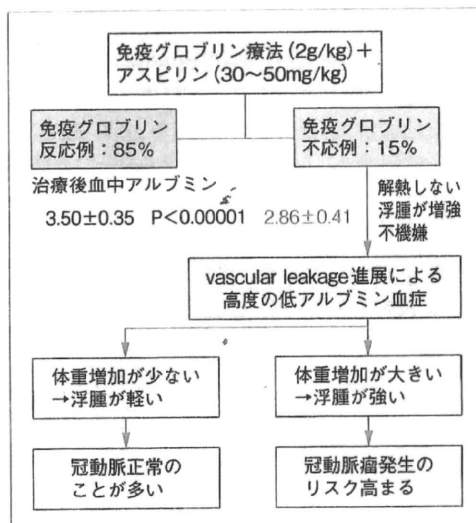
■難治例の治療

免疫グロブリン不応例に対する治療は確立されていない。これまでに、ステロイドパルス治療、好中球エラスターゼ阻害薬、シクロスポリンによる免疫抑制剤、抗腫瘍壊死因子抗体、血漿交換療法が試みられている。

抗ヒト腫瘍壊死因子 α モノクローナル抗体製剤(infliximab)の使用経験が国内外で報告されている。

文献

- 1) Terai, M et al : Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. Circulation 2003 ; 108 : 325-330
- 2) 日本小児循環器学会：川崎病急性期治療のガイドライン。日小児循環器会誌 2004 ; 20 : 54-62



[図2] 免疫グロブリン治療の効果と病態生理

(寺井 勝)

II-6 高血圧

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学
羽田 明

1. 高血圧の疫学

高血圧の5%程度は腎疾患など原因がわかっている二次性であるが、残りの95%は原因不明の本態性である。本態性高血圧は「血圧が高い」という表現型でひとくくりにされているが、異なった複数の原因が相加的あるいは相乗的に関与して発症にいたる疾患群、すなわち多因子疾患であると考えられる。わが国の一般集団における罹患率は30歳以上の20%程度、60歳以上ではほぼ50%に達すると推定されている。また、高血圧が関連する死亡は世界中で1350万人であり、高血圧は、脳卒中や虚血性心疾患のリスクの約半分を負うとされている¹⁾。

血圧値は多因子による量的形質であり、複数の遺伝要因と環境要因により決定されている。我々は日常会話でも「高血圧の家系」と使う様に、直感的に遺伝要因が関与していることを認識している。遺伝要因の関与の程度は遺伝疫学的研究で推測できる。Longiniらは、ミシガン州の住民を対象として、同居している血縁者と非血縁者、別居している血縁者の組み合わせから、血圧値における遺伝要因の関与量(heritability, 遺伝率という)を計算した²⁾。彼らの結論は、収縮期血圧の42%、拡張期血圧の30%は遺伝要因により決定されるというものであった。他の双生児や家系の解析による研究でも30-40%程度であるとするものが多く、環境要因は残りの60-70%ということになる。これまでの疫学研究から明らかになっ

てきた環境要因として、肥満^{3,4)}、過剰な食塩摂取⁵⁾、過度の飲酒^{6,8)}、運動不足^{9,10)}などがある。アメリカの「Healthy People (<http://www.healthypeople.gov/>)」、わが国の「健康日本21 (<http://www.kenkoujippon21.gr.jp/>)」などの目標指向型健康施策によって、これらの環境要因に対する一次予防を進めようとしている。アメリカでのこれまでの取り組みで、タバコに関しては大きな効果が得られつつあるが、ほぼ全世界的に急速に増加している肥満は抑えることができていない。肥満、飲酒はその程度と血圧上昇の関連ははっきりしているの、肥満に対する有効な対策を進めることがそのまま、高血圧発症予防につながる。わが国では、2003年の健康増進法の成立に伴い、同法第7条に基づく国民の健康増進の総合的な推進を図るために基本的な方針を定め、これに基づき「健康日本21」を改正したが、2012年を最初の目標達成年としている。「健康日本21」では厚生労働省の基本的な指標を基に、都道府県、さらに市町村が独自の課題を含めて目標値を設定した。厚生労働省が指標を示した項目として(1)栄養・食生活、(2)身体活動・運動、(3)休養・こころの健康づくり、(4)たばこ、(5)アルコール、(6)歯の健康、(7)糖尿病、(8)循環器病、(9)がん、があるので、機能すれば高血圧は減少するはずである。わが国は急速な高齢化、肥満の進行などの増加要因があるが、一方、サイレントキラーとしての高血圧の認識、それに伴う降圧剤による治療の普及(二次予防)による減少要因もある。本症は脳出血、脳梗塞、虚血性心疾患の最も大きな危険要

