OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Association of Variants in Critical Core Promoter Element of Angiotensinogen Gene With Increased Risk of Essential Hypertension in Japanese
Author(s)	佐藤, 憲幸
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41261
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

氏名	佐藤憲幸（さとうのりゆき）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 14212 号
学位授与年月日	平成10年12月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Association of Variants in Critical Core Promoter Element of Angiotensinogen Gene With Increased Risk of Essential Hypertension in Japanese （アンジオテンシノーゲン遺伝子の重要なコアプロモーターエレメントの遺伝子多型と日本人の本態性高血圧リスク増加との関連）
論文審査委員	（主査） 教授 荻原 俊男 （副査） 教授 金田 安史　教授 松澤 佑次

論文内容の要旨

【目的】

多因子遺伝性疾患である本態性高血圧症の遺伝危険因子の一つとして，アシジオテンシノーゲン遺伝子があげられるが，そのなかでもM235T多型のTT型が高血圧の人で頻度が高く，また血中のアシジオテンシノーゲン濃度も高いことが報告されている。しかし，このTT/M235T多型と血中のアシジオテンシノーゲン濃度の関係は明確に説明出来ていない。最近，転写調節領域にアンジオテンシノーゲンコアプロモーターエレメント1（AGCE1，−25〜−1）が同定され，AGCE1内の配列（−20〜−18）がATC，CTCのタイプはATTタイプの2.5倍の転写活性を示すことが報告された。今回我々は，AGCE1内の遺伝子変異が本態性高血圧発症と直接関連するかどうかを日本人で検討した。

【方法】

当科を受診し，一親等以内に高血圧患者を有する本態性高血圧症と確定診断された患者群（n＝185）と，性別，年齢を一致させた正常血圧コントロール群（n＝194）を対象とし，インフォームドコンセントを得た上で，末梢血白血球よりDNAを抽出した。AGCE1近傍領域をPCR法で増幅後，AGCE1内のハプロタイプ（−20〜−18）をHaeIII，Mnl I，SfaN Iの三つの制限酵素の切断パターンの組み合わせによるRFLPs法により直接決定した。また，M235T多型の決定は，Russらの方法に準じて行った。両群間における遺伝子型頻度の比較は，χ^2検定により行い，遺伝子多型と高血圧発症の関連を検討した。共変量（性別，年齢，BMI，空腹時血糖，中性脂肪，C-18T多型）の定量効果は，多変量解析により行った。遺伝子多型間の連鎖不平衡はHillらの方法で評価した。

【結果】

患者群では正常血圧コントロール群に比しBMI，空腹時血糖，中性脂肪が有意に高値を示したが，コレステロール，HDLコレステロール，グリコヘモグロビンA1cのような他の危険因子には有為差は認められなかった。患者群と正常血圧コントロール群間のAGCE1内のハプロタイプの分布には有意差を認めたが（χ^2＝9.51，P＜0.05），興味深いこ

とに，−20位のAからCの一塩基置換（A-20C）と−18位のCからTの一塩基置換（C-18T）の間には有意な連鎖不平衡は認められなかった。T/C-18Tアリル頻度は非常に低く，本研究ではTTホモザイゴートは認められなかった。CC/C-18T遺伝子型の頻度は，患者群で有意に高値を示し（$\chi^2=7.54$，$P<0.005$），本態性高血圧におけるCC/C-18TのCT/C-18Tに対するオッズ比は4.2（95% CI：1.4-12.8）であった。多変量解析を行った結果，BMI，空腹時血糖，C-18T多型は高血圧の発症に有意な関連を示したが，性別，年齢，中性脂肪には有意な関連は認められなかった。それに対して，A-20C遺伝子型の分布は，患者群と正常血圧コントロール群でほとんど同一であった。一方，M235T多型は本態性高血圧と有意な関連を示し（$\chi^2=6.37$，$P<0.05$），TT/M235TのnonTT/M235Tに対するオッズ比は1.8（95% CI：1.1-2.7）であった。アンジオテンシノーゲン遺伝子多型のハプロタイプ分析によると，M235TとA-20Cの間には，強い連鎖不平衡が認められたが（$D'=0.91$，$P<0.0001$），M235TとC-18Tとの間では有意ではあるがその程度は弱かった（$D'=0.49$，$P<0.001$）。

【総括】

1）CC/C-18Tは，高血圧の発症に関与することが示唆された。

2）A-20C多型と高血圧の発症と間に有意な関連は認められなかった。

3）M235TとA-20Cの間には，強い連鎖不平衡が認められたが（$D'=0.91$），M235TとC-18Tとの間では有意ではあるが弱かった（$D'=0.49$）。

4）これらの結果より，C-18Tは，これまで報告のあったのM235Tとは異なる新たな高血圧発症の遺伝危険因子と考えられ，AGCE1領域におけるATC，CTCタイプの頻度が高血圧患者に多いことは，本遺伝子変異が血中アンジオテンシノーゲン濃度を介して，高血圧の成因に関与することを示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

・高血圧の疾患感受性遺伝子として，アンジオテンシノーゲン（AGT：angiotensinogen）遺伝子のM235T多型が広く知られているが，本多型のみではAGT蛋白の機能や構造に大きな変化を来さないことから，他の機能性変異との関連の解析が待たれていた。

本研究は，最近in vitroの研究で明らかにされたAGT遺伝子のコアプロモーター領域に存在する多型の意義を，本態性高血圧症患者を用いた症例・対照研究を用いて検討したもので，C-18T多型がM235Tよりも強力な独立した新しい高血圧疾患感受性遺伝子である（オッズ比は4.1倍に達する）ことを明らかにしたものである。3つの制限酵素断片長多型を組み合わせることにより，コアプロモーター領域の2つの多型をハプロタイプとして1度に同定可能とした方法の確立は，本研究の独創性を示すものであり，連鎖不平衡と多変量解析により詳細に検討行った各AGT遺伝子多型の高血圧発症への影響の定量的評価，および遺伝子多型間の関連の検討は，日本人本態性高血圧症の遺伝的リスクを評価するための重要な知見と考えられる。

以上のことから，本論文は本態性高血圧症の病態解明に重要な示唆を与える緻密かつ独創的なものであり，学位の授与に値するものと考えられる。