

2007年12月17日

独立行政法人 理化学研究所

## 川崎病の発症と重症化に遺伝子「*ITPKC*」が関与することを発見

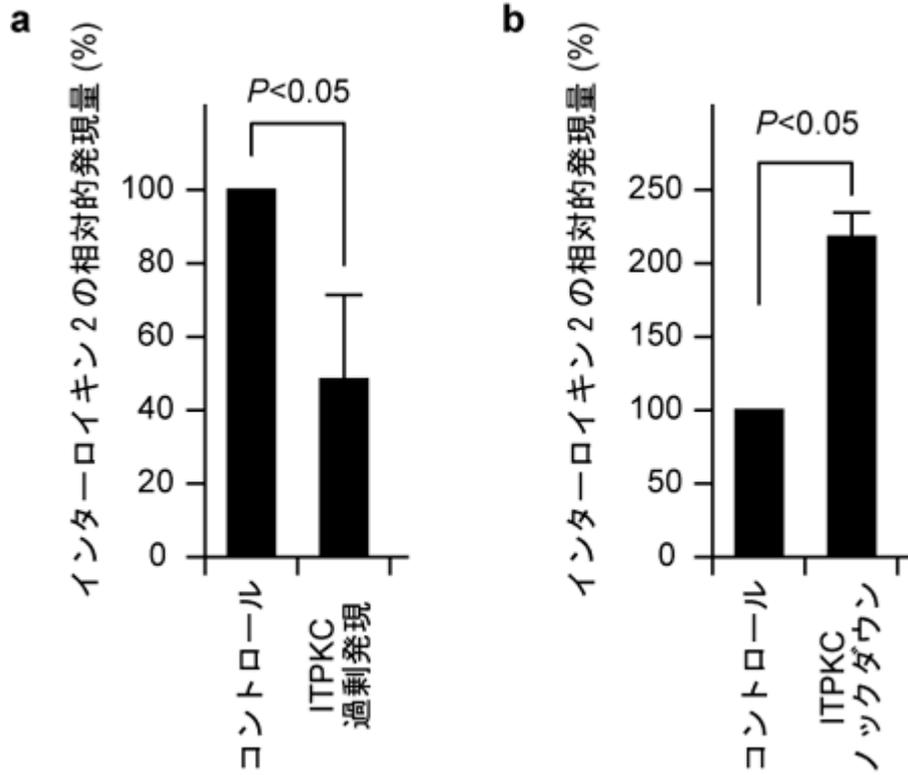
- 川崎病発見から40年で初めて、病態解明に弾み -

乳幼児が、5日以上も続く原因不明の発熱や発疹、目の充血、首などのリンパ節の腫れ、口唇が赤く腫れる、手足が硬く腫れる という症状に見舞われると「急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群」、いわゆる「川崎病」と診断されます。

やがてこれらの症状は見られなくなりますが、血管に炎症を起こしており、心臓の冠動脈に冠動脈瘤をつくるなどの後遺症を残し、重症の場合は心筋梗塞を起こして突然死に至ります。

川崎病は、日赤医療センター小児科医の川崎富作博士が1967年に見つけた病気です。治療にはガンマグロブリンを大量に静注する療法が用いられ、合併症の発症率は5%以下に抑えられるようになりましたが、いまだに病因が不明で、全世界の乳幼児を襲い続けています。

理研遺伝子多型研究センター消化器系疾患関連遺伝子研究チームは、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校と共同で、この川崎病に関与する遺伝子「*ITPKC*」を発見しました。*ITPKC*遺伝子のひとつのSNP（一塩基多型）が、日米の人種差を越えて川崎病になりやすい体質に関連していました。また、発見した川崎病の遺伝子のSNPが、ガンマグロブリン大量静注療法の効きやすさや合併症の発症にも強く関係していることもわかりました。川崎病が発見されてから40年目にして、初めてこの病気に関与する遺伝子が見つかり、病態解明が大きく前進し、個の医療の道を拓くことが期待できます。