因であり、その発症予防は公衆衛生上、極めて重要である。

2. 高血圧の遺伝要因

伝統的に多因子疾患の遺伝要因は、小さな遺伝要因の集合により構成されている(ポリジーン仮説)と説明されてきたが、VogelとMotulskyは数個の主要効果遺伝子が遺伝的な多様性の大部分を担い、ほかの小さな効果を持った遺伝子群は主要効果遺伝子の発現修飾などにより遺伝的背景として働いているというモデルを提唱している¹¹⁾(図1)。Landerは生活習慣病などの多くのありふれた疾患の易罹性を決定する遺伝子の違い(遺伝子多型)は、頻度が高いとするCommon disease/common variant (CD/CV)仮説を提唱した¹²⁾。この仮説は、ヒトゲノム、ヒト遺伝子多型の解析により多因子疾患の遺伝要因を解明するという戦略の理論的根拠になっている。CD/CV仮説に対して、ありふれた疾患の遺伝要因は、多くの遺伝子における多種類で稀な遺伝子変異(1%以下)によって構成されているとするCommon disease/rare variant (CD/RV)仮説も提唱されていて、現在のゲノム戦略の是非に関する論争が続いている¹³⁾。最近のゲノム医学研究手法の進歩と解析結果により、本態性高血圧にCD/CV仮説に合致する遺伝子および多型が多く存在するという可能性は低くなってきた。

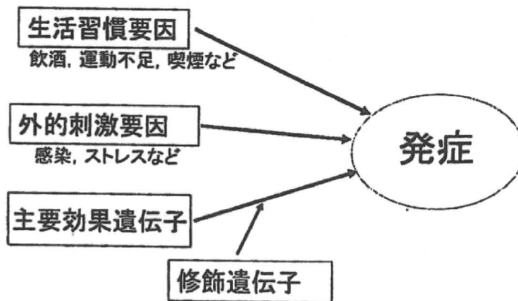


図1 多因子疾患発症のモデル

3. 単一遺伝子による高血圧¹⁴⁾

一般集団における血圧値に関与する遺伝子を明らかにすることは、多くの要因が関与するため非常に難しい。一方、単一遺伝子による高血圧または低血圧の原因遺伝子は、ある程度以上の大きさの疾患家系があれば、ヒトゲノム全体を対象にした連鎖解析法により染色体上の位置を容易に定めることができるようになった。通常は以下の戦略をとる。まず、全ゲノムをカバーするマイクロサテライトDNA多型(検出するための蛍光標識したPCRプライマーのセットは市販されている)による連鎖解析で、候補遺伝子のゲノムにおける位置を決定する。次に、その領域のマイクロサテライト多型解析を追加するとともに、周辺に存在する既知の遺伝子領域のSNPs (single nucleotide polymorphisms, 一塩基多型)による連鎖解析により、原因遺伝子を見つけ出す。このような連鎖解析の結果、これまでに20個近くの遺伝子の変異が血圧値を変動させることが分かった。このうち半数近くの遺伝子変異が高血圧を引き起こす。今のところ、すべて腎臓のNa再吸収に関与している遺伝子である。分類すると、①血中ミネラルコルチコイドホルモンに影響する遺伝子変異、②腎のイオンチャンネルとトランスポーターの異常、③I型偽性低アルドステロン症、④II型偽性低アルドステロン症、に分かれる。①として隣接するアルドステロン合成酵素遺伝子とステロイド11-β水酸化酵素遺伝子の不均衡交叉によるキメラ遺伝子ができることにより、アルドステロンが過剰産生され高血圧になるグルココルチコイド反応性アルドステロン症(GRA)、11βハイドロキシステロイド脱水素酵素欠損症が知られている。②として、上皮性Naチャンネル遺伝子(epithelial Na⁺ channel: ENaC)のサブユニットの異常であるLiddle症候群、サイアザイド感受性Na-Cl cotransporter (TSC)遺伝子の異常であるGitelman症候群、Bartter症候群がある。③はNaチャンネルのサブユニットであるSCNN1A, SCNN1B, SCNN1G遺伝子の異常、④はWNK1, WNK2遺伝子が原因であることが分かっている。当初は、単一遺伝子が原因となる高血圧を解析するこ

