

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：13701

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01064

研究課題名 急性高山病に関わる遺伝子多型の解析

## 研究代表者

山崎 瑞季 (Yamazaki, Mizuki)

岐阜大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 390,000円

研究成果の概要：急性高山病発症には個人差が存在し、その個人差には遺伝的素因が関与していることが考えられている。しかし、日本人において、急性高山病発症の個人差に影響を与える遺伝子多型について確立された見解は未だに無いことが現状である。

我々は、高山病に関連する遺伝子として、血圧の調整を司る酵素発現に関わる遺伝子と、院負荷に関わる一酸化窒素産生量に影響を与える遺伝子の遺伝子多型に着目して、遺伝子解析方法を確立した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、我々が確立した遺伝子解析方法を用いて遺伝子解析を行い、登山者の症状の頻度との相関があるかを検討する。これにより、急性高山病発症の遺伝的素因が明らかになれば、急性高山病発症の予防対策を行うことができ、より安全な登山のための一助になると考えられる。

研究分野：医療薬学

キーワード：高山病 個人差

## 1. 研究の目的

登山などによって生体が高地の環境に曝露されると、一部の個体ではその環境の変化に適応できず、頭痛や吐き気などの急性高山病 (AMS) を発症する。AMS は登頂断念となる最も多い理由になっており、安全な登山のためには AMS 発症を予防することが重要である。AMS 発症には個人差が存在し、比較的若年者に高いことが知られているが、その他の要因として遺伝的素因が関与していることが考えられている。これまでに、レニン アンギオテンシン アルドステロン (RAA) 系に関連する遺伝子多型は AMS 発症に影響を与える遺伝子として数多く報告されており、これ以外にも低酸素誘導因子 (HIF) などの遺伝子多型について研究が進められているが、日本人患者において AMS 発症の個人差に影響を与える遺伝子多型について確立された見解は未だに無いのが現状である。また、これまでの研究は登山者を対象として行われた研究が多いが、登山者は各々多様なルートで登頂しており、登山行程における背景因子のばらつきがあることも問題と考えられる。

岐阜大学医学部附属病院では、毎年 7 月から 8 月に北アルプス最高峰の奥穂高岳周辺 (標高約 3,000m) で診療所を開設しており、医療従事者および医学生等総勢 50 名程度が 8 班に分かれて診療に従事している。診療所までの行程はすべての班で同一であり、登山に関連する背景因子は揃っていることから AMS 発症における遺伝的素因の調査に適切であることが考えられる。本研究では、健康人成人を対象として AMS 発症の遺伝的素因を明らかにすることを目的とする。

## 2. 研究成果

海外の先行研究から、血圧の調整を司るアンギオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme, ACE) 濃度が高山病と関連することが報告されている。我々は、ACE 関連遺伝子多型の中でも、ACE I/D 遺伝子多型に着目し、PCR-RFLP 法による遺伝子多型解析方法を確立した。また、高地適応には、心負荷に関わる一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) が関連している報告があり、一酸化窒素の産生量に影響を与える eNOS G894 遺伝子多型についても、PCR-RFLP 法による遺伝子解析方法を確立した。

### (1) ACE I/D 遺伝子多型

プライマー-Fw: 5' CCC CGG CCT CCT TTC GTG ACC CTG CC-3' Rev: 5' -TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3' を用いて増幅した。PCR は 97℃、5 分の変性後、94℃ 45 秒、65℃ 45 秒、72℃ 60 秒を 35 サイクル繰り返し、2% アガロースゲルで電気泳動した。UV 照射下で観察した。

### (2) eNOS G894 遺伝子多型

プライマー-Fw: 5' GAC CCT GGA GAT GAA GGC AGG AGA-3' Rev: 5' -ACC TCC AGG ATG TTG TAG CGG TGA-3' を用いて増幅した。PCR は 97℃、5 分の変性後、94℃ 30 秒、63℃ 30 秒、72℃ 30 秒を 30 サイクル繰り返し、2% アガロースゲルで電気泳動した。

制限酵素 Ban II (Takara 社) で消化し、3% アガロースゲルで電気泳動し、UV 照射下で観察した。

今年度は新型コロナウイルスの影響により、岐阜大学医学部附属病院夏山診療所が開所できなかった。遺伝子に関する研究であり、倫理的配慮の観点から、本年度は測定法の構築に留め、次年度以降にヒトを対象とした遺伝子解析を行う方針である。急性高山病発症の遺伝的素因が明らかになれば、急性高山病発症の予防対策を行うことができ、より安全な登山のための一助になると考えられる。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------