細胞内で ITPKC の発現とインターロイキン 2 の発現量。過剰だとインターロイキン 2 の発現が低下し(a)、低下させると逆に増加する(b)

2007年12月17日  
独立行政法人 理化学研究所

## 川崎病の発症と重症化に遺伝子「*ITPKC*」が関与することを発見

- 川崎病発見から40年で初めて、病態解明に弾み -

### ◇ポイント◇

- ・「*ITPKC*」遺伝子のSNPが、川崎病発症とその重症化に関連
- ・米国との共同研究で、人種を越えた共通の要因であることを確認
- ・*ITPKC*タンパク質がT細胞の活性化を制御していることを発見

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、米国カリフォルニア大学などと共同で、「*ITPKC* (Inositol 1,4,5-trisphosphate 3 kinase C)」遺伝子が川崎病に関連することを発見しました。理研遺伝子多型研究センター（中村祐輔センター長）消化器系疾患関連遺伝子研究チームの羽田明チームリーダー、尾内善広上級研究員、カリフォルニア大学サンディエゴ校のJane Burns（ジェーン・バーンズ）教授らの研究グループによる成果です。

川崎病は、1才前後の乳幼児を中心に好発する原因不明の発熱性疾患で、1967年に日赤医療センターの小児科医の川崎富作博士により初めて報告されました。通常、自然の経過で治癒しますが、心臓の冠動脈瘤（りゅう）\*1などの深刻な合併症が問題となる場合があります。ガンマグロブリンの大量静注療法（IVIG）\*2によって、合併症は5%以下に抑えられますが、その一方でIVIGの効果が劣る場合もあり、その予測や対処法は大きな課題です。研究グループは、川崎病になりやすい体質に関連する遺伝子があると考え、その遺伝子を探し出す研究を続けてきました。

研究の結果、①川崎病に*ITPKC*遺伝子が関与していること②*ITPKC*遺伝子内の一塩基多型（single nucleotide polymorphism、以下SNP）が、日米の人種を越えた共通の発症関連要因であること③*ITPKC*タンパク質が、免疫細胞であるT細胞\*3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④*ITPKC*遺伝子のSNPにより、*ITPKC*遺伝子の発現が低下することとそのメカニズムを、初めて突き止めました。

今回の発見をきっかけとして、川崎病の病態解明が急速に進むと見込まれます。さらに、このSNPが、川崎病を発症した際のIVIGの効き方や、合併症の起きやすさとも関連する可能性が高いことがわかり、個々の患者の経過や治療効果を遺伝子検査で予測し、最適な治療法を選択する「オーダーメイド医療」につながることで期待できます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『*Nature Genetics*』オンライン版（12月16日付け：日本時間12月17日）に掲載されます。

### 1. 背景

川崎病（KD; Kawasaki disease）は、発熱、目の充血、口腔、咽頭の発赤、手足の紅斑や硬性浮腫、体幹の発疹、頸部リンパ節の腫脹などの症状を発症する急性熱

性疾患で、1才前後をピークに4才以下の乳幼児に多く発症します。血液検査では、好中球の増加やCRP<sup>\*4</sup>の高値、赤沈の亢進など強い炎症反応がみられます。これらの症状や検査データは、体内で起きている過剰な免疫応答の結果であると考えられています。過去に全国規模の大流行がみられたことなどから、川崎病にはある種の感染症が関連していると考えられていますが、いまだ原因となる菌やウィルスの特定には至っていません。

川崎病は、無治療で経過すると20～25%の患者に心臓の冠動脈瘤を代表とする合併症が生じます。治療には、ガンマグロブリン大量静注療法（IVIG）が導入され、この合併症の発生率が5%以下に抑えられるようになりましたが、現在でも、川崎病は先進国における小児の後天性心疾患の原因としてトップに位置しています。特に日本人に多く、年間約10,000人が発症しています。台湾、韓国においても日本に次ぐ高い罹患率があることや、海外に移り住んだ日系人の罹患率が現地の人々に比べて高いこと、さらに川崎病に同胞発症や親子発症が多いことから、その背景に遺伝的要素が関係するとみられています。