とにより、本態性高血圧の原因が明らかにされると期待されていたが、これまでの結果からは否定的である。しかし、血圧上昇のメカニズムが明らかになってきたことで、降圧剤などの薬剤開発には利用できる可能性がある。これらの遺伝子変異で説明できるのは高血圧患者 200 人に 1 人程度と推定されている。

4. 本態性高血圧の遺伝子解析手法

本態性高血圧の疾患感受性を決める遺伝子(関連遺伝子)を明らかにする取り組みは、おもに血圧値に関与する生体物質およびその代謝経路の構成成分の遺伝子を候補遺伝子として解析されてきた(候補遺伝子アプローチ)。しかしその後、全ゲノムを対象に代謝経路などの知識を使わず、遺伝学的手法により、関与する遺伝子領域を明らかにすることが可能となってきた。これには二つの手法がある。ひとつは従来から試みられてきた連鎖解析法であり、他方は最近の急速なヒトゲノムデータの蓄積、遺伝子タイピング手法の技術的進歩、統計解析手法の開発を背景とした、全ゲノム関連解析(GWAS: genome-wide association study)である。まず、多因子疾患の連鎖解析法では、単一遺伝子病のように大家系を利用することができないため、allele sharing method と呼ばれる方法をとる。最もよく使われているのは、同胞(兄弟姉妹)で高血圧を発症しているペアを集め、候補遺伝子領域あるいは全ゲノムをカバーするマイクロサテライト DNA 多型をタイピングする。発症に関与する遺伝子の近くにある多型であるとその遺伝子型が同胞間で有意に多く一致するという理論に基づいている。これを罹患同胞対法とよぶ。それに対して後者の GWAS は、2003 年ヒトゲノムの全塩基配列の決定、2005 年のヒトプロトタイプの解析を経て、全ゲノムを網羅的にハプロタイプを代表する SNPs を抽出することが可能になったことから、実際に使うことができるようになった。GWAS 自体は、わが国の理研と東大医科研で日本人の SNPs を明らかにし、理研の知見を基に世界で先駆けて始め、心筋梗塞、糖尿病、関節リウマチなどで関連遺伝子を見つけ出す成果を上げた。しかし、その後の欧米の複

数の企業と研究所が集中的に資本投下し参画したことで、生活習慣病の関連遺伝子研究では後れをとることになってしまった。ただ、GWAS では CD/CV 仮説が正しい事を前提にしているのだから、CD/RV 仮説が当てはまるような疾患や、原因が極めて多様な疾患では、関連遺伝子が明らかにならないと考えられている。

