

■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

【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（ 58.9 mM ）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。

【結論】

M470V+L1156Fを持つことによるCFTRの機能低下が、日本人におけるアルコール性慢性膵炎の発症リスクであることが示唆された。