研究グループでは、これまでに、川崎病の感受性遺伝子の存在する染色体領域を特定するために連鎖解析<sup>\*5</sup>による全ゲノムスキャン<sup>\*6</sup>を行ってきました。その結果、合計10カ所の、川崎病と連鎖の傾向を示す、すなわち川崎病の原因遺伝子が存在する可能性のある領域を見つけています。

## 2. 研究手法および成果

### (1) *ITPKC* 遺伝子の SNP が川崎病と関連

連鎖の傾向を示した19番染色体上の領域にあるSNPについて、川崎病患者約640人と川崎病に罹患したことのない約1,000人との間で、ケース・コントロール相関解析<sup>\*7</sup>を行いました。その結果、川崎病と強い関連を示すSNPが見つかり、この川崎病と関連するSNPの型を持つと約1.89倍も川崎病になりやすくなることがわかりました。米国人（ヨーロッパ系、アジア系、ヒスパニック系など複数の人種を含む）川崎病患者約200人とその両親を調べたところ、川崎病に関連する遺伝子型はそうでない型と比較して、約2倍高い確率で親から患者へと伝わっていることがわかり、日米に共通した関連であることも確認できました。発見したSNPは*ITPKC*遺伝子のイントロン1<sup>\*8</sup>の中であり、遺伝子の発現量に関係することがわかりました（図1）。このSNPが川崎病に関連する型（C：シトシン型）の場合、そうでない型（G：グアニン型）に比較して*ITPKC*遺伝子の発現量は低下しますが、C型のプレmRNA<sup>\*9</sup>ではスプライシング<sup>\*10</sup>が効率よく行われないうえに、有効な転写産物が減少することがその理由であるとわかりました。

### (2) *ITPKC* 遺伝子の SNP で T 細胞が活性化

*ITPK* タンパク質は、細胞外からのシグナルを細胞内へと伝える情報伝達物質であるイノシトール3リン酸（IP3）をリン酸化する酵素として知られています（図2）。したがって、シグナルを受けた様々な細胞の応答をコントロールする役割があると考えられています。また、*ITPK* タンパク質の酵素活性は、T細胞を活性化することにより、上昇することがこれまでに知られていました。

ヒトの細胞内には3種類の異なる *ITPK* 遺伝子 (*ITPKA*, *ITPKB*, *ITPKC*) がありますが、これら3つの遺伝子の mRNA 発現量を定量 PCR 法で調べた結果、T 細胞の中では *ITPKC* 遺伝子が最も多く発現しており、T 細胞が活性化される際に発現が強く誘導されることから、*ITPKC* 遺伝子が T 細胞活性化の調節に関与していることが示唆されました。

そこで、T 細胞由来の細胞株内において、*ITPKC* 遺伝子の発現を操作し、T 細胞活性化の変化を調べた結果、*ITPKC* 遺伝子の発現を増やすと、T 細胞が刺激を受けた際に分泌し、自らを活性化するインターロイキン 2 というサイトカインの産生量が減り、逆に減らすと増える、という結果が得られました(図 3)。このことから、*ITPKC* タンパク質が T 細胞の活性化を負に調節するブレーキの役割を果たしていることが予想できました。つまり、川崎病に関連する SNP によって、*ITPKC* タンパク質が減少することにより、T 細胞が活性化しやすくなっていると考えられました。

(3) 川崎病を発症しやすい SNP は、薬の効きやすさや合併症に関連

川崎病患者群の臨床情報をもとにさらに詳細に検討した結果、*ITPKC* 遺伝子の SNP は、冠動脈瘤などの合併症が生じた群で、関連がより強い (1.89 倍→2.05 倍) ことがわかりました。米国人における SNP の遺伝子型の伝わり方でも同じ傾向がみられ (2.13 倍→3.36 倍)、川崎病に罹患した際の重症化リスクとも関連することもわかりました。米国人の解析データから、IVIg の効果が十分ではなかった群では関連がより強い傾向にあること (2.13 倍→4.67 倍) を見いだしました。