5. アンジオテンシノーゲン遺伝子

本態性高血圧の候補遺伝子アプローチによる研究は数多く実施され、多くの遺伝子の関与が報告されている。しかし、複数の研究機関で再現されたものは少ない。その中ではアンジオテンシノーゲン遺伝子(AGT)がある程度、再現された結果が得られているので、記載する。これは、血圧値に大きな影響のあるレニン・アンジオテンシン系の構成成分の遺伝子であるため、候補遺伝子として解析された。米国ユタ州とフランスで収集した罹患同胞対で、検討された。利用された遺伝子多型は、遺伝子の 3' 側に存在しているマイクロサテライト DNA 多型である CA リピートである。同胞対はユタ州ソルトレークシティの 244 組、パリの 135 組の合計 379 組による連鎖解析が行われ、有意な結果となった。次に、原因となる遺伝子変異を探すため、この遺伝子に存在する SNPs を検索し、個々の SNPs の関連解析が行われた。この時点で検出された SNPs は 15 種類であったが、第 2 エクソンの 174 番目と 235 番目のアミノ酸変異(T174M, M235T)を来す SNPs において有意差がみられた。174 の変異は 235T のアレルでしかみられないため、M235T が発症と関連する遺伝子多型であろうと推測された¹⁵⁾。また、AGT の血中濃度は 235T のホモでは 235M のホモより 20%程度高く、発症機序と関係あるのかもしれないとしている。日本人におけるこの多型の遺伝子頻度は白人集団よりも有意に高いが、両人種とも高血圧群において 235T が有意に高頻度であることがわかった¹⁶⁾。その後の研究で、プロモーター領域に存在する多型、G-6A (-6 番目の塩基がグアニンまたはアデニン)が M235T とほぼ 100%連鎖していることが分かった。すなわち -6A のアレルは 235T であり、-6G のアレルは 235M で

あった。AGT濃度が高いことが、高血圧を引き起こすとすれば、このプロモーターの変異が原因である可能性が高いと考えられる。実際、プロモーター活性を *in vitro* で調べたところ、-6Aの場合、-6Gよりも活性が高いことがわかり、G-6Aの多型が高血圧発症に直接関係している変異で、M235Tは、遺伝子進化の歴史上、ほぼ同時に発生した変異であると考えられる¹⁷⁾。また、-6A、235Tはゴリラ、チンパンジーなどの霊長類の遺伝子型であること、ヒトでもアフリカでは90%、日本人では70-80%、白人では30-40%の遺伝子頻度であることから、高血圧の危険要因となる遺伝子型こそが、人類が元々持っていた遺伝子型である可能性が高い。この変異が食塩による血圧上昇と関係があるとすれば、次のような仮説も成り立つ。すなわち人類が発祥したとされるアフリカ内陸部は食塩の乏しい環境であり、少量の食塩で血圧を保つのが重要であった。このような環境では目的にかなった遺伝子型であったが、食生活の変化などによって食塩を自由に摂取できる環境になり、-6Aは高血圧に罹患しやすい遺伝子型となったというものである。これは遺伝子の変化が環境の変化に追いついていないともいえる。同様のことは、糖尿病においても言われている(儉約遺伝子仮説：Thrifty genotype model)。

6. AGT 遺伝子多型と食塩感受性

AGTの遺伝子型が高血圧発症に関連があるらしいとの遺伝学的知見から、そのメカニズム解明が次の課題となる。最も考えやすいのが、食塩を過剰に摂取すると血圧が上がりやすい(塩分感受性)という体質に関与しているのではないかという仮説である。そこで、まず高血圧発症予防を目的とした臨床研究の効果と遺伝子型の関連が、1509人の白人集団を対象に生活習慣に介入することで検討された¹⁸⁾。参加者の拡張期血圧は83-89mmHgであったが、これを食塩制限群、体重減量群、食塩制限と減量の両者を行った群、特別な介入をしない群の4つに分け、3年間の追跡をおこなった。その結果、-6AのホモであるAA型では、食塩制限によって有意に高血圧発症が少なかったが、GG群では有意差はみられなかった。

また3年間に食塩制限群では無介入群に比べてどの遺伝子型でも拡張期血圧減少が観察されたが、減少の絶対値で見るとAA群はGG群より有意に大きいことがわかった。減量でも同様であったため、高血圧発症における食塩制限、減量の効果にAGTの遺伝子型が関与しているとした。また、高血圧患者を対象とした減塩指導で、235Tのアレルを持った群(TT型とTM型の合計のAA+AGとほぼ同じ)では、235Mのホモ(MM型)よりも効果が有意に大きかったことも報告している¹⁹⁾。日本人集団を対象とした研究では、就寝時に血圧が下がる現象がみられない集団(non-dipper型血圧変動とよび、食塩感受性との関連が指摘されている)には235のTT型が有意に多いとの結果が報告されている²⁰⁾。

