



東北大学



報道機関各位

2013年8月14日
東北大学大学院医学系研究科

膵炎の新しい原因遺伝子を発見 病態解明と治療法開発へ

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の正宗淳准教授とドイツミュンヘン工科大学(Technische Universität München)、アメリカ合衆国ボストン大学(Boston University)らの国際共同研究グループは、若年で発症する膵炎の新規原因遺伝子として、膵消化酵素の一種である carboxypeptidase A1(カルボキシペプチダーゼ A1) (*CPA1*) 遺伝子変異を同定しました。

本研究は *CPA1* 遺伝子変異が若年性膵炎の原因であることのみならず、この変異により、変性したタンパク質が作られて膵臓の細胞にストレスを与える結果として膵炎を発症することを初めて示しました。この発見によって、膵炎の病態の解明と新しい治療法の開発が期待されます。

本研究成果は Nature Genetics 誌オンライン版で、2013年8月18日付け(日本時間8月19日)に掲載されます。

【研究内容】

膵炎の原因はアルコール性が最多ですが、2割弱の症例は原因不明です。原因不明の膵炎のうち、特に若年発症の症例の多くは遺伝子異常が背景にあると考えられています。これまで膵炎の原因となる遺伝子異常として、膵消化酵素であるトリプシンの働きに関係するものが報告されていましたが、大部分の症例では原因遺伝子異常が明らかではありませんでした。

CPA1 は膵臓の消化酵素のうち約 17%を占める、タンパク質分解酵素です。今回、ヨーロッパ、アメリカ、インド、日本の計 43 施設が協力して、日本人 247 名を含む計 2021 名の非アルコール性慢性膵炎患者と健常者 6975 名において、*CPA1* 遺伝子変異の解析を行いました。その結果、非アルコール性慢性膵炎患者の 2.3%に、機能異常を引き起こす *CPA1* 遺伝子変異が見つかりました。特に、20歳までに膵炎を発症した患者の 4.6%、10歳までに膵炎を発症した患者では 9.7%に機能異常をおこす *CPA1* 遺伝子変異を認めました。

これまで遺伝性膵炎など遺伝子異常を背景に膵炎を発症するメカニズムとしては、トリプシンの過剰な活性化や、トリプシン活性の暴走を防ぐ安全機構がうまく働かない結果、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じて

膵炎をおこすことが報告されてきました(図1)。しかし *CPA1* 遺伝子変異は全く異なるメカニズムにより膵炎を発症することが明らかとなりました。すなわち遺伝子変異により生成された変性タンパク質は、正常に折りたたまれた高次構造をとることができず、小胞体ストレス^注と呼ばれるストレスを膵臓の細胞に与えて膵炎を発症するというものです(図2, 3)。本研究は *CPA1* 遺伝子変異が膵炎、特に若年発症する膵炎の原因であることのみならず、新しい膵炎発症のメカニズムを解明したものです。今後、新しい膵炎治療法の開発などにつながることを期待されます。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究(代表・下瀬川徹)」、厚生労働省難病関係研究分野のプロジェクト「次世代シーケンサーを駆使した希少遺伝性難病の原因解明と治療法開発の研究(代表・松原洋一)」の補助を受けて行われました。

【用語説明】

注. 小胞体ストレス：細胞内には小胞体(しょうほうたい)と呼ばれる小器官が存在します。小胞体内ではタンパク質の合成や、その折りたたみ、切断、結合、糖鎖の付加などを行い、正常な高次構造をもったタンパク質が形成できるようにします。しかし正常な高次構造に折りたたまれなかった変性タンパク質が小胞体に蓄積すると、小胞体に悪影響(ストレス)を与えるようになります。これを小胞体ストレスと呼びます。小胞体ストレスが細胞の限界を超えると、細胞死やさまざまな障害を引き起こします。

