

24 環境要因との相互作用を考慮した動脈硬化性疾患感受性遺伝子の同定とその影響力の検討

研究代表者名：三木哲郎¹

共同研究者名：上島弘嗣²、小原克彦¹、田原康玄³

施設名：愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学（愛媛大・加齢制御）¹、滋賀医科大学アジア疫学研究センター（滋賀医大・アジア疫学研）²、京都大学医学部附属ゲノム医学センター（京都大・ゲノム医学）³

目的と概要

地域集団や職域集団における心血管系イベントの発症因子や予測マーカーについて、特に遺伝因子自体や遺伝-環境相互作用について明らかにする目的で、2003年から愛媛県松山市内の大規模A企業従業員と対象にJALSプロトコルに基づいた長期縦断疫学研究を進めている。同時に、愛媛県島嶼部B村の一般地域住民を対象とした疫学研究も進め、JALS統合研究では両コホートからベースラインデータと発症追跡データとを提供するとともに、個別研究では、その他のコホートで収集した検体も含めて疾患感受性遺伝子に関する検討を行っている。

ベースラインデータの調査方法

A企業従業員を対象とした職域コホートからは1,379例を登録した（平均年齢48±11歳、男性91.8%）。ベースライン調査は平成15年度に年間4回に分けて行われる職員健診を利用して行い、統合研究の規定に沿って必要な臨床検査・標準問診票に関する調査項目、運動量調査（問診票）、ならびに栄養調査（100項目版）の結果を提供した。B村から一般地域住民162例を統合研究に登録した（72±9歳、男性25.9%）。ベースライン調査は住民健診の機会を利用して平成14年度に実施し、運動量調査と栄養調査も併せて実施した。調査時に得た採血のうち、血漿成分は将来のマーカー測定のために冷凍保存している。血球成分からはDNAを抽出し遺伝子解析に用いている。

追跡調査の方法

職域コホートの疾患発症追跡調査については、年2回（平成18年度までは年4回）の職員健診時にアンケートによるスクリーニングを実施するとともに、研究代表者の医局から派遣している産業医を通じた調査も実施し、遺漏のないように配慮している。退職者について、個人宛に年1回アンケートを郵送することでイベントの発症を追跡している。回答がない場合は繰り返し発送するなどして追跡精度を高めている。企業から個人情報の提供を受けていないため、退職後の追跡に関して同意が得られなかった場合は脱落ケースとして取り扱っている。

地域コホートの疾患発症追跡調査は、年1回の住民健診を利用したアンケートとともに、旧村営診療所の保健師・医師からの聞き取りを行っている。島嶼部である特性から、追跡調査の悉皆性は極めて高い。

いずれのコホートにおいても、医療機関における採録は、主に研究代表者の医局から派遣している医師が行っており、精度の高い調査が可能となっている。医師派遣のない医療機関については問診票を郵送し、担当医に記入を依頼している。

追跡調査の進捗状況

平成 24 年度の追跡調査については、職域コホートについては 23 年 4 月と 10 月の企業健診時の基本調査を行った。対象者には健診の案内と一緒に疾患発症に関するアンケートを送付し、発症の有無を確認した。その後 25 年 3 月にかけて未回答者に対する繰り返し調査を行った。退職者については、現住所の申告があったケースのみ郵送で調査を追跡調査を行った。地域コホートについては、24 年 10 月の住民健診時に基本調査を終え、その後に保健師や医師からの聞き取りを行った。両コホートで疾患発症が疑われた例について、現在、医療機関での採録を進めている。

個別研究

慢性腎臓病 (CKD) は心血管系疾患の独立したリスクとなる。高血圧は腎機能低下の最大のリスク因子であるが、腎機能低下には遺伝因子も関与すると考えられている。最近、新たな尿酸再吸収トランスポーターとして URAT1 (SLC22A12) が同定され、機能喪失を来すナンセンス変異 (W258X) が特発性低尿酸血症の原因であることが明らかとなった。腎性低尿酸血症は運動性腎不全のリスクとなることから、本研究では URAT1 W258X 変異と腎機能との相関について、一般地域住民を対象に検討した。

対象は愛媛県下の一般地域住民 2,043 例とした。腎機能低下は、住民健診時の血清クレアチニン値から算出した推定 GFR で評価した。遺伝子変異は、末梢血から抽出した DNA を鋳型とした TaqMan 法で分析した。

対象者の平均年齢は 62 ± 13 歳 (男性 44.2%) であった。URAT1 W258X 変異の頻度は、WW 94.6% ($n=1,932$)、WX 5.2% ($n=107$)、XX 0.2% ($n=4$) であり、X アレルの頻度は 2.8% であった。平均 eGFR は 80 ± 17 ml/分/1.73m²、eGFR が 60 未満のケースは 9.2% であった。血清尿酸値と URAT1 W258X 変異とは、男性 (WW 6.1 ± 1.3 、WX 4.1 ± 1.1 、XX 0.6 ± 0.1 mg/dl、 $p < 0.001$)、女性 (WW 4.6 ± 1.0 、WX 3.3 ± 0.7 、XX 0.7 mg/dl、 $p < 0.001$) とともに X アレル保有者で有意な低値を示した。特に X アレルのホモ接合体では顕著な低尿酸血症が認められた。尿酸と eGFR とには有意な負の相関が認められ (男性 ; $r = -0.340$ 、 $p < 0.001$ 、女性 ; $r = -0.201$ 、 $p < 0.001$)、尿酸が高値であるほど eGFR は低値を示した。一方、W258X 変異との相関では、逆に低尿酸をきたす X アレル保有者 (WX または XX) で有意な eGFR 低値を認めた (WW 81 ± 17 、WX + XX 76 ± 15 ml/分/1.73m²、 $p = 0.004$)。eGFR に対する重回帰分析から、尿酸高値 ($\beta = -0.385$ 、 $p < 0.001$) と X アレル ($\beta = -0.137$ 、 $p < 0.001$) とは年齢 ($\beta = -0.400$ 、 $p < 0.001$)、高血圧 ($\beta = -0.071$ 、 $p < 0.001$) とは独立した説明因子として抽出された。

腎性低尿酸血症の原因である URAT1 W258X 変異は、腎機能低下の独立した危険因子となることが示された。再吸収トランスポーターの機能不全による尿酸排泄量の増加が、その背景にあると推察された。