7. ゲノムワイド連鎖解析によるアプローチ

ゲノムワイドのマイクロサテライト多型による連鎖解析が、血圧値あるいは本態性高血圧を対象として行われているが、連鎖した遺伝子座の報告で一定した知見は得られていない。国家的プロジェクトとして総人口29万人の国民の多くが協力して研究が進められているアイスランドで、deCode社が、第18番染色体長腕に、ロッドスコア4.60を得た部位があると報告している²¹⁾。この研究ではアイスランドの120家系、490人の高血圧症例を対照に、ゲノム全体で904個のマイクロサテライトDNAマーカーを使ってスクリーニングしている。また、これまでの報告と重なる部分として2p11、11q12、17q21、18q22を挙げている。

8. GWASによるアプローチ

GWASによる多因子疾患解析を大々的に報告したのは、2007年にイギリスのThe Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC)によるものであった²²⁾。この報告では、双極性障害、虚血性心疾患、クローン病、高血圧、リウマチ、関節炎、1型糖尿病、2型糖尿病の7つの公衆衛生上、重要である頻度の高い疾患に関する解析を

おこなった。疾患ごとに2000例の患者群を3000例の対照群と比較した関連解析を全ゲノムにわたる50万個のSNPsで関連解析をした。高血圧以外の6疾患ではp値が 5×10^{-7} 以下のSNPsが明らかになったのに対し、高血圧では検出することができなかった。

その後、中国、エストニアとドイツ、アメリカなどでGWASによる高血圧解析がおこなわれているが、今のところ一定の結果が出ていない。結果が出ない原因として、遺伝子の効果が他の疾患群に比べて小さい事が考えられるので、規模をさらに大きくして、解析した結果が2009年、アメリカを中心とした2グループから報告された。ひとつ²³⁾は約3万人の患者を対象として解析し、そこで得られたトップ10のうち、他の集団でも再現できたものを結果としている。それによると、収縮期血圧に対してATP2B1, CYP17A1, PLEKHA7, SH2B3の4遺伝子、拡張期血圧に対して、ATP2B1, CACNB2, CSK-ULK3, SH2B3, TBX3-TBX5, ULKの6遺伝子、高血圧に対してATP2B1の1遺伝子を関連遺伝子としている。もう一つのグループは34,433人を対象としているが、CYP17A1, CYP11A2, FGF5, SH2B3, MTHFR, c10orf107, ZNF652, PLCD3の8遺伝子を結果としている。この両者で共通しているのは、CYP17A1, SH2B3の2遺伝子のみである。このうち、CYP17A1は高血圧も症状の一つである副腎皮質過形成の原因遺伝子として知られていて、影響の少ない変異が本態性高血圧の原因の一つであるらしい。糖尿病などの他の疾患群では、独立した集団でのGWAS解析結果がほとんどオーバーラップしていることを考えると、高血圧の関連遺伝子に関しては、GWASによるこれ以上の結果を期待するのは無理かもしれない。残念ながらこれまでのGWAS解析でAGTは検出されていないので、高血圧集団全体に大きな影響力を持つ遺伝子では無いと言わざるを得ない。

先にも書いたようにGWASはCD/CV仮説に基づいた解析手法である。この手法でほとんど遺伝子が検出できない事実は、あまりにも異質性に富んだ疾患群で、そもそも血圧が高いというだけでまとめて解析するのは無理なのだと考えられる。これまで成功していると考えられている2型

