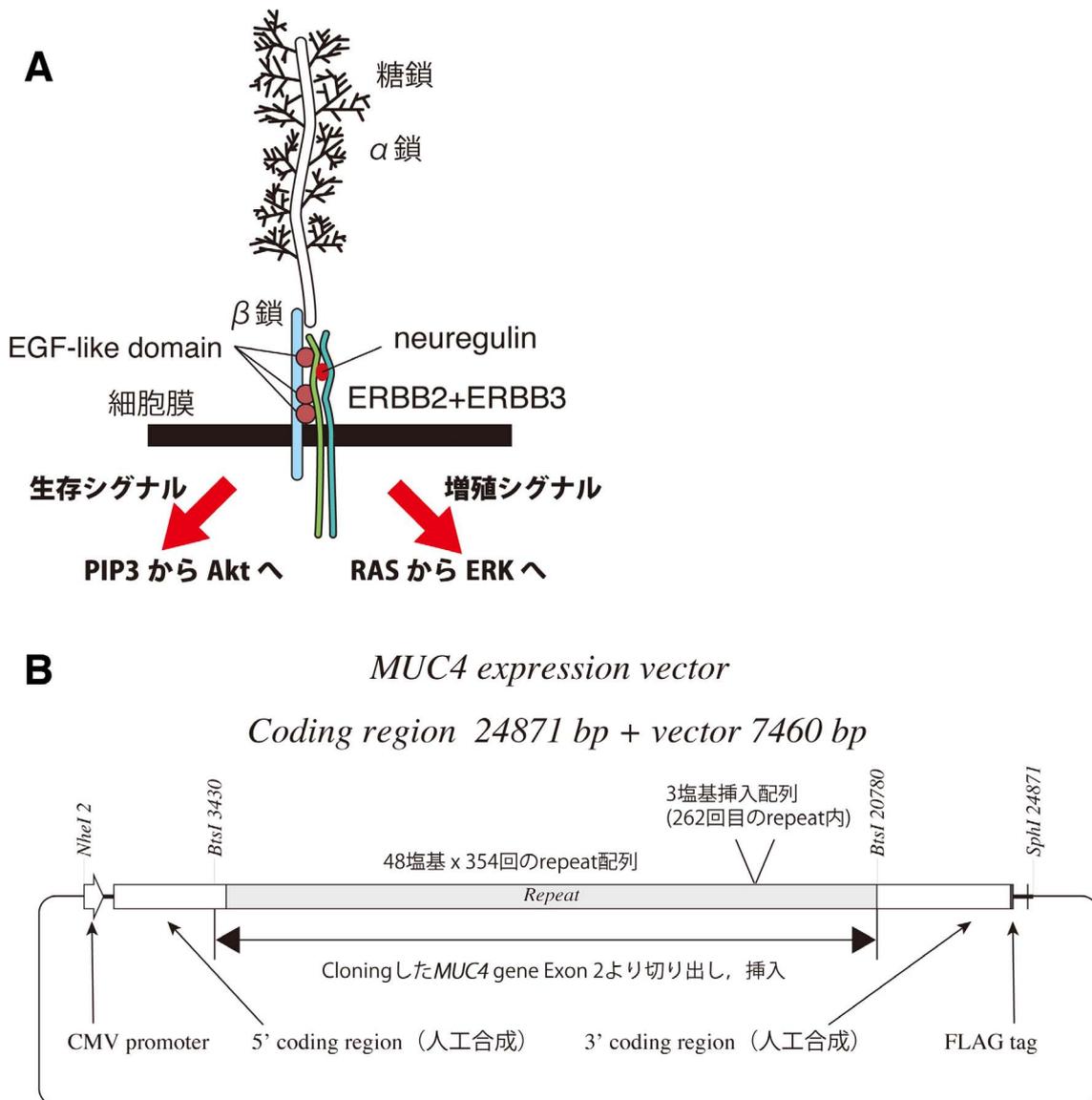


上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) による薬剤性肺障害・間質性肺炎は致死性病態であり、びまん性肺胞障害の病理型を取る。日本人にはほぼ特異的に見られ、他のアジア人、西欧人にはほとんど見られない。そのため、海外での治験時には問題とされなかったが、国内での使用とともに多数の患者が薬剤性肺障害・間質性肺炎で死亡し、「薬害イレッサ訴訟」として社会問題になった。この後、殺細胞性抗癌剤投与、胸部手術、肺への放射線照射でも、日本人のびまん性肺胞障害頻度は海外より高いことが明らかになってきている。明確な民族差は、遺伝因子の関与を示唆する。我々は、原因遺伝子同定を目的としてエクソーム解析を施行、民族差を説明でき、肺で発現し、疾患原因となる機能・構造を有し、患者で異常配列を有する遺伝子として *MUC4* 遺伝子を同定した。*MUC4* はムチンとシグナル伝達分子が融合した分子構造を有する。コード領域が 24 kb と長大で、コード領域内に 48 塩基×300 回の繰り返し配列を持ち、通常の遺伝子工学操作は困難である。*MUC4* の肺障害における役割を検討するため、発現ベクターの構築を行った。

MUC4 の構造と発現ベクター



Repeatを安定的に保持するため、大腸菌1細胞が1コピーのみ保持するFosmidで作製