### 3. 今後の期待

今回の発見から、T 細胞における IP3 を介したシグナル伝達経路が、川崎病の病態に非常に重要であることが示唆されました。T 細胞以外の免疫細胞や心筋、血管などにおける *ITPKC* 遺伝子の機能に、この SNP がどのような意義を持つのかを調べることにより、川崎病の病態についての理解が進むことが期待できます。また、この経路上の他の遺伝子の中から、第 2、第 3 の川崎病関連遺伝子が見つかる可能性があります。複数のリスクファクターの組み合わせにより、ハイリスクと診断される症例に早期から重点的な治療を行う「オーダーメイド医療」の実現に向け、さらなる研究の進展が望まれます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

遺伝子多型研究センター 消化器系疾患関連遺伝子研究チーム

上級研究員 尾内 善広 (おのうち よしひろ)

Tel : 045-503-9347 / Fax : 045-503-9346

横浜研究所 研究推進部 企画課

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 冠動脈瘤(りゅう)

心筋に酸素や栄養を供給する冠(状)動脈に生じた動脈瘤。

### ※2 ガンマグロブリンの大量静注療法(IVIG)

血漿由来の完全分子型ガンマグロブリン製剤を、大量に静脈内に点滴投与する治療法。2g/kg/日を単回で、もしくは1g/kg/日の1日あるいは2日連続で投与する方法が、高い効果を得られるとされている。

### ※3 T細胞

免疫制御の中心的役割を果たすリンパ球。胸腺(Thymus)で形成されるのでT細胞と呼ばれる。各細胞(クローン)が異なる抗原特異的な受容体(T細胞抗原受容体:TCR)を発現し、抗原を認識する。機能により、種々のサイトカインを産生したり、B細胞からの抗体産生の調節をしたりするもの(ヘルパーT細胞)や、標的細胞の傷害を担うもの(キラーT細胞)などがある。

### ※4 CRP

体内で炎症や組織破壊が起きた際に、血液中に増えるタンパク質。血液検査で血液中の濃度を測定し、炎症の強さを判断するのに用いられる。

### ※5 連鎖解析

疾患の原因遺伝子が存在する染色体上の位置を、マーカー対立遺伝子が家系内で伝達する際の組み換えの情報をもとに絞り込む手法。患者が同じマーカー対立遺伝子を高い確率で持っている、そのマーカーの近傍に疾患原因遺伝子の位置が存在することになる。遺伝子マーカーに近いほど組み換えの確率は低く、遠いほど組み換えの確率は高い。マーカーとの距離を求めることで、疾患原因遺伝子の位置が推定できる。

### ※6 全ゲノムスキャン

染色体全域にわたって、疾患との連鎖や相関の有無を調べる方法。

### ※7 ケース・コントロール相関解析

遺伝子多型と疾患感受性の関連を見いだす研究手法。ある疾患の患者群と非患者群の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。

