

平成 21 年 6 月 23 日現在

研究種目：若手研究スタートアップ

研究期間：2007～2008

課題番号：19800052

研究課題名（和文）

飲酒が膵臓に与えるダメージの個人差；膵臓 CFTR 遺伝子転写調節機構の影響

研究課題名（英文）Molecular genetics of alcohol-related pancreatic damage.

研究代表者 藤木理代 (FUJIKI KOTOYO) 名古屋学芸大学・管理栄養学部・講師

研究者番号 50454450

研究成果の概要：アルコール性慢性膵炎患者 65 人、特発性慢性膵炎患者 23 人、健常人 118 人を対象に、CFTR 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子解析を行った。その結果、4 つの変異および多型が見つかった。その内、-790 Δt はアルコール性慢性膵炎患者にのみ 3 例見られ、疾患との関連が示唆された。変異の部位は転写調節因子 FOXD3 (HFH-2) の結合配列モチーフを持ち、このことが遺伝子発現量に影響している可能性が考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	930,000	0	930,000
21 年度	410,000	123,000	533,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,340,000	123,000	1,463,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：飲酒、アルコール性慢性膵炎、Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

1. 研究開始当初の背景

飲酒が膵臓に与えるダメージには個人差がある。その要因の一つに遺伝子があり、アルコール性慢性膵炎では、発症に CFTR 遺伝子の多型が関与していることが明らかになってきた。

2. 研究の目的

遺伝子の翻訳領域における多型はタンパクの機能に影響を及ぼすが、プロモーター領域の多型はタンパク発現量に影響する。本研究では CFTR 遺伝子のプロモーター領域の多型と疾患との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

慢性膵炎患者 88 人(アルコール性慢性膵炎患者 65 人、特発性慢性膵炎患者 23 人)、健常人 118 人を対象に、CFTR 遺伝子のプロモーター領域（翻訳領域の上流約 2kb）の遺伝子解析を行った。

4. 研究成果

慢性膵炎患者 88 人(アルコール性慢性膵炎患者 65 人、特発性慢性膵炎患者 23 人)、健常人 118 人を対象に、CFTR 遺伝子のプロモーター領域（翻訳領域の上流約 2kb）の遺伝子解析を行った。その結果、4 つの変異および

多型が見つかった。-1523 に位置する塩基グアニン (g) がアデニン (a) に変異した -1523g/a は患者群にのみ 1 例 (アレル頻度 0.01)、-895 に位置する塩基チミン (t) がグアニン (g) に変異した多型 -895t/g は患者群で 87 例 (アレル頻度 0.49)、健常群で 109 例 (アレル頻度 0.46)、-790 に位置する塩基チミン (t) が欠損した変異 -790 Δ t は患者群にのみ 3 例 (アレル頻度 0.02)。125 に位置する塩基グアニン (g) がシトシン (c) に変異した多型 125g/c は患者群でホモ接合対の 1 例を含む 13 例 (アレル頻度 0.07)、健常群で 13 例 (アレル頻度 0.06) であった。

この中で -790 Δ t は 3 例ともアルコール性慢性膵炎患者群に見つかったため、疾患に関連する変異の可能性があると考え、更にその付近の塩基配列を調べた。その結果、TFSEARCH を用いた解析により、-790 付近は転写調節因子 FOXD3 (HFH-2) の結合配列モチーフ GATTTTTTTTC を持つことがわかった。FOXD3 は細胞の分化に関わる転写因子で、膵臓に発現が認められている。

CFTR の変異が関連する疾患は先天性両側完全精管欠損症、気管支拡張症、鼻ポリープなど多種の器官に及ぶ。しかし、疾患感受性の臓器特異性は未だ不明である。ここでは各臓器に特異的に発現している転写因子と、共通に存在するゲノム遺伝子との相互作用に因る可能性が大きい。今後この分野の研究はますます重要になると考えられる。

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 2 件)

藤木理代、アルコール性慢性膵炎患者の CFTR 遺伝子解析、膵臓病財団第 15 回研究報告書、97-101 (2008 年) 査読なし

成瀬達、藤木理代、石黒洋、中莖みゆき、山本明子、近藤孝晴、CFTR 遺伝子の非コード領域解析、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究平成 19 年度報告書、266-269 (2008 年)、査読なし

[学会発表] (計 3 件)

藤木理代、石黒洋、中莖みゆき、山本明子、北川元二、近藤孝晴、成瀬達、アルコール性慢性膵炎患者の ALDH2 および CFTR 遺伝子多型の解析、第 39 回日本膵臓学会大会 (神奈川県)、2008 年 7 月 30-31 日

Kotoyo Fujiki, Hiroshi Ishiguro, Miyuki Nakakuki, Akiko Yamamoto, Motoji Kitagawa, Takaharu Kondo, Susumu Naruse. The genetic background

of CFTR and ALDH2 is related to alcoholic chronic pancreatitis in Japanese. 16th United European Gastroenterology Week (Austria), Oct. 18-22 (2008)

成瀬達、藤木理代、石黒洋、中莖みゆき、山本明子、近藤孝晴、CFTR 遺伝子のプロモーター領域の解析、難治性膵疾患に関する調査研究班平成 20 年度第 2 回研究報告会、2009 年 1 月 23 日

[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]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤木理代 (Fujiki Kotoyo)
名古屋学芸大学・管理栄養学部・講師
研究者番号 50454450

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者