

# 高血圧の進化的な由来を探る

井ノ上逸朗

東海大学総合医学研究所長

進化の痕跡をゲノムから解析し、生活習慣病などの原因を探る進化医学の研究が始まっている。その一例として、人類がアフリカから世界に拡散した過程で、塩分を摂取するようになり、不都合になった高血圧関連遺伝子の研究を紹介する。

生存にとって有利でも不利でもない中立的な多型（塩基配列の違い）は生物に多様性をもたらしてきた。しかし、環境の変化がそこに自然選択圧を与えている可能性が考えられる。逆に言えば、生物は環境の変化があっても生存できるように、あらかじめ多様性を用意して対応しているとも言えるだろう。生活習慣病のような多くの人が罹る病気の成り立ちについても、中立的な多型と自然選択圧について検討する必要がある。

「病気の原因となっている遺伝子は自然選択を受けている」という仮説がある。弱い自然選択圧により保たれていた多型や、遺伝的浮動（偶然によって遺伝子多型頻度が変化すること）により一定の頻度になった多型が、急速な文明の進歩のためにかえって不利な遺伝子となって病気を引き起こすという考えで、ニール（James Neel）の儉約遺伝子仮説がこれである。この考えに基づいて、自然選択を受けている遺伝子多型をゲノム全域で検出する試みもおこなわれるようになった。高血圧を例にとって、最近の進化医学の発展の一端を紹介しよう。

## 集団遺伝学から見た人類の歴史と高血圧遺伝子

人類進化の過程は文明以前の歴史を含んでいるので、当然ながらそれを再現することはできない。しかしながら、進化の痕跡はゲノムに刻みこまれており、数

量的モデルによって進化過程を推測することは可能である。アフリカ大陸の熱帯に生息していた人類の一部が10万年ほど前にアフリカを出て、中東に移住した。その後、北へ向かった集団がヨーロッパ系の祖先となり、東へ向かった集団はインドやアジア系の祖先になったことはよく知られている。

本稿では高血圧感受性遺伝子の集団遺伝学的解析から、この病気の成り立ちについて考えてみたい。文明の発達していない時代には、妊娠中の高血圧によって妊娠中毒がおり、妊婦と胎児の生命を脅かすことが少なくなかったであろう。妊娠中毒は今日でも重篤な疾患である。ユーラシア大陸の北方へ向かった人類の祖先たちは寒冷に遭遇した。寒冷地では末梢血管の抵抗性が高くなって血圧が上昇するので、妊婦にも高血圧がおこりがちである。妊娠中毒による死亡率は高かったに違いない。しかし、たまたま高血圧をおこしにくい多型を保有している人は、寒冷という環境に耐えやすかっただろう。

熱帯アフリカでは発汗による体温調節が必要であり、ヒトは他の動物と比較して高い発汗能力をもっている。発汗によって体液が失われるので、そのぶん腎臓におけるNa再吸収能を高くして補うようになった。熱帯アフリカでは岩塩のような形で塩を単独に取ることができなかった。したがって、アフリカにいた頃

の人類は動植物を経由して少量の塩分を取り込むことはあっても、塩そのものの摂取とは無縁に過ごしていただろう。しかし、中東やヨーロッパに移住した祖先たちの一部は岩塩から塩分を摂取するようになったと想像される。

寒冷も塩分摂取も高血圧を引き起こす要因である。それが自然淘汰の選択圧として働いても不思議はない。ちなみに、塩分摂取の経験がないチンパンジーも塩を好むことが知られている。彼らに高塩分食を与えると高血圧になる。

私たちは高血圧感受性遺伝子の同定をめざしてレニン・アンジオテンシン系に注目し、アンジオテンシノーゲン遺伝子（AGT）を感受性遺伝子として同定することができた。AGTプロモーター多型AGT-6A / Gが高血圧と関連しており、-6A多型が高血圧リスクとなっている。

