

一話 題一

アンギオテンシン変換酵素遺伝子多型について

千葉北総病院小児科 立麻典子, 村上睦美

近年, 分子生物学の進歩はめざましく, 特に遺伝子分野の進展には目を見張るものがある. 食塩摂取の多い日本人では, 脳血管疾患や心疾患などの高血圧に絡む病気が未だに死因の多くを占め, 高血圧は様々な疾患の予後不良因子となっている. 高血圧に関する遺伝子の一つであり近年話題となっているアンギオテンシン変換酵素 (Angiotensin converting enzyme: ACE) 遺伝子多型について述べたい.

遺伝子多型 (gene polymorphism) とはある一定以上の割合で数種類の対立遺伝子 (allele) を持つ状態をいう. 対立遺伝子は, 人の常染色体の場合一方は父親から他方は母親から受け継がれる. 対立遺伝子の種類の組み合わせによって遺伝子型 (genotype) が決定される.

ACE 遺伝子は 17 番染色体長腕 (17 q 23) に位置し 26 の exon (DNA から蛋白に翻訳される部分) と 25 の intron (翻訳されない部分) を含む. 1990 年に Rigat らが ACE 遺伝子の 16 番目の intron に 287 bp の DNA フラグメントを含む insertion allele (I) とこれを欠く deletion allele (D) が存在し, これによって II, ID, DD の 3 つの遺伝子型に分類されると報告した. また, 各 genotype で血清 ACE 濃度を測定したところ, D allele の人の方が I allele の人より血清 ACE 濃度が高いことが判明した.

ACE はアンギオテンシン I をアンギオテンシン II に変換する酵素であり, アンギオテンシン II は強い血管収縮作用を持つ. 血圧の低下が起こると腎血流の低下によりレニン・アンギオテンシン系が賦活化され, アンギオテンシン II の血管収縮作用によって血圧は上昇する. 糸球体に関しては, アンギオテンシン II は輸入細動脈よりも輸出細動脈に強く働くため, 糸球体静水圧を上昇させて糸球体圧を保とうとする作用がある. つまり, 血圧低下に対して, アンギオテンシン II は血圧上昇作用を持つと同時に, 糸球体濾過量を保とうとする生体防御機構的役割を担っている.

その後, 1992 年には Cambien らが心筋梗塞の患者に DD genotype が多いと報告し, 1994 年には Schunkert らが左室肥大の患者に DD genotype が多いと報告した. また, 1995 年には水入らが日本人の NIDDM 患者について検討し, 正常コントロールや腎症のない糖尿病患者よりも糖尿病性腎症の患者に D allele を持つ確率が高いと報告した. つまり, D allele は, 虚血性心疾患や糖尿病性腎症の risk factor となるらしいということがわかってきた.

そこで, 吉田らは成人の IgA 腎症で ACE genotype を検討した. IgA 腎症のうち腎機能正常例 (25 名) では DD genotype の症例は 16% であり, 腎機能低下例 (28 名) では 43% であり, IgA 腎症でも腎機能低下例に有意に DD genotype が多いと報告した. また, IgA 腎症群に ACE 阻害薬を投与したところ DD genotype の症例の方が蛋白尿の減少効果が強かったと報告している. このように成人

の IgA 腎症においても DD genotype は予後不良因子となる可能性が示唆されたので, われわれも小児の IgA 腎症や紫斑病性腎炎で ACE genotype を検討した.

IgA 腎症では, 予後不良因子といわれるメサングウム細胞の増殖, 糸球体硬化像, 糸球体癒着像, 尿細管間質の変化などの腎組織所見のあるものに DD genotype が多く, 初回腎生検時の尿蛋白量とも相関が得られた. 小児の IgA 腎症は学校検尿で早期にみつかるものが多く, 進行がゆっくりな疾患群であるため, 腎不全に進行するまでには長い期間を要する. そのため, われわれの検討した IgA 腎症群には腎不全に陥った症例は少なく, 腎機能障害と ACE genotype との直接の因果関係は検討できなかった. しかし, 予後不良因子といわれる組織所見を有するものや蛋白尿の多いものに DD genotype の症例が多く, 小児でも DD genotype は risk factor である可能性が強く示唆された. 今後, 長期的経過観察が必要と思われる. 小児の紫斑病性腎炎についても同様に検討を行った. アレルギー性紫斑病のうち, 腎機能障害のない群と, 腎機能障害を伴い透析に移行した慢性腎不全群に分けて検討したところ, 腎機能障害のない群 (48 例) で DD genotype は 10.4% であったのに対し, 慢性腎不全群 (9 例) では 44.4% に認められた. このように慢性腎不全群で有意に DD genotype が多く認められ, 紫斑病性腎炎においても DD genotype は腎不全進展の risk factor である可能性が示唆された.

最近, われわれの教室では川崎病の患児についても同様の検討を行い, 福見らは有意な冠動脈狭窄を有する群で DD genotype が有意に多かったと報告している. このように, 血管病変が絡む様々な疾患で ACE genotype の検討が行われており, DD genotype は種々の疾患において予後不良因子となっている.

実験方法は, 末梢血液より得られたリンパ球から DNA を抽出し, PCR 法を用いて遺伝子多型を調べる方法が主流であり比較的簡便である. 最近ではデータベースでも調べることが可能であり, それぞれの分野で検討する意義のある疾患がまだまだ隠れているのではないと思われる. また, この遺伝子多型を調べることによって各疾患の予後不良因子を知るだけでなく, ACE 阻害薬を投与すると DD genotype に効果が強いことが期待されるため, 治療にも結びつくものと考えられる. われわれも小児の IgA 腎症患者に対して ACE 阻害薬の投与を行い, その効果を検討中である. ACE 阻害薬には前述したようなアンギオテンシン II の糸球体濾過量保持作用を損なう作用があるため, 蛋白量は減少しても腎機能障害を起こす可能性がある. そのため, 腎機能低下例への投与には慎重を要し, 投与中は定期的な腎機能チェックが必要である. なぜ intron 領域の異常が病気の進展に影響するのかなど, まだ解決されていない面も多く, 今後のさらなる研究が期待される.

最近, 遺伝子検査の倫理が社会的に問題になっている. 今後は, このような点にも配慮しつつ研究を進めることが大切であると考え.

(受付: 1999 年 5 月 14 日)

(受理: 1999 年 6 月 14 日)