

慢性肺気腫発症におけるヘムオキシナーゼ-1 遺伝子多型性関与の研究

● 山谷 陸雄

東北大学医学部附属病院

背景と目的

喫煙は肺気腫の危険因子である。一部の喫煙者に肺気腫が発症することより、肺気腫発症の背景に遺伝因子の関与が考えられているが、日本では原因遺伝子は不明である。私たちは抗オキシダント作用を持つヘムオキシゲナーゼ-1の遺伝子発現を制御するGT反復配列を持つ割合が肺気腫で高い遺伝子多型性を明らかにした(Am.J.Hum.Genet.2000)。肺気腫発症の原因遺伝子としてのGT反復配列の遺伝子多型性の関与を強固にするため、本年度は以下の研究を行なった。1)若年発症肺気腫と高齢発症肺気腫におけるGT反復配列の違いを検討する、2)オキシダントによる細胞傷害とGT反復配列数の関係を継代細胞で検討する。

検討結果

末梢血DNAのGT反復配列数30回以上の長い反復回数を持つクラスLの割合は若年性肺気腫20例において通常肺気腫101例と同等の割合を示し、非肺気腫喫煙男性100例に比べて明らかに大きい値を示した(表1)。更に、末梢血白血球からlymphoblastoid cell line(LCL)細胞を作成し過酸化水素による細胞傷害性を測定すると、クラスLLをもつ細胞はクラスSS(S:GT反復数<25)をもつ細胞に比べて細胞傷害が強く現れ、GT反復

配列と細胞傷害性の関係が示唆された。

考 察

若年発症の肺気腫においても非肺気腫喫煙者に比べてGT反復配列の長い割合が高い結果となった。しかし、高齢発症の肺気腫と若年発症の肺気腫との間には差が認められず、発症年齢に関係する他の要因の存在が示唆される。さらに、長いGT反復配列を持つLCL細胞を用いた実験で、過酸化水素による傷害性が強く発現した。私たちは長いGT反復配列を持つ細胞でのHO-1遺伝子発現の抑制を以前に報告したが、その結果から考えると、長いGT反復配列がオキシダントによるHO-1発現を抑制し、細胞傷害に対する防御機能を低下させることを示唆している。

成果公表リスト

1. Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Nakayama K, Sekizawa K, Shibahara S, Sasaki H. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. Am. J. Hum. Genet. 66:187-195, 2000.
2. 山谷陸雄, 沖永壮治, 山田紀広, 中山勝敏, 佐々木英忠, 柴原茂樹, 関沢清久.ヘムオキシゲナーゼ遺伝子多型と肺気腫分子呼吸器病 4:529-531, 2000.

表1 若年性肺気腫 (young CPE) および非肺気腫喫煙者 (non-CPE) におけるGT反復配列数分布 (上段)、および長いGT反復配列のClass Lを持つ遺伝子型 (Group I) の割合。

Allelic Frequencies at the Polymorphic Locus			
Allele	non CPE (n=200)	young CPE (n=40)	Odds ratio (95% CI) vs the others
Class L	20 (10%)	9(22.5%)	2.6(1.1-6.1)*
Class M	88 (44%)	11(27.5%)	0.5(0.2-1.0)
Class S	92 (46%)	20(50.0%)	1.2(0.6-2.3)
* p<0.05			
Genotypic Frequencies at the Polymorphic Locus			
Genotype	non CPE (n=100)	young CPE (n=20)	Odds ratio (95% CI)
Group I	20 (20%)	8 (40%)	2.7(1.0-7.2)
Group II	80 (80%)	12 (60%)	
* p=0.05			