この多型は妊娠高血圧と関連することも明らかになった。機能解析をおこなうと、AGT-6A多型はAGT-6G多型より転写活性が高く、結果的に肝臓、脂肪組織からのアンジオテンシノーゲン供給量を増やすことになる。血液中のアンジオテンシノーゲン量を測定すると、AGT-6Aのホモ接合体ではAGT-6Gホモ接合の場合より20%程度上昇していることが観察される。長期にわたってレニン・アンジオテンシン系の基質が増えることにより、昇圧系であるレニン・アンジオテンシン系が活性化され、血圧上昇を引き起

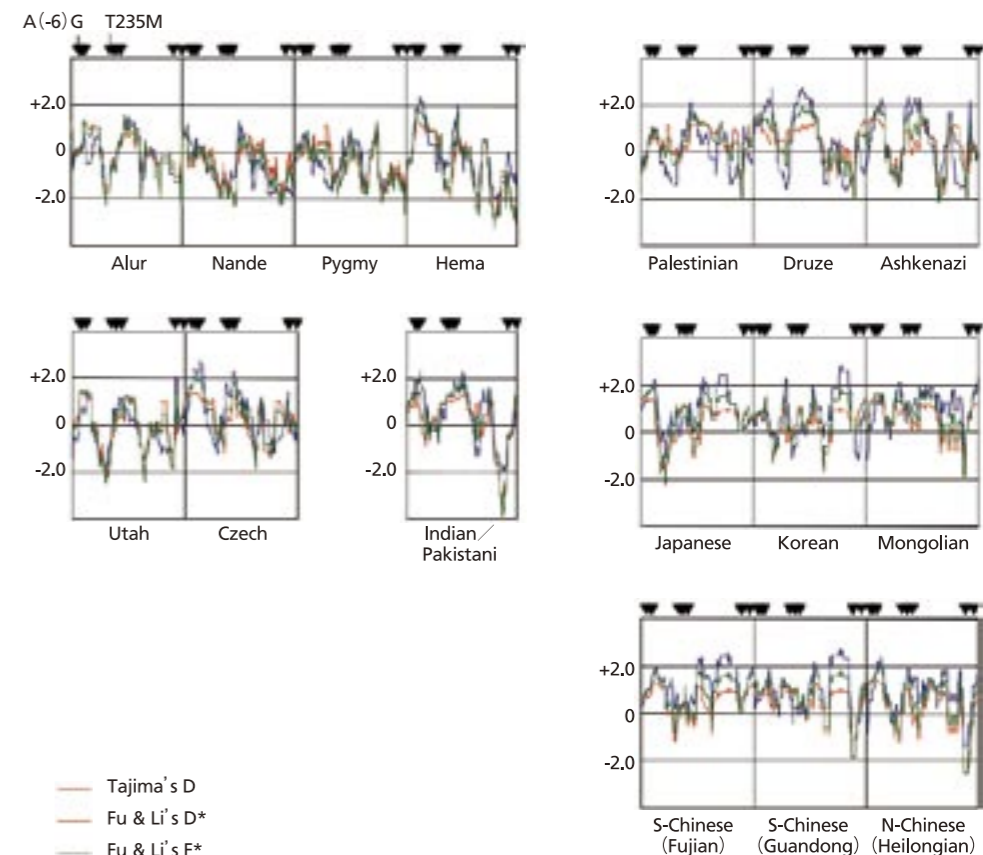


図1 AGTにおける自然選択の可能性についてTajima's D、Fu & Li's D\*、Fu & Li's F\*検定を用い、ユーラシア大陸を中心とした16集団で検討している。検定法の詳細についてはここでは詳しく述べない。中立の場合、値は0を示す。正の値あるいは負の値は、中立からのずれを示し、自然選択が関与している可能性がある。AGT全体では各集団で中立からのずれは観察されなかったものの、高血圧に関連するアレル-6A付近では多くの集団で有意に正の値を示し、病気に関連する多型では自然選択が働いた可能性が考えられる。