## ※8 インtron 1

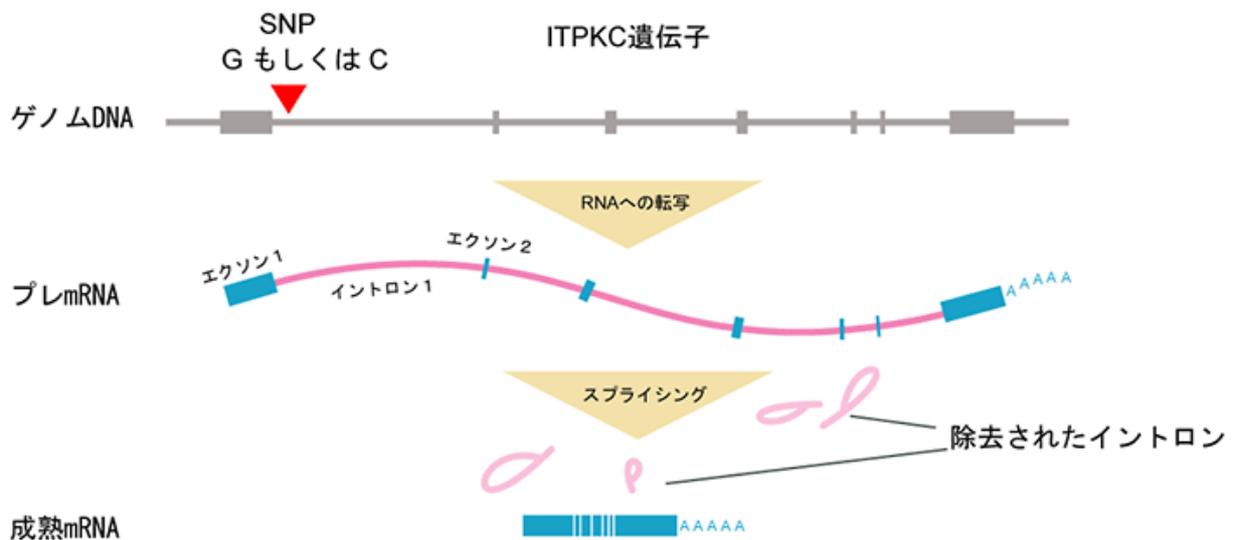
遺伝子配列上、DNA から転写されるが、スプライシング反応により切り取られ、除去される、エクソンとエクソンの間に介在する塩基配列。イントロン1はエクソン1とエクソン2の間に存在する。

## ※9 プレ mRNA

RNA ポリメラーゼにより DNA から転写された RNA で、成熟 mRNA へとプロセッシングされる前の状態のもの。

## ※10 スプライシング

プレ mRNA から成熟 mRNA へとプロセッシングされる際に、イントロン部分が除かれる過程のこと。



SNPがCのタイプだと…



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1 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。

