

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：子癩前症（妊娠高血圧腎症）におけるH I V感染の影響
2. 研究開発代表者：此下忠志（福井大学医学部 病態制御医学・内科学（3））
3. 相手国研究代表者：Jagidesa Moodley（University of KwaZulu-Natal (Republic of South Africa)）

4. 研究開発の成果：

本研究は南アフリカ共和国で高頻度にかかる特徴的な高血圧症の一種である子癩前症で、H I V感染とレニン-アンジオテンシン系（RAS）の遺伝子多型の及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。具体的には、日本側は遺伝子多型の解析に関する知識と技術を提供し、南アフリカ側は子癩前症患者症例の提供と臨床的解析を担当した。

子癩前症（妊娠高血圧腎症）におけるRAS遺伝子型とHIV感染の影響について2次的に明らかにするため初期の2年間に南アフリカ側で貴重な妊娠関連症例の血液を収集しDNAを抽出した。統計的な有意水準と検出力を考慮し、約600例を収集した。効率よく遺伝子型解析を進めるため、遺伝子解析のノウハウと実績を十分に備えた日本側の施設に、南アフリカ側の研究者を招き、RASの7遺伝子（レニン、アンジオテンシノーゲン、ACE、AT1受容体、AT2受容体、CYP11B2、ENPEP）につき遺伝子型の解析を実施した。このうち、クルードな解析で複数の遺伝子について、子癩前症と統計学的に有意な相関を認めた。特に一部は近年新しく注目されている遺伝子であり、その意義は大きいと考えられる。従来、子癩前症についてRASの7遺伝子にもわたる解析は従来報告がなく、その点で今回が初めての報告となり、この領域におけるマイルストーン達成と言い得る成果と考える。

一方、加えて高血圧等のマーカーとなりうるRASのある新規コンポーネントについて血中測定系を確立することを目的とした。モノクローナル抗体による高感度測定系の開発のため、マウスの免疫、脾臓、リンパ節とX63との細胞融合を行い、上清によるスクリーニングを進め、複数の候発現クローンを選別し、サンドイッチELISA法による組み合わせ試験を複数ステップで実施し徐々に選別した結果、固相化側、標識側のある抗体を用いる組み合わせが最適と考えられ最終決定とした。再現性、至適測定条件等のチェックを行い、これによる測定キットがほぼ完成した。今後臨床症例における意義を解析する。RASの新規コンポーネントの測定系が、高感度モノクローナル抗体によりほぼ確立された点で、この領域におけるマイルストーン達成と言い得る成果と考える。

現在、前者の成果については、適宜学会発表を経て、しかるべき国際的医学雑誌に発表するべく鋭意準備中である。後者については臨床的意義を十分に検討し、可能であれば特許権の取得等を検討する。