こすのであろう。

他の霊長類の塩基配列との比較から、-6Aが祖先型であることがわかっている。実際、アフリカ集団では-6Aの頻度が90%を超えることが判明した。またアフリカ集団では多くの多型が確認でき、同様に多様に富むハプロタイプ<sup>\*1</sup>が観察された。これは中立的に多型が生じた可能性を示唆するのかもしれない。

一方、寒冷地で生き抜いたヨーロッパ系集団においては、高血圧抵抗的多型であるAGT-6G頻度が高く、40-60%は高血圧に抵抗性となった可能性がある。先に述べたように、妊娠中毒により母体の生命が失われることで多型の頻度分布に違いが生じたと考えられ、自然淘汰の可能性が推察される。それほど寒冷にさらされなかったアジア系ではAGT-6A頻度は高く、70-80%に保たれている。

さてこれらの遺伝子多型の頻度からAGTが自然選択を受けている可能性に

ついて、集団遺伝学的手法でさらに詳しく検討してみた。AGTは14.4 kb（キロ塩基対）の大きさをもつ遺伝子である。私たちは、日本人をはじめアフリカ、アジア、ヨーロッパなど世界の16集団の736染色体でAGTの配列の再決定をおこなった（合計の全長は10.6 Mb）。これによって、100のシングルTON（ひとつの染色体のみで多型を観察）を含む235の多型を同定することができ、その多くはアフリカ系で観察されている（43シングルTON / 296染色体）。

塩基多様性の指標である $\pi$ と変異サイト数の割合の指標 $\theta_w$ を検討したところ、アフリカ集団では $\pi=13.18 \times 10^{-4}$ 、 $\theta_w=18.82 \times 10^{-4}$ であり、多様性、変異サイトともにもっとも高い値を示し、彼らが人類の祖先集団であることを反映している。東アジア集団（日本人、中国人（北部・南部）、モンゴル人、朝鮮人）では $\pi=14.4 \times 10^{-4}$ 、 $\theta_w=10.02 \times 10^{-4}$ であった。一方、中

東、ヨーロッパ集団（ユタ州在住白人、チェコ人、アシュケナージ（東方ユダヤ人）、ドルズ族（イスラム少数派）、パレスチナ人、インド・パキスタン人）においては $\pi=12.69 \times 10^{-4}$ 、 $\theta_w=13.60 \times 10^{-4}$ であった。

## AGT多型は中立性に従うか、もしくは自然選択が関与しているかの検定

各集団でAGTの塩基配列が決定されているので、Tajima's DやFu and Li's D\*、Fu and Li's F\*など中立性の検定を試みることができる。代表的な検定であるTajima's Dは、多型となっているサイト数（number of segregating sites <sup>\*2</sup>）Sから推定される $\theta_w$ と塩基多様度 $\pi$ が等しいとする帰無仮説（ $\theta_w=\pi$ ）からの偏りを検定する。中立であるならば、頻度の高い多型も低い多型も同様の確率で出現することが期待され、遺伝子多様度と変異サイト数の割合とが一致する。中立からずれる（すなわち自然選択が関与する）

