

平成21年 6月30日現在

研究種目：特別研究員奨励費

研究期間：2007～2008

課題番号：19・07462

研究課題名（和文） アレルギー疾患関連遺伝子多型の複合的解析

研究課題名（英文） Statistical analyses of allergy-related polymorphisms

研究代表者

奥村 康 (OKUMURA KO)

順天堂大学・医学部・特任教授

研究者番号：50009700

研究成果の概要：

アレルギー疾患原因遺伝子研究を混沌とさせている要因の一つに、個人間で遺伝子塩基配列の異なる多型の存在やその比率が民族間で異なっていることが挙げられる。本研究では、日本とポーランドの共同研究により、IgE 受容体遺伝子を中心に、この問題点を考慮した解析を行い、相違点・一致点を明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	0	1,200,000
2008年度	1,100,000	0	1,100,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	0	2,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：分科；基礎医学、細目；免疫学

キーワード：アレルギー学、遺伝子、IgE

## 1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患は複数の遺伝的要因に加え、環境要因によっても発症や病態が左右される多因子疾患である。そのため、原因遺伝子の特定には多くの統計学的情報が必要と

考えられる。アレルギー疾患原因同定には、遺伝子連鎖解析、ゲノムワイドスクリーニング、更に機能的な重要性から個々の遺伝子をピンポイントで解析するといった様々なアプローチがとられてきた。遺伝子機能に影響

を及ぼし疾患感受性を左右するのは、個人間の遺伝子多型、特に一塩基置換多型 (Single Nucleotide Polymorphism ; SNP) の蓄積である。アトピー疾患と相関があるとして同定され報告されてきた SNPs について、様々な民族、母集団による統計解析が報告されるが、その結果は必ずしも一致するものではない。その一因として、多型のアレル出現頻度が民族によって異なること、疾患の定義が研究グループによって異なることなどが挙げられる。即ち、異なる民族間で同一 SNP について統一された統計解析を行うことが、アレルギー疾患原因遺伝子解明に必要である。

## 2. 研究の目的

上述の背景より、研究代表者らの日本人グループサンプルと特別研究員のポーランド人サンプルについて、各遺伝子多型のアレルを特定し同時に統計解析することにより、アジアとヨーロッパの相違・一致を明らかにする。特に、研究代表者らの研究グループにてこれまで研究対象としてきた IgE 受容体の遺伝子に関わる多型を中心に行う。更に、個々の多型について、遺伝子発現や分子機能への影響を分子生物学的手法で解析を進め、それぞれのリスクファクターとしての重要度を明らかにする。

## 3. 研究の方法

多型が遺伝子発現活性に及ぼす影響について、転写調節因子解析法すなわち、レポーターアッセイ、ゲルシフトアッセイ、クロマチン免疫沈降法などを用いて解析を行った。

遺伝子は日本とポーランドの健常人あるいはアレルギー疾患患者末梢血より精製した後、遺伝型を特定、アレル出現頻度を統計解析し、ヨーロッパとアジアの民族間の違い

を考察した。なお、いずれの場合も各施設の倫理委員会の承認を得て行っている。

## 4. 研究成果

高親和性 IgE 受容体を構成し IgE と直接結合する I 型アレルギーに必須の分子、 $\alpha$  サブユニットの遺伝子 (*FCER1A*) 上に同定されてきた全ての多型について、日本人とポーランド人を対象に遺伝型を決定しその出現頻度を比較にした結果、頻度の低い多型の中に、日本人にのみ検出される多型とポーランド人でのみ検出される多型が存在することが明らかとなった。

*FCER1A* の主要プロモーターより 20kb ほど上流に位置するエクソン内多型について、転写調節因子 Sp1 の結合活性に影響を及ぼす結果、転写活性化能に関わっていることを示した。本遺伝子多型は、先に研究代表者らが報告してきた主要プロモーター上の 2 つの多型 (Hasegawa ら *J. Immunol.* 2003, Kanada ら *J. Immunol.* 2008) に比較し、比較的低下の影響を及ぼすものと考えられる。

低親和性 IgE 受容体をコードする *FCER2* 遺伝子多型とアレルギー疾患との相関がアメリカの研究グループより報告されたことを受け、報告された多型と強く連鎖するプロモーター多型の存在があると仮説を立て、仮説通り日本、ポーランド共に強い連鎖を示す多型があることを確認した。この多型は転写調節因子 YY1 の結合活性と本遺伝子プロモーター活性に影響を及ぼすことを見出した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Potaczek, D., Pieculewicz, M.,

- Mazur, M., Branicka, A., Nishiyama, C., Okumura, K., Undas, A. Tissue factor (TF) +5466A>G polymorphism predicts plasma TF levels in subjects with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb. Haemost.* 査読有 in press.
2. Potaczek, D., Okumura, K., Nishiyama, C. *FCER1A* genetic variability and serum IgE levels. 査読有 *Allergy* in press.
  3. Potaczek, D., Pieculewicz, M., Mazur, M., Branicka, A., Nishiyama, C., Okumura, K., Undas, A. Very rare minor homozygous GG genotype of tissue factor +5466A>G mutation in a patient with two cryptogenic cerebrovascular ischemic events. *Int. J. Cardiology* 査読有 in press.
  4. Potaczek, D., Nishiyama, C., Sanak, M., Szczeklik, A., Okumura, K. Genetic variability of the high-affinity IgE receptor alpha-subunit. *Immunol. Res.* 査読有 in press.
  5. Potaczek, D., Sanak, M., Nishiyama, C., Okumura, K., Ogawa, H., Szczeklik, A. *FCER1A* gene proximal promoter polymorphisms in Caucasians and East Asians. *Int. J. Immunogenetics* 査読有 35:339-340. 2008.
  6. Kanada, S., Nakano, N., Potaczek, D., Maeda, K., Shimokawa, N., Niwa, Y., Fukai, T., Sanak, M., Szczeklik, A., Yagita, H., Okumura, K., Ogawa, H., Nishiyama, C. Two

different transcription factors discriminate the -315C>T-polymorphism of the *FcεRIα* gene. *J. Immunol.* 査読有 180:8204-8210. 2008.

7. Potaczek, D., Nishiyama, C., Sanak, M., Szczeklik, A., Okumura, K., Ogawa, H. *FCER1A* gene exon 1A polymorphisms in Japanese and Polish subjects. *Allergy* 査読有 63:626-627. 2008.

〔学会発表〕（計2件）

1. Daniel Potaczek、他、Analysis of linkage, haplotypes and function of *FCER2* genetic polymorphisms and its possible implications、日本免疫学会、2008年12月1日、京都（国立京都国際会館）
2. Daniel Potaczek、他、Functional analysis of *FCER1A* -18483A>C polymorphism、日本アレルギー学会秋季学術大会、2008年11月27日、東京（東京国際フォーラム）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

【ホームページ情報】

研究成果

免疫学講座

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laborary/labory/labory/meneki/k6.html>

アトピー疾患研究センター

[http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy\\_center/k9.html](http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy_center/k9.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

奥村 康 (OKUMURA KO)

順天堂大学・医学部・特任教授

研究者番号：50009700

### (2) 研究分担者

**Daniel Potaczek**

順天堂大学・医学部・外国人特別研究員

### (3) 連携研究者

該当なし