

いま振り返る 研究の日々

第11回

肺機能に遺伝の影響はあるか？ 双生児研究から答える

KKR 札幌医療センター名誉院長 川上 義和

遺伝と環境は、すべての疾患の病因(原因, 危険因子)にはもちろん, 病態, 治療の効果にも関わっている, と私は信じている。もちろん, 病因としての単一の原因だけでなく, 複数の危険因子にも遺伝と環境が関わる。しかし, どの疾患についても, 遺伝(子)とは具体的に何か, 環境因子とは何か, という問題は必ずしも詳らかにされていない。さらに, 遺伝子と環境の具体的な因子(例えばタバコ煙)との間には相互作用がある, さらに言えば環境の具体的な因子により遺伝子が活性化あるいは不活性化されるというから, 話はより複雑である。

遺伝病といわれている疾患でさえ環境が重要と確信する家系に出会ったことが, これから書こうとする私の臨床研究のきっかけだった。

α1-アンチトリプシン欠乏症家系との遭遇

1970年代が終わる頃, α1-アンチトリプシン欠乏症の1家系(2世代, 7人)を調べる機会があった¹⁾。血中のα1-アンチトリプシン値は0mg/dL(Piホモ接合体, 3人)から85~40mg/dL(Piヘテロ接合体, 4人)に分布していたが, 肺機能と胸部レ線写真で診断した肺気腫は血中α1-アンチトリプシン値が低く, 喫煙歴がある男性(発端者である父: 63歳, 長兄: 40歳, 次兄: 38歳, 4男: 28歳)だった。α1-アンチトリプシン値が0mg/dLであっても喫煙しない女性に肺気腫はなかった。このことは, 蛋白融解を抑制する酵素(α1-アンチトリプシンがその1つ)が遺伝的に欠乏していることが単一の原因と考えるよりも, 喫煙や年齢などの危険因子が

そろって初めて肺気腫が成立すると納得したのだった。また, 家系全員について呼吸障害の程度を, 危険3因子としての喫煙歴, 年齢, α1-アンチトリプシン値と呼吸障害の指標をスコア化したものと比較すると, 図1に示すようによく相関した¹⁾。この家系との出会いをきっかけに, 呼吸器疾患と遺伝の解明に目を向けるようになった。遺伝の解析には双生児法と家族調査がもっぱら使われた。今回はまず双生児法によるアプローチを記

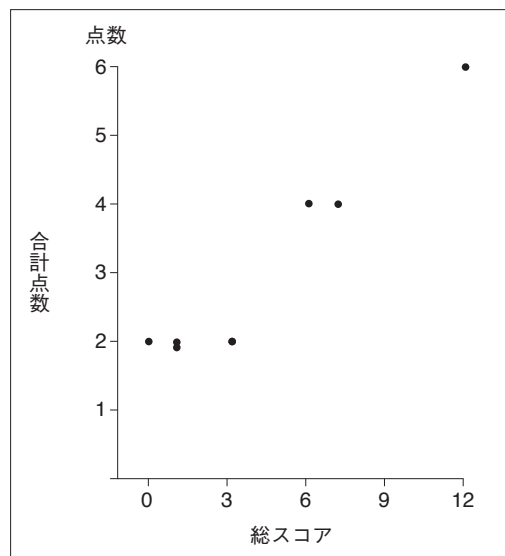


図1. 危険3因子と呼吸障害との関係(α1-アンチトリプシン欠乏症家系)

縦軸はα1-アンチトリプシン値+喫煙歴+年齢の合計点数を表す。

横軸は呼吸障害の指標として, 症状, 胸部レ線写真, FEV₁%, 肺拡散能, フローボリューム曲線, 換気力学をスコア化したものを表す。

(文献1より引用・改変)