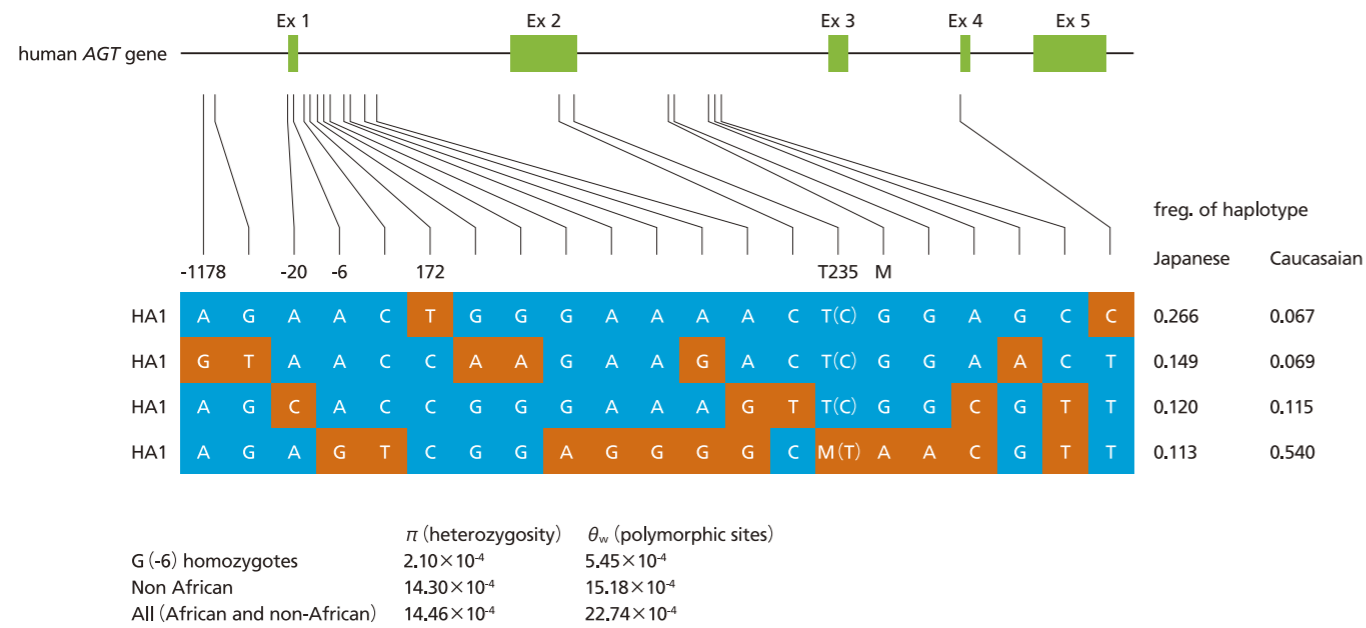


図2 AGT内の20の多型を用いてハプロタイプを構築し、ハプロタイプ頻度を各集団で比較した。ここでは簡略に日本人とユタ州白人(Caucasian)のみを比較した。高血圧抵抗性である-6Gを含むハプロタイプ頻度は白人が高く、ホモ接合体を有すると遺伝子多型が減少しており、selective sweepが観察される。これは-6Gが白人で自然選択的に有利に働き固定されたことを示唆するものであろう。

と、balancing selection<sup>\*3</sup>と、positive selection<sup>\*4</sup>になる。ただし集団構造の変化(集団増・減、集団分配)によっても偏りが観察される。

さまざまな集団においてAGT全体で中立性を検討したところ(図1)、正の値を得たものの有意とまではいえず、中立性を否定することはできなかった。高血圧と関連する多型は-6Aであり、遺伝子内多型のすべてが関連するわけではない。そうすると高血圧と関連する多型と関連しない多型は自然選択において異なる挙動を示す可能性がある。

AGT内を10カ所の多型ごとにスライドさせながら中立性を検定した結果、-6A/Gを含む領域では有意な正の値を得た。これはヨーロッパ集団、アジア集団で顕著で、アフリカ集団では強い有意差を得るには至っていない。すなわち、ヨーロッパ、アジア集団では自然選択によりAGT多型頻度に違いがでてきた可能性がある。

### Selective sweep

#### ——有利な突然変異の集団における固定

AGT-6Gは高血圧に対する抵抗性の多型であり、派生型であることが示された。AGTの20カ所の多型を用いたハプロタイプ解析において、日本人の方がユタ州白人より多様性が高いことを検出しており、これは-6Gをもつハプロタイプの多様性の低さに由来している(図2)。すなわちハプロタイプの多様度は日本人で0.872、ユタ州白人では0.684であった。後者においてもっとも頻度の高いハプロタイプ(HG1)は-6Gをもち、頻度は54%であった。

一方、日本人のHG1頻度は11.3%であり、もっとも頻度の高いハプロタイプは-6Aを有するもので26.6%であった。-6Gをホモ接合体で有する個体では、 $\pi=2.1 \times 10^{-4}$ 、 $\theta_w=5.45 \times 10^{-4}$ と、前述のアフリカ、アジア、ヨーロッパ集団の値と比較するとかなり低い。-6Gアレルに対してselective sweep<sup>\*5</sup>が働いた可能性が示唆され、-6Gを含む染色体では多様性が

