

2013年度名古屋学芸大学健康・栄養研究所 研究・実践報告

■研究・実践の課題（テーマ）

CFTR遺伝子多型L1156Fのクロライドチャンネル機能解析

■主任研究者 北川 元二

■共同研究者 藤木 理代, 近藤 志保

■研究・実践の目的、方法、結果、考察や提案等の概要

【背景と目的】

膵液中の HCO_3^- -分泌は、膵導管細胞に発現する Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) アニオンチャンネルに依存する。CFTR 遺伝子には 1,900 種類を超える変異および多型があり、そのタイプと頻度は人種により大きく異なる。両方のアレルに重度の変異があると嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis : CF) を発症するが、遺伝子変異と多型の組み合わせにより CFTR 機能が軽度に低下した場合は、慢性膵炎を含む CFTR 関連疾患の発症リスクが高まる。本研究では、日本人特有の CFTR 遺伝子多型である L1156F とアルコール性慢性膵炎の関連を検討し、L1156F-CFTR のタンパク発現とチャンネル機能の解析を行った。

【方法】

アルコール性慢性膵炎 (ACP) 患者 70 名、特発性慢性膵炎 (ICP) 患者 18 名、CF 患者 7 名、健常者 180 名を対象とし、直接シーケンスにより遺伝子解析を行った。親指の指腹からの精神性発汗の Cl^- 濃度を測定した。変異 CFTR を HEK293 細胞に強制発現させ、タンパク発現量をウェスタンブロットティングにより解析した。変異 CFTR をアフリカツメガエル卵母細胞に強制発現させ、 HCO_3^- -および Cl^- の輸送活性を測定した。

【結果】

L1156F のアレル頻度は、ACP 群 5.0%、ICP 群 2.8%、CF 群 0%、健常群 0.6%であり、ACP 群で有意に高かった ($p < 0.01$)。L1156F は M470V 多型とリンクしていた。L1156F を持つ者の汗中 Cl^- 濃度は、ACP 群の 4 名中 3 名が異常高値 ($> 60\text{mM}$) で、ICP 群の 1 名は境界値 (58.9mM) であった。

M470V+L1156F-CFTR のタンパク発現量は Wild-type の約 70%に低下し、 HCO_3^- -および Cl^- の輸送活性は約 60%に低下していた。