糖尿病にしても、確定的な7遺伝子で、遺伝要因全体の5%しか説明できない事がわかっている。現在、遺伝子解析技術はさらに急速に進歩していて、全ゲノムシーケンスを個々の患者でも解析できるようになるのに、それほど時間はかからないのは間違いない。そうなれば、CD/RVであっても、関連遺伝子が明らかになることが期待できる。現時点では、糖尿病にしても、発症予測にはほとんど役に立たないことが明らかであるが、今後、まれで大きな要因を持つ関連遺伝子が明らかになれば、個々の家系においては、発症リスクをある程度計算できるようになるかもしれない。

9. 発症予防に向けた展望

今後、原因となる遺伝子とその変異が明らかになったとしても、実際の発症予防につなげるためには多くの課題を解決する必要がある。関与する複数遺伝子間の相互関係、遺伝子と生活習慣との相互関係を明らかにすることはもちろんであるが、遺伝情報を発症予防に使うためには、社会的ルール作りが欠かせない。遺伝情報は情報保護の対象であり、疾患に関連しているという情報が漏れれば、保険、雇用、結婚などで不当で無意味な社会的差別がまかり通る可能性がある。これまで述べてきたように、高血圧などの生活習慣病にかかりやすい体質がわかったとしても、個々には肥満、飲酒などの要因に比べればはるかに小さいことが予想され、発症予防には使えても、その情報だけで問題となることはあり得ないはずである。研究の成果を応用して、個々人の健康増進につなげるためには、冷静にメリット、デメリットを考えた上での国民のコンセンサスを得て、必要ならば法制化も考えていかなければならないだろう。

参考文献

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease. 2001. Lancet 371, 1513-1518, 2008.
2. Longini IM Jr, Higgins MW, Hinton PC, Moll PP, Keller JB. Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure in Tecumseh, Michigan. Am J Epidemiol 120, 131-144, 1984.
3. Stamler R, Stamler J, Riedinger WF, Algera G.

- Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 240, 1607-10, 1978.
4. MacMahon S, Cutler J, Brittain E, Higgins M. Obesity and hypertension : epidemiological and clinical issues. *Eur Heart J* 8 Suppl B, 57-70, 1987.
 5. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Possible role of chronic excess salt consumption in the pathogenesis of essential hypertension. *Am J Cardiol* 8, 571-575, 1961.
 6. DeFrank RS, Jenkins CD, Rose RM. A longitudinal investigation of the relationships among alcohol consumption, psychosocial factors, and blood pressure. *Psychosom Med* 49, 236-249, 1987.
 7. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med* 296, 1194-1200, 1977.
 8. Gordon T, Kannel WB. Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids, and uric acid. The Framingham study. *Arch Intern Med* 143, 1366-1374, 1983.
 9. Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D, Bazelmans J. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man : a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 73, 30-40, 1986.
 10. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, Papademetriou V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med* 333, 1462-1467, 1995.
 11. Speicher M, Antonarakis S, Motulsky A. Vogel and Motulsky's, *Human Genetics : Problem and Approaches* 4th Edition 2010, Springer Verlag, Motulsky A. *Human Genetics : Problems and Approaches*, 3rd ed. 1996, Springer Verlag
 12. Lander ES. The new genomics : global views of biology. *Science* 274, 536-539, 1996.
 13. Wright A, Charlesworth B, Rudan I, Carothers A, Campbell H. A polygenic basis for late-onset disease. *Trends Genet* 19, 97-106, 2003.
 14. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104, 545-556, 2001.
 15. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM. Molecular basis of human hypertension : Role of angiotensinogen. *Cell* 71, 169-178, 1992.
 16. Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, Lalouel JM. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 93, 1285-1287, 1994.
 17. Inoue I, Rohrwasser A, Helin C, Jeunemaitre X, Crain P, Bohlender J, Lifton RP, Corvol P, Ward K, Lalouel J-M. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 99, 1786-1797, 1997.
 18. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, Walker WG, Whelton PK, Williams RR. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension. *Trials of hypertension prevention, phase II. Hypertension* 32, 393-401, 1998.
 19. Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, Witteman JC, Williams RR, Grobbee DE. Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. *Am J Hypertens* 12, 460-466, 1999.
 20. Fujiwara T, Katsuya T, Matsubara M, Mikami T, Ishikawa K, Kikuya M, Ohkubo T, Hozawa A, Michimata M, Suzuki M, Metoki H, Asayama K, Arima T, Tsuji I, Higaki J, Satoh H, Hisamichi S, Ogiwara T, Imai Y. T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and nocturnal blood pressure decline : the Ohasama study. *Am J Hypertens* 15, 628-632, 2002.
 21. Kristjansson K, Manolescu A, Kristinsson A, Hardarson T, Knudsen H, Ingason S, Thorleifsson G, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K. Linkage of essential hypertension to chromosome 16q. *Hypertension* 39, 1044-1049, 2002.
 22. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661-678, 2007.
 23. Levy D, Ehret GB, Rice K et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 41, 677-687, 2009.
 24. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 41, 666-676, 2009.