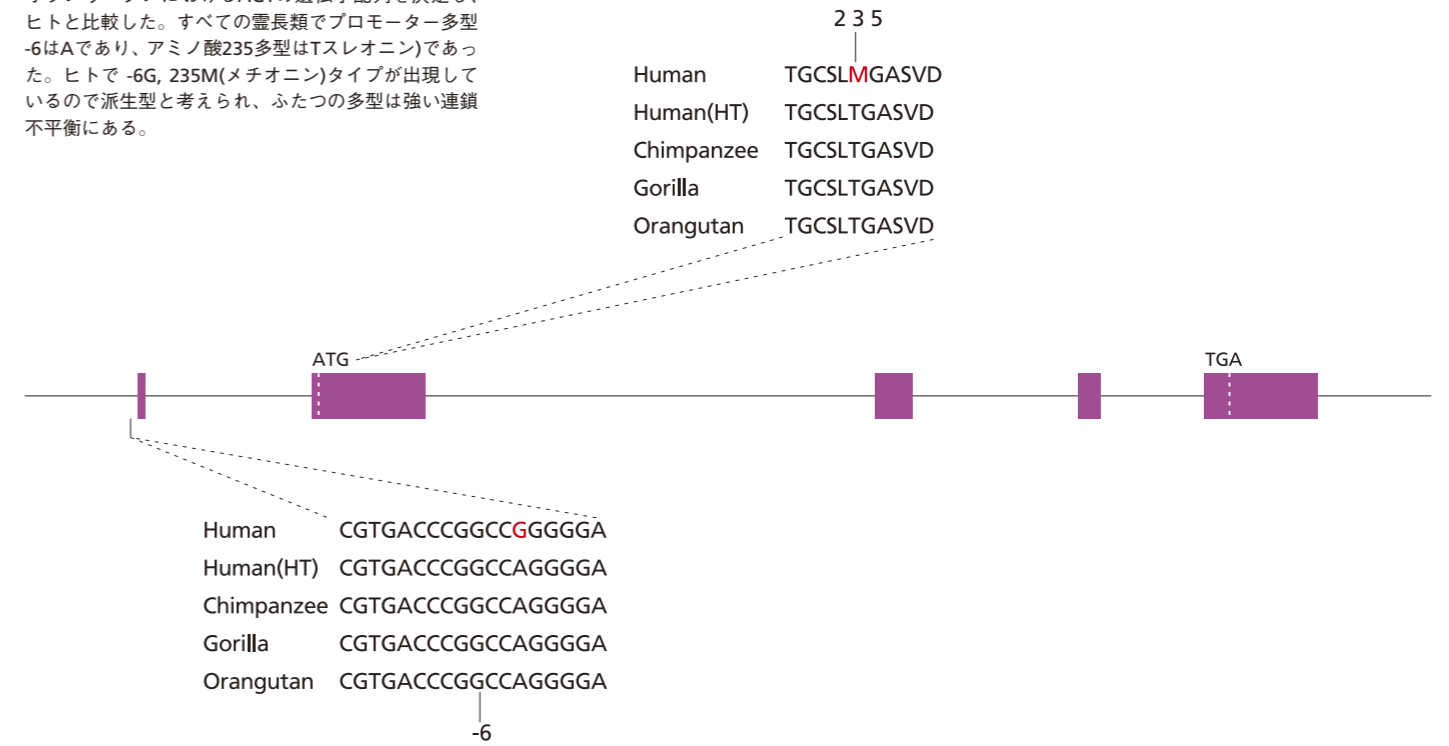
低くなっている。

寒冷地に移住したヨーロッパ系の祖先にとって、-6Gをもつことは生存に有利だったため、連鎖する周辺領域を巻き込んで単型になったのであろう。先述のように、高血圧そのものは生殖や繁殖とあまり関係がないので選択圧となるとは考えにくく、妊娠時高血圧からおこる妊娠中毒が選択圧となった可能性がある。

