SLC2A9 (GLUT9) 遺伝子多型とレニン-アンジオテンシン系活性化に関するメンデルランダム化法による関連解析

此下 忠志 浦邊 真知 牧野 耕和

緒 言

高尿酸血症は動脈硬化性疾患としての心腎血管病の発症リスクと考えられている。その機序として、血管内膜機能不全によるNOの産生低下、炎症機転によるNF κ Bの活性化、酸化ストレス増加などともかねてよりレニン-アンジオテンシン系(RAS)活性化の可能性が指摘されている¹⁾。その根拠として、高尿酸状態による酸化ストレスがACEIやARBにより減弱することや、脂肪細胞におけるRAS因子の発現増加等の成績が示されているが、未だ十分とは言えない。一方、血漿レニン活性値(PRA)は変動幅がある程度大きいことが遺伝因子や環境因子により規定されていることが示されている^{2,3)}。

目 的

そこで、各種の交絡因子の影響を最小限で評価可能であるメンデルランダム化法の概念を用い、遺伝的に尿酸値を規定する可能性が想定されるSLC2A9 (GLUT9) 遺伝子多型により、PRAに差異が生じるという作業仮説を検証した。

方 法

5%の有意水準で80%の検出力を得るために約750例が必要と算出された。そこで、研究対象は各種生活習慣病のため当院を受診した連続804症例とした。末梢白血球よりQIAamp DNA Blood Mini Kitを用いてDNAを抽出し、StepOnePlusリアルタイムPCRシステムを用いTaqMan法で

SLC2A9 (GLUT9) 遺伝子多型, rs1014290は痛風の発症に関わる多型であることが知られている⁴⁾。そこでPRA値の低値群(0.70 ng/ml/hr. 未満, 394例)と高値群(0.70 ng/ml/hr. 以上, 410例)の2群との相関を解析した。統計処理はSPSS (ver. 22.0)を用いた。

結 果

血清尿酸値(mg/dl)は以下のとおり: CC (127例) 5.04 ± 1.45 , CT (392例) 5.08 ± 1.49 , TT (286例) 5.44 ± 1.45 (CC vs CT, $p=0.77$; CC vs TT, $p=0.011$; CT vs TT, $p=0.002$)。このようにこの遺伝子多型のTアレルホモ接合体で血清尿酸値は有意に高値であることが判明した。一方、SLC2A9 (GLUT9) 遺伝子型とPRA値の高低による2群との間に有意な関連を認め、PRA高値群となるオッズ比はTアレル保有者がCアレル保有者に対して1.24 (95%信頼区間 1.02-1.52, $p=0.033$)であった。Armitageのトレンドテストにおいても $p=0.032$ と有意であった。

考 察

SLC2A9 (GLUT9) のrs1014290多型により血清尿酸値は規定されており、その尿酸値の高い遺伝的体質の群でPRAが高値となることが明らかとなった。レニン-アンジオテンシン系の律速段階酵素であるレニン遺伝子の転写活性の調節については、cAMPやCaによる細胞内のシグナル伝達や対応シスエレメントが明らかにされており⁵⁾、

尿酸がいずれの経路で転写が活性化されるかについては今後の課題であろう。いずれにせよ循環系のレニン-アンジオテンシン系の活性化も臓器障害や生命予後に悪影響を及ぼすことが知られており、尿酸に対する介入治療はこの観点からも意義のあることとなる可能性が示唆される。

結 論

以上のとおりメンデルランダム化法の概念に則った解析により、高尿酸血症が循環系のレニン-アンジオテンシン系を活性化することが示された。

文 献

- 1) Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY et al: Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Current hypertension reports* 18: 74, 2016.
- 2) Konoshita T, Nakaya T, Sakai A et al: Determinants of plasma renin activity: role of a human renin gene variant as a genetic factor. *Medicine* 93: e354, 2014.
- 3) Makino Y, Konoshita T, Omori A et al: A Genetic Variant in the Distal Enhancer Region of the Human Renin Gene Affects Renin Expression. *PloS one* 10: e0137469, 2015.
- 4) Zhang X, Yang X, Wang M et al: Association between SLC2A9 (GLUT9) gene polymorphisms and gout susceptibility: an updated meta-analysis. *Rheumatology international* 36: 1157-65, 2016.
- 5) Konoshita T: Do genetic variants of the Renin-Angiotensin system predict blood pressure response to Renin-Angiotensin system-blocking drugs?: a systematic review of pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin system. *Current hypertension reports* 13: 356-61, 2011.