

## 学術情報

## 第34回高血圧研究会

日 時 平成4年7月16日(木) 18:00~20:00  
会 場 東京女子医科大学 第2臨床講堂

開会の辞

(第二内科) 出村 博

第一部 症例

腎外傷による腎血管性高血圧症の1例

(第二内科) 成瀬 光栄

第二部 特別講演

司会 成瀬 光栄

高血圧遺伝子に関する最近のトピックス

(バンダービルト大学生化学, 高血圧センター所長) 稲上 正

閉会の辞

(第四内科) 二瓶 宏

## 症例 腎外傷後に発生した腎血管性高血圧症の1例

(第二内科) 成瀬 光栄

症例:患者は27歳の男性。家族歴は、母親に高血圧を認める他、特記すべきことなし。11歳の時に高所から転落し、“左腎外傷性破裂(?)”と診断された既往がある。その後、半年毎に通院し、尿蛋白弱陽性ならびに時に軽度の高血圧を指摘されたが精査加療せず、16歳頃よりは通院も中断。21歳以後、毎年検診時に高血圧を指摘されていたが放置。1992年3月、眩暈、のぼせ感を主訴に当科外来初診。

現症:170cm, 73kg, 血圧230/160mmHgで左右差, 上下肢差なし。脈拍88bpm, 整。貧血(+), 眼底所見はH3, S1。顔面, 下腿に軽度の浮腫を認めた。

検査所見:尿蛋白(++)、尿潜血(+), Hb 7.5g/dl, Na 137mEq/L, K 3.0mEq/L, BUN 48.1mg/dl, Cr 5.8mg/dl, 血漿レニン活性57.2ngAngI/ml/h, 血清アルドステロン濃度61.8ng/dl。胸部XPにて心拡大, ECGにて左室肥大とST低下, 腎シンチグラム, レノグラムにて両側, 特に左腎の著明な機能低下と萎縮, 超音波検査にて左腎萎縮と左腎動脈主幹部の狭窄が疑われた。

診断と経過:以上より腎外傷に起因した腎血管性高血圧症と診断, 更に, 無治療のまま長期間放置した結果, 高血圧性腎硬化症を来したと考えられた。降圧剤による血圧のコントロールと食事療法により, 血圧は150~160/70~100mmHgと比較的安定し, 腎機能も若干の改善を認めている。

腎外傷後に高血圧が発病する時期は, 2日から30年とかなり多様であるが, 本症は早期に発見し, 適切な処置を行えば治癒可能であることより, 高血圧患者における病歴聴取に際して注意を要すると共に, 腎外傷後には血圧を含めて注意深い経過観察が重要と考えられた。

## 特別講演 高血圧遺伝子に関する最近のトピックス

(バンダービルト大学生化学,

高血圧センター所長) 稲上 正

病気の遺伝学が発達し, monogenicな疾患だけでなく, polygenicな疾患の原因遺伝子の検討がなされるようになった。polygenicな疾患の1つである高血圧症の発生に関連する遺伝子の探究も行われてきている。昨年, linkage analysisにより, 高血圧遺伝子がACE遺伝子近傍8,000,000base中に存在することが, CellとNatureに発表された。

私達の研究室では高血圧ラットで増加しているmRNAをdifferent plaque filter hybridization技術により見出し, そこから高血圧遺伝子の探索を行った。その結果, SHRで発現の増加する3つの遺伝子S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>を見出し, これらの遺伝子から合成される蛋白についても同定した。

1) S<sub>2</sub> gene

S<sub>2</sub> mRNA発現量はSHRで多く, 加齢の影響を受ける。F-2 analysisは今後検討予定であるが, S<sub>2</sub>生成物は11-β-hydroxylase, 17-β-hydroxylaseとある程度

相同性があり、ステロイドの生成に関する可能性がある。

### 2) $S_3$ gene

$S_3$ も、SHRで発現量が多く、その発現は加齢の影響を受ける。この遺伝子から作られる蛋白はP-450IV A<sub>2</sub>と同定された。本酵素はアラキドン酸の $\omega$ -hydroxylaseと考えられ、pressure-natriuresisへの関与やNa-K ATPaseのactivator(あるいはinhibitor)の可能性が指摘されている20-HETEを生成する。

### 3) $S_A$ gene

3つのgeneのうちSHRとWKYで最も発現量が異なるのが $S_A$  geneである。この遺伝子の発現も加齢の影響を受け、SHRとWKYの違いは28days~16 weeksで最も顕著であり30weeksではこの相違は小さくなる。3つのうちでは高血圧原因遺伝子の1つとしての可能性が最も高いものである。Dahl ratでも発現量に差がみられDahl salt-sensitive ratで発現量が高い。

本遺伝子については、降圧剤であるカプトプリルの投与により発現が増加する。これは血圧低下に対し、高血圧を維持しようとするものと考えられ、 $S_A$  geneが高血圧の原因である可能性を支持している。本遺伝子の発現増加は、肝、腎で認められ血管ではみられない。なぜ肝、腎で増加するのか今後検討する予定である。

$S_A$  gene生成物について構造決定は完了している。機能は明らかとはなっていないが、acetyl coenzyme A synthetase, luciferin 4-monooxygenase (P-450)などと30%程度のhomologyを有し、ATP binding domainを含むと考えられる。

$S_A$ の発現はWKYと他のnormotensive ratと同じレベルであり、gene環境に影響されないものと考えられる。 $S_A$  geneそのものにも高血圧ラットとnor-

motensive ratで違いがある。F-2 analysisで、F-2における遺伝子型を調べたところ高血圧群(BP 140~170mmHg)には高血圧型遺伝子をもつラットが多く、正常血圧群(BP 11~130mmHg)には正常血圧型遺伝子をもつラットが多かった。F-1は両遺伝子が混在している。このF-2 analysisから、 $S_A$ がやはり高血圧の原因遺伝子の1つであることが示唆された。

この遺伝子生成物は従来の血圧調節機構とは異なる機構に関与している可能性もあり、今後も更に検討を加える必要がある。

### 企画後記

(第二内科) 成瀬 光栄

今回は先ず症例として、腎外傷後長期間の後に、腎不全の状態で見られた高血圧症の1例を呈示した。腎の機能、形態に明らかな左右差を認めたことから、腎外傷に伴う腎血管性高血圧症とその放置による腎硬化症と考えられた。腎外傷後の高血圧の発症期間は2日から35年間と多様であるが、適切な処置にて治癒可能であることから、長期にわたる血圧のフォローアップの重要性が示唆された。

第2部では、私の留学先であるバンダービルト大学の稲上教授に、高血圧遺伝子に関する最近のトピックスについて御講演頂いた。最近の高血圧に関する研究の進歩は目覚ましいものがある。新しい降圧剤の開発、臓器障害の改善の面からの再評価、24時間血圧測定の意義などの臨床的研究から血管作動性物質やその受容体の遺伝子の解析、遺伝子操作による実験的高血圧などまさに「cloning to clinic」のスペクトラムで研究が行われている。高血圧遺伝子の研究も最近注目されているトピックスの一つである。未だ結論的な結果は得られてはいないが、幾つかのcandidate geneが同定されつつあり、大変興味深い。今後、採来の高血圧症の治癒に向けて、研究の大きな潮流になると考えられる。