### 最後に

このように高血圧関連遺伝子として統計遺伝学的に同定されたAGTであるが、遺伝子多型を検索すると多くの多型が同定された。当初、ハプロタイプ解析において日本人がユタ州白人より多様性に富んでいたという知見は予想外と感じたのである。そこから集団遺伝学的解析を開始したところ、高血圧に関与する多型(-6A/G)付近で自然選択が関与していることなどが明らかになり、病気の原因遺伝子は自然選択を受けているとい

図3 霊長類におけるAGTプロモーター多型-6とアミノ酸多型235の遺伝子タイプ。チンパンジー、ゴリラ、オランウータンにおけるAGTの遺伝子配列を決定し、ヒトと比較した。すべての霊長類でプロモーター多型-6はAであり、アミノ酸235多型はTスレオニンであった。ヒトで-6G, 235M(メチオニン)タイプが出現しているのが派生型と考えられ、ふたつの多型は強い連鎖不平衡にある。



う作業仮説を裏付ける結果となった。逆説的にはAGTが高血圧関連遺伝子であることを確認することにもなった。

ニールの節約仮説は、文明の進歩により都合が悪くなった遺伝子がcommon disease<sup>\*6</sup>の原因である、というものである。高血圧とAGTとの関係はまさに節約仮説に合致しており、人類が塩分を摂取するようになり、祖先型であるAGT-6Aが不都合となって高血圧をひきおこしたといえるだろう。本稿で示したように、AGTの集団遺伝学的解析からも自然選択を受けてAGT遺伝子がかたどられてきたことを示すことができた。

病気について考察するにあたっては、原因究明の点から遺伝要因の同定が必要だが、なぜその病気が存在するのかという進化医学的な考え方も念頭に置きながら取り組む必要があると考える。中立仮説と自然選択は一見相容れないところがあるかもしれない。しかし、環境の急激な変化が起こりうることを考えると、適者生存の考えと運のよいものが生き残る

(強運者生存)という考えは、かなり重複するところがあるのではないだろうか。

\*1 ハプロタイプ (Haplotype)  
生物がもっている単一の染色体上の遺伝的な構成。ヒトのような二倍体生物の場合は各遺伝子座位にある対立遺伝子のいずれか一方の組合せをいう。

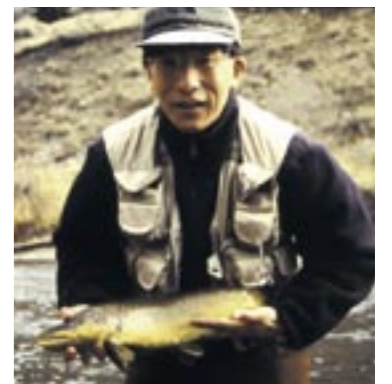
\*2 segregating site  
多型サイト：他のハプロタイプとは異なることを示すDNA変異のある位置。

\*3 balancing selection  
平衡選択：同じ遺伝子を持つ個体(ホモ)よりも、違う遺伝子を持つ個体(ヘテロ)の方が生存に有利であることによって選択される過程。

\*4 positive selection  
正の選択：ある性質を示す細胞や個体が積極的に選択される過程。

\*5 selective sweep  
生存に有利な突然変異が集団全体に広がること。そのことにより、すべての個体は同じ突然変異を持つことになる。

\*6 common disease  
臨床的に数が多く、その成因に遺伝素因と環境因子が複雑に関わり合っている疾患。



井ノ上逸朗 (いのうえいつろう)  
元来、生化学を専門としており、酵素の精製などをおこなっていた。ところが米国ユタ大学に留学し遺伝学に出会い、遺伝学に魅せられ、遺伝学が医学の困難な問題を解決する強力な手段であることを学んだ。そして、病気の研究を通じ、集団遺伝学的な解析が病気の原因を深く追求するのに重要であると理解するようになった。