

鎖が報告された。我々は AOA と EOAHA の臨床的類似点から EOAHA の同領域への連鎖を検討した。その結果 9p13領域への連鎖を強く指示する結果を得た。さらに6家系に同祖的なアリルを認め、連鎖不平衡マッピングにより EOAHA の疾患遺伝子候補領域を約450kbp に絞り込むことができた。この領域の発現遺伝子を詳細に解析することにより、病因遺伝子を同定した。同遺伝子は機能に関しては全く未知の遺伝子であり aprataxin と命名した。

5) SLE・歯周炎感受性と FcγR 遺伝子多型

杉田 典子・小林 哲夫	新 潟 大 学 大 学 院 医 歯 学 綜 合 研 究 科 口 腔 生 命 科 学 専 攻 摂 食 環 境 制 御 学 講 座 歯 周 診 断 ・ 再 建 学 分 野
山本 幸司・金子 弘正	
安田 桂子・吉江 弘正	
伊藤 聡・長谷川 尚	同 生 体 機 能 調 節 医 学 専 攻 内 部 環 境 医 学 講 座 腎 ・ 膠 原 病 内 科 学 分 野
黒田 毅・成田 一衛	
中野 正明・下条 文武	

歯周炎は歯周病原性細菌による感染症であり、歯周組織破壊の進行速度により、侵襲性歯周炎(旧分類早期発症型歯周炎)と慢性歯周炎(成人性歯周炎)に分類される。いずれの病型においても、細菌性因子のみでなく遺伝因子および環境因子が発症、進行および予後を左右する。これまでに歯周炎感受性に関与する候補遺伝子として、サイトカインやその受容体、抗体受容体、HLA、Vitamin D 受容体などが報告されている。

歯周病原性細菌は主として IgG 免疫複合体として白血球により貪食・殺菌される。IgG の Fc 部に対する受容体 FcγR は、いずれも第1番染色体上に位置する遺伝子 FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIC, FcγRIIIA, FcγRIIIB にコードされている。リガンド親和性に差を生じる遺伝子多型として FcγRIIa-131R-H, FcγRIIIa-158V-F, FcγRIIIb-NA1-NA2 が知られており、これらは我々の一連の解析において歯周炎感受性に関連性を示していた。

一方、systemic lupus erythematosus (SLE) においても、FcγR 遺伝子多型が発症あるいは腎炎のリスク因子として関与するという報告が相次いで為されてきた。それらは免疫複合体クリアランスの差によるものと考えられている。

そこで今回我々は、ある種の FcγR 遺伝子型が SLE と歯周炎に共通するリスク因子となっているか否かを検索することにした。すなわち、医学部附属病院第

二内科を受診している SLE 患者に対し、十分なインフォームドコンセントの下に採血と歯周組織診査を行った。FcγR 遺伝子型は末梢血より抽出したゲノム DNA にアレル特異的 PCR を行って決定した。その結果、SLE 患者 (n=72) は健常者 (n=70) との比較において有意に高い FcγRIIa-R131 頻度を示した (χ^2 test, $p < 0.05$)。侵襲性歯周炎患者 (n=38) と健常者 (n=113) 間において、また SLE 患者と慢性歯周炎患者 (n=90)、健常者と慢性歯周炎患者との間で FcγRIIa, FcγRIIIa, FcγRIIIb 遺伝子型分布に差は認められなかった。しかしながら、対象を女性に限定した場合、侵襲性歯周炎 (n=24) および SLE 患者 (n=56) では健常者 (n=35) に比較し、FcγRIIIa-R131 および FcγRIIIb-NA2 のアレル頻度が有意に高かった (χ^2 test, $p < 0.01$)。さらに女性において、侵襲性歯周炎と SLE をともに有する人は非常に高い FcγRIIIb-NA2 の頻度を示した (χ^2 test, $p=0.002$)。

これらの結果により、日本人、特に女性において、FcγR 遺伝子型が SLE と歯周炎に共通するリスク因子となりうることが示唆された。

6) 孤発性筋萎縮性側索硬化症の発症に関与する疾患感受性遺伝子の検討

福島隆男・中野 亮一	新 潟 大 学 脳 研 究 所 臨 床 神 經 科 学 部 門 神 經 内 科 学 分 野
小林 央・辻 省次	
菊川 公紀・斉藤 正明	国 立 療 養 所 西 新 潟 中 央 病 院 神 經 内 科
田中 一	信 楽 園 病 院 神 經 内 科
犬塚 貴	岐 阜 大 学 高 齡 医 学 講 座

家族性 ALS の一部が SOD1 遺伝子変異で発症することが解明されているが¹⁾、一方で孤発性 ALS の発症メカニズムは未だに不明である。孤発性 ALS の発症には多くの因子が関与するという指摘もされてきており²⁾、糖尿病やリウマチ性疾患、循環器疾患や精神疾患などの、いわゆる多遺伝子性疾患と同様に、ALS においても疾患感受性遺伝子 (susceptibility gene) が存在する可能性がある。最近、Caroline Hayward らがスコットランドの ALS 患者群とコントロール群間で多型性に有意差のあるマーカーを報告したこと³⁾、この結果が人種を超えて再現性があるか、日本人症例において検討した。孤発性 ALS 患者55人、ALS 以外の疾患、正常コントロール群48人からインフォームド・コ