Annual Review 循環器 2011

2011年1月25日発行

中外医学社

7. 川崎病の genome-wide 解析からみた罹患関連遺伝子

理化学研究所ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム 尾内善広

key words Kawasaki disease, susceptibility genes, genome-wide scan, SNP, ITPKC, CASP3

動 向

川崎病はなんらかの感染を契機として遺伝的素因を有する宿主に引き起こされる血管炎症候群であると考えられる。近年 genome-wide な疾患関連遺伝子検索が可能となり、川崎病についても再現性の高い関連遺伝子の同定が実現しつつある。我々は最近、ITPKC 遺伝子と CASP3 遺伝子が川崎病の罹患感受性と強く関連することを突き止めた。これらの遺伝子はいずれも転写因子 NFAT と上流もしくは下流の関係にあり、NFAT の川崎病の病態における重要性や治療のターゲットとしての可能性にも注目している。本稿ではこれまで実施された川崎病関連遺伝子の genome-wide 研究につき解説する。

A. 本邦で実施された川崎病の genome-wide 研究

川崎病は同胞罹患例が多いことから遺伝的要因がその発症に関与することがうかがえるが、明確な遺伝形式を示す“遺伝病”とは異なる。複数のありふれた遺伝子多型によって形成される個人の遺伝的罹患感受性（罹患しやすさ）と、感染因子等を含む外的要因（または環境要因）が関与して引き起こされる多因子遺伝性疾患と考えるべきである。初期の研究は既知の病因・病態から関与が想定される候補遺伝子に注目する研究アプローチが取られたが、候補遺伝子の設定や研究の規模に限界があった。そこで筆者らは広く全ゲノムから川崎病の罹患感受性関連遺伝子を検索する ge-

