

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	堀内 俊道		
論文審査担当者	主 査	浅村 英樹	副 査 小泉 知展 ・ 今村 浩
<p>論文題目</p> <p>Gene-gene interaction between <i>EPAS1</i> and <i>EGLN1</i> in patients with high-altitude pulmonary edema (高地性肺水腫患者における <i>EPAS1</i> と <i>EGLN1</i> の遺伝子相互関係)</p>			
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 高地肺水腫 (high altitude pulmonary edema : HAPE) は、心肺疾患のない健常者が急速に 2,500m 以上に高度上昇した際の順応不全であり、低酸素下で肺動脈が収縮する事によって非心原性の肺水腫が惹起される。低酸素環境へ適合する病態生理においては、低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor : HIF) がさまざまな遺伝子の誘導を制御し適応を図ることが知られている。これまでにチベット族やシェルパ族など高地居住民族の低酸素環境への適応に、HIF の活性化経路に存在するさまざまな遺伝子が関与する可能性が示されている。例えば、HIF2α として知られる endothelial PER-ARNT-SIM domain protein 1 (<i>EPAS1</i>) や、prolyl hydroxylase domain protein 2 (PHD2) として知られる egl nine homolog 1 (<i>EGLN1</i>) が挙げられる。<i>EPAS1</i> に存在する単塩基多型 (SNPs) はチベット族やシェルパ族で低酸素への耐性と関連しており、<i>EGLN1</i> に存在する SNPs はインド・イラン語族の高地適応と関連している。しかし、元来の高地居住民族の高地適応は何世代にもわたり低酸素環境に暴露され続けて自然選択の結果獲得された形質であり、低地居住者が急速に高地に移動する事によって急性発症する HAPE の病態に、高地民族の HIF の遺伝生物学的な事象があてはまるかは不明である。 我々は、日本人の HAPE 発症に、HIF 経路の分子遺伝学的な変異が関与しているかどうかを検討するため、<i>EPAS1</i> と <i>EGLN1</i> に存在する SNPs を用いて、HAPE 既往者と健常登山者の 2 群間で比較検討を行った。</p> <p>【方法】 1971 年から 2013 年の間に日本アルプス登山中に HAPE を発症し、信州大学医学部附属病院あるいは関連病院に入院した 59 人の HAPE 既往者群 (HAPE-s) (男性 52 人、女性 8 人、平均年齢 34.2 歳) と、対照として 67 人の健常登山者群 (HAPE-r) (男性 58 人、女性 9 人、平均年齢 37.0 歳) を対象とした。全ての被検者は低地に居住する日本人であり、既往に心肺疾患のないことを確認した。 <i>EPAS1</i> の SNPs から 3 つ (rs13419896, rs4953354, rs4953388) と <i>EGLN1</i> の SNPs から 3 つ (rs1435166, rs7542797, rs2153364) を、国際 HapMap 計画 2005 の日本人の遺伝子型データから選択した。HAPE-s と HAPE-r からそれぞれ静脈血を採取し、-70$^{\circ}$C で凍結保存した。ゲノム DNA を白血球から抽出し、選出した 6 つの SNPs について、TaqMan[®] SNP Genotyping Assay を行い、遺伝子型と遺伝子頻度を決定した。 2 群間の比較にはカイ二乗検定を用いたが、検体数が 5 以下であった場合は Fisher の直接確率計算法を行った。両側検定の P 値は <0.05 で有意とした。次いで、<i>EPAS1</i> と <i>EGLN1</i> の 2 遺伝子の関連をみるため、遺伝子間で任意の SNPs のアレルの組み合わせを多元解析 (multi-dimensional reduction : MDR) で評価した。</p> <p>【結果】 両群ともに 6 つの SNPs の遺伝子型の分布は Hardy-Weinberg 平衡に合致した。アレルの発現頻度に有意差はなく、<i>EPAS1</i> と <i>EGLN1</i> の各遺伝子単独では HAPE の発症に関連しないことが示唆された。 2 遺伝子の関連を調べるための各 SNPs のアレルの組み合わせでは、ともにホモ接合型ではない、<i>EGLN1</i> : rs2153364 (A/G) x <i>EPAS1</i> : rs13419896 (G/A) が検討に最適であった。この中で、日本人の HAPE 発症に関して、各アレルが <i>EGLN1</i> : rs2153364 AA x <i>EPAS1</i> : rs13419896 GA の組み合わせがもっともハイリスクであった (9 subjects of HAPE-s vs. 3 subjects of HAPE-r, RR=3.41 with 95% CI from 0.97 to 11.99)。一方、<i>EGLN1</i> : rs2153364 AG x <i>EPAS1</i> : rs13419896 AA の組み合わせがもっともローリスクであった (1 subjects of HAPE-s vs. 5 subjects of HAPE-r, RR=0.23 with 95% CI from 0.03 to 1.89)。</p> <p>【結論】 <i>EPAS1</i> と <i>EGLN1</i> それぞれ単独では日本人の HAPE 発症への関連を認めなかったが、これら 2 遺伝子の相互作用が発症に関与する可能性が示唆された。</p> <p style="text-align: right;">研究指導者 信州大学医学部教授 花岡 正幸 研究場所 信州大学医学部 内科学第一教室</p>			