ンセントの元に採血を行い、末梢白血球より通常の方法で得られた高分子ゲノム DNA をテンプレートとし、スコットランド人で有意差の報告されたマイクロサテライトマーカーを PCR にて増幅し、ABI PRISM 377 で Gene Scan 解析を行った。その Allele frequency を患者・対照群間で比較し、 χ^2 検定で有意差を検討した。第 1 染色体に 3ヶ所、第 3 染色体に 6ヶ所、計 9ヶ所のマイクロサテライトマーカーを用い解析を行い、第 3 染色体長腕上のマーカー D3S1293 で、 $p=0.0389$ と有意差を認めた。しかし、その 1Mbp 下流の D3S1282 ではヒストグラムにすると差があるようにみえるが、 χ^2 検定では有意差を認めなかった。D3S1263 でも $p=0.0782$ と低い傾向はあるが、有意差は出なかった。また、第 1 染色体でも今回の検討では有意差は認めなかった。スコットランド人における解析で、 $p=0.00004$ と最も低い p 値を示した第 3 染色体長腕上の D3S1293 は、日本人においても $p=0.0389$ と有意差を認め、このマーカーの存在する領域には人種を超えて、ALS 群と対照群で多型性に偏りが存在し重要な意味をもつ可能性がある。しかし、このような関連解析においては検体の数が結果に大きく影響を与えるため、今後は検体数を増やし、また、近傍のマイクロサテライトマーカーや SNPs を用いるなどして慎重に検討する必要があると思われる。今回は、第 1、第 3 染色体の一部においてのみ解析を行ったが、今後は更なる候補領域の検討、そして genome-wide な解析なども合わせて行う予定である。

7) IgA 腎症の進展における angiotensinogen プロモーター遺伝子多型の関与

後藤 眞・成田 一衛 (新潟大学大学院)
 斎藤 徳子・大森健太郎 (医歯学総合研究科)
 宋 進・坂爪 実 (内部環境医学講座)
 上野 光博・下条 文武 (第二内科)

【背景】 Renin-Angiotensin System は腎障害進行に重要な役割を果たしている。Angiotensinogen (AGT) M235T 遺伝子多型は腎障害進行の危険因子である本態性高血圧との関連が示されており、AGT 遺伝子プロモーター領域の多型が転写効率に影響していることも報告された。AGT A (-20) C 多型は A (-20) で estrogen responsive element となり、estrogen により AGT 転写活性が上昇する一方、C (-20) では転写因子 MLTF が結合し、基礎転写活性が上昇することが示された。私たちは AGT A (-20) C 多型

と IgA 腎症の進展の関連を検討した。

【方法】 腎生検で IgA 腎症と診断された 255 例を対象とし、AGT 遺伝子多型と腎生検時尿蛋白、腎生検組織障害度との関連を検討した。AGT 遺伝子多型と腎機能予後の関連については、腎生検時の creatinine clearance が 70ml/min 以上で 2 年以上経過観察した 137 症例 (平均観察期間 8.7 年) を対象とした。腎機能予後は、透析療法導入あるいは血清 creatinine 値の倍加をエンドポイントとして生存分析で解析した。AGT 遺伝子多型については、末梢血から DNA を抽出し、PCR で増幅後、制限酵素多型 (A (-20) C: Eco O109I, M 235 T: Aoc I) で遺伝子型を決定した。

【結果】 AGT A (-20) C と M 235 T は連鎖不平衡を示した。AGT (-20) 多型と腎生検時尿蛋白の関連では、女性において AGT C (-20) を有する症例は尿蛋白が高度であった。腎生検組織障害度との関連では、AGT C (-20) を有する症例でメサンギウム細胞増殖度が高度であった。AGT (-20) 多型と腎機能予後の関連については、臨床背景では AGT (-20) 多型と観察期間、腎生検時尿蛋白、収縮期及び拡張期血圧、降圧薬や ACE 阻害薬の使用頻度に関連は認められなかったが、AGT C (-20) を有する症例で有意にステロイド薬の使用頻度が多かった。Kaplan-Meier 法では、AGT C (-20) を有する症例で有意に腎機能予後が不良であった ($P=0.019$)。Cox 比例ハザードモデルではステップワイズ法で、尿蛋白量 1g/日以上 ($HR=10.6$; $CI, 3.2$ to 35.9)、AGT (-20) C ($HR=3.9$; $CI, 1.8$ to 9.1)、腎生検時の高血圧の有無 ($HR=2.3$; $CI, 1.1$ to 5.0) が独立した共変量として選択された。性別で AGT (-20) 多型と腎機能予後の関連を解析すると女性において、AGT C (-20) を有する症例で有意に腎機能予後が不良であった ($P=0.041$)。

【結論】 IgA 腎症 (特に女性において) の進展に angiotensinogen (AGT) プロモーター遺伝子多型: A (-20) C が関連する可能性がある。