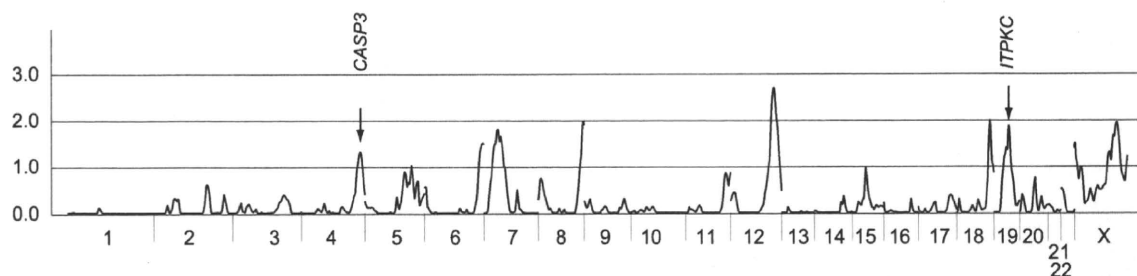


図1 罹患同胞対解析 (affected sibpair analysis) の結果
1~22番およびX染色体上の位置におけるロッド値のプロット。

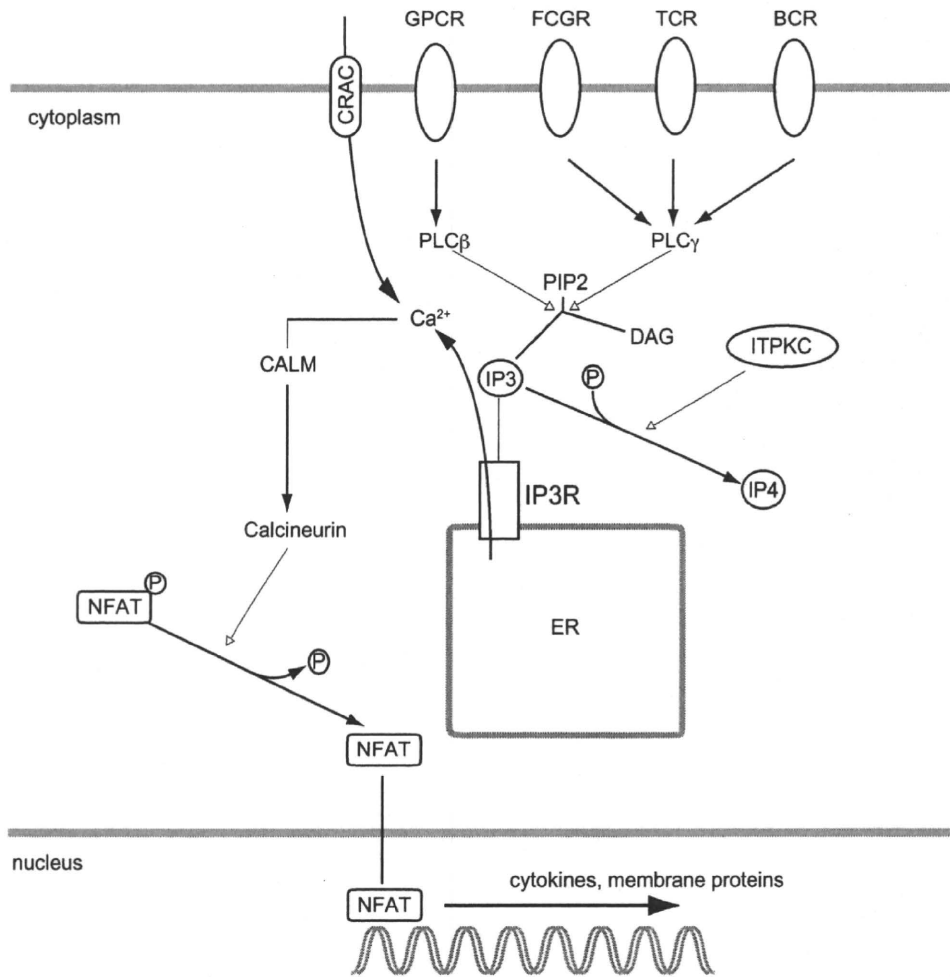


図2 Ca²⁺/NFAT 経路における ITPKC の役割

ITPKC は IP3 を IP4 へとリン酸化することにより Ca²⁺/NFAT 経路のシグナル伝達を調節している。

ome-wide アプローチを採用した。日本全国から川崎病同胞罹患例の DNA を収集し、罹患同胞対法による連鎖解析を実施し、10カ所の感受性遺伝子の存在する可能性の高い候補領域を報告した (図1)¹⁾。

1. ITPKC

Inositol trisphosphate 3-kinase C (ITPKC) はイノシトール3リン酸 (IP3) にリン酸基を付加し、IP4へと変換するリン酸化酵素 (図2) の一つであり、連鎖の傾向を示した第19番染色体

の長腕 (19q13.2) に存在する (図1)。IP3 は様々な種類の細胞において、細胞膜上の受容体からのシグナルを伝達するセカンドメッセンジャーであり、T細胞においてはT細胞受容体からのシグナル伝達に重要な役割を演じることが知られている。ITPKCと同じ酵素活性を有するイソ酵素としてITPKAおよびITPKBが知られているが、ITPKCはこれらイソ酵素のなかでも最もT細胞内において多く発現し、またT細胞の活性化によって強く発現が誘導される。ITPKCのイントロン1に存在するSNP (rs28493229 G/C) のC