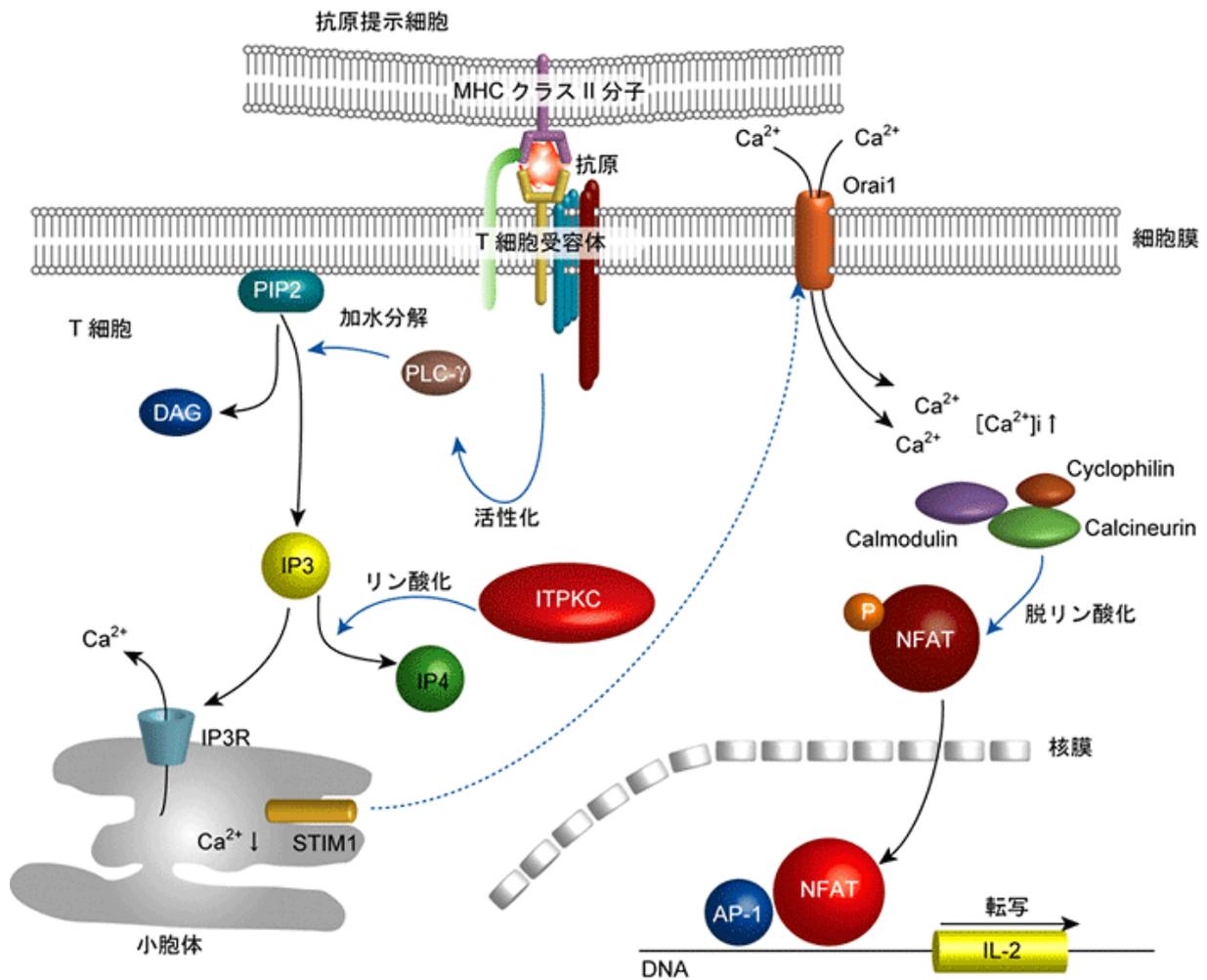


図2 T細胞内におけるIP<sub>3</sub>を介したシグナル伝達経路

ITPKC タンパク質がIP<sub>3</sub>をIP<sub>4</sub>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、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。

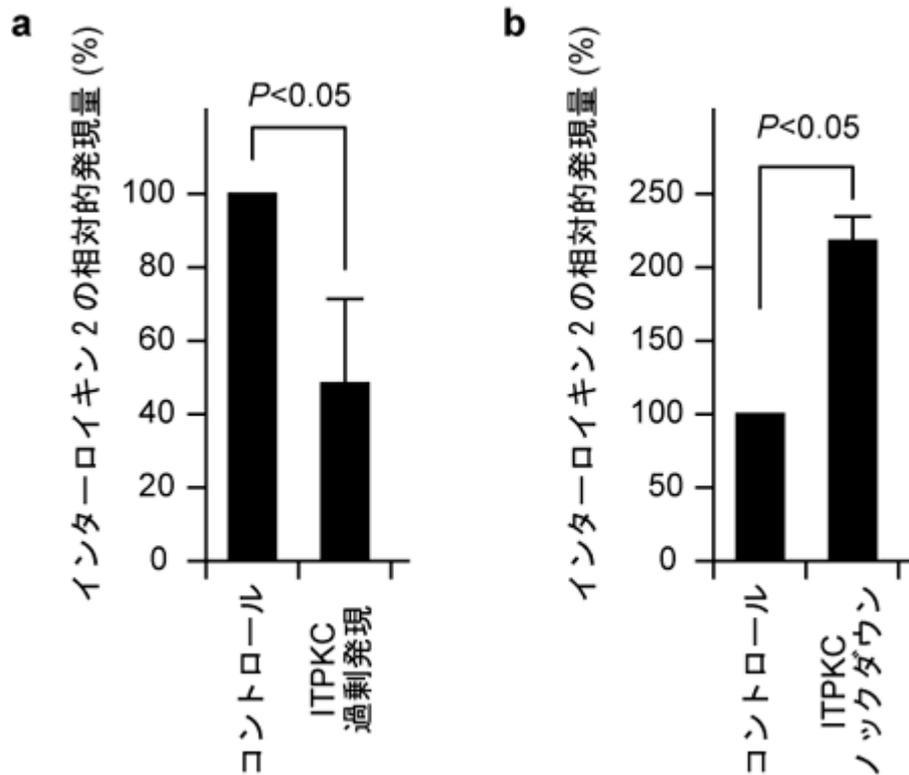


図3 ITPKCのインターロイキン2の発現に及ぼす影響

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)。