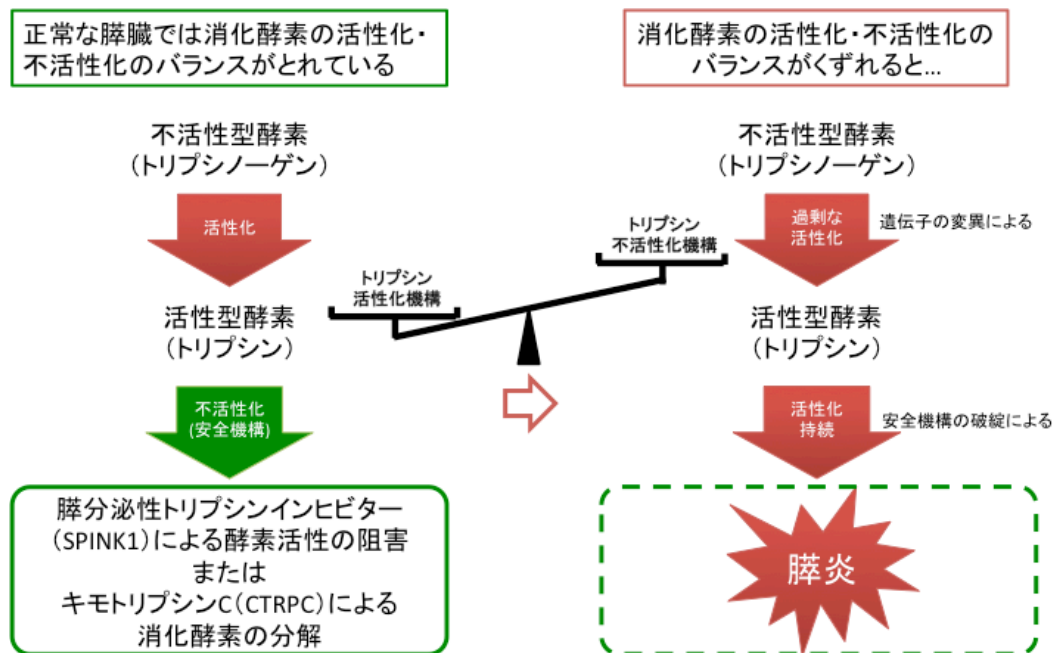


図1. 従来の報告では、遺伝子異常により消化酵素(トリプシン)活性化・不活性化のアンバランスがおこると膵炎になるとされてきた

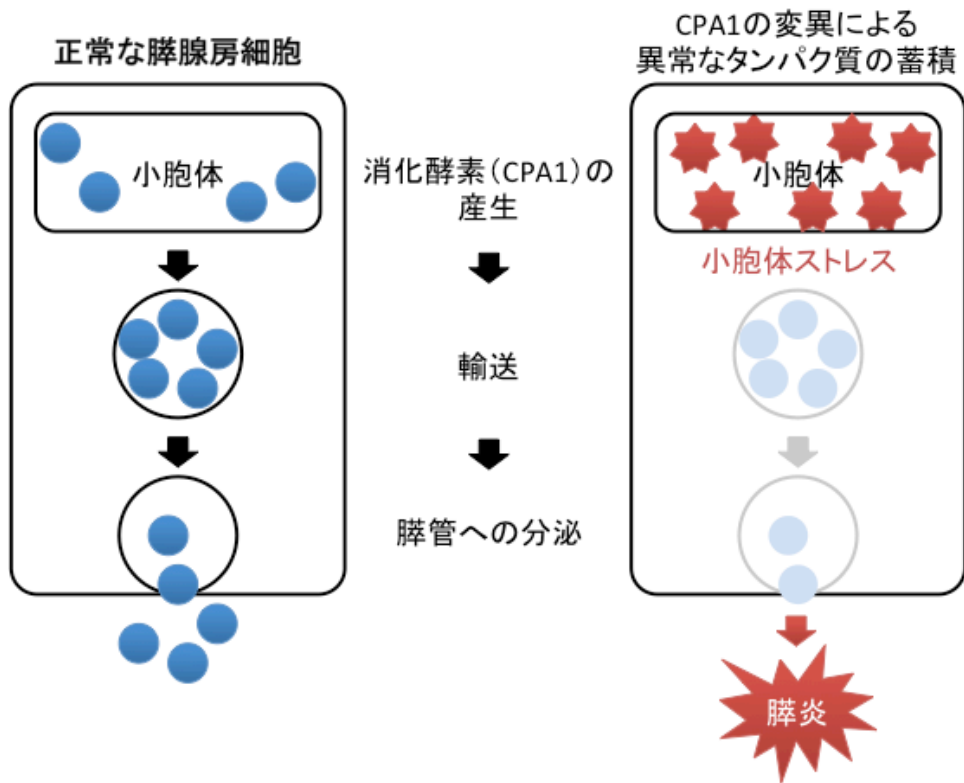


図2. 今回の報告では、異常タンパク質の蓄積によって小胞体ストレスが生じ、膵炎が誘導されることを明らかにした

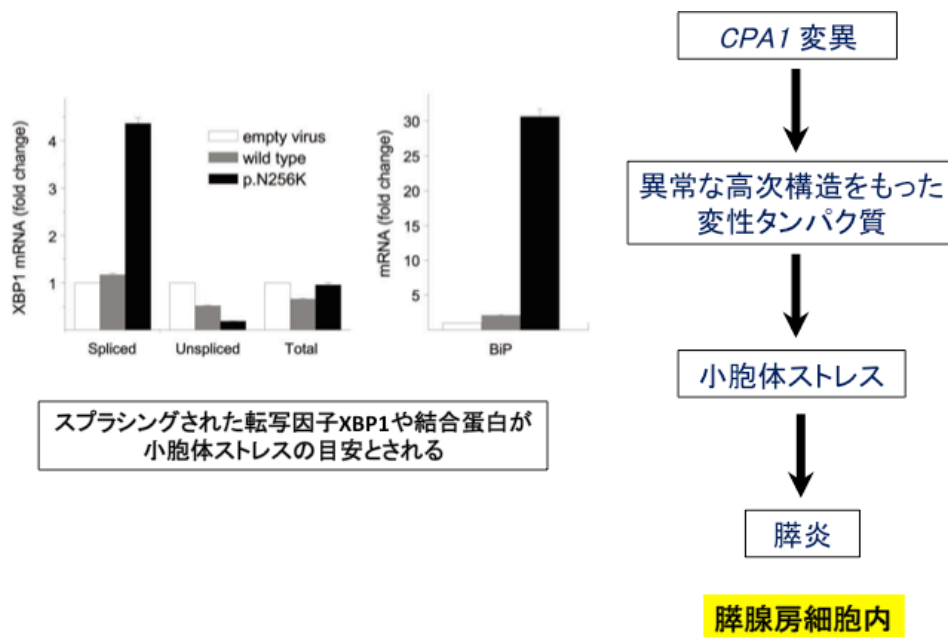


図3. CPA1 遺伝子異常の場合：変性タンパク質が正常に折り畳まれないため、膵腺房細胞内の小胞体にストレスを与え、膵炎を発症する

【論文題目】

Variants in *CPA1* are strongly associated with early-onset chronic pancreatitis

「*CPA1* 遺伝子変異は早期発症の慢性膵炎と強く関連する」

本研究結果は Nature Genetics 誌オンライン版で、2013 年 8 月 18 日付け（日本時間 8 月 19 日）に掲載されます。

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

准教授 正宗 淳（まさむね あつし）

電話番号：022-717-7172

ファックス：022-717-7177

Eメール：amasamune@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

ファックス：022-717-8187

Eメール：hinada@med.tohoku.ac.jp