Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | A common mutation of low-density lipoprotein receptor gene is associated with essential hypertension among Japanese |
| Author(s) | 付, 欲曉 |
| Citation | 大阪大学, 2002, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/43743 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【40】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 付　欲　暁（ふ　よく　ぎょう） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　16837　号 |
| 学位授与年月日 | 平成14年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科生体制御医学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | A common mutation of low-density lipoprotein receptor gene is associated with essential hypertension among Japanese<br>（LDLR遺伝子のC1773T多型と本態性高血圧疾患感受性の関連の検討） |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教　授　荻原　俊男<br>（副査）<br>教　授　網野　信行　　教　授　金田　安史 |

## 論文内容の要旨

### 【背景と目的】

本態性高血圧は、遺伝因子や環境因子が複雑に絡みあった多因子疾患と考えられており、両因子が密接に関連し血圧上昇を導く。最近の分子生物学の進歩は高血圧の候補遺伝子の研究をあと押ししており、生物学的に、生理学的に血圧調整機序に関与すると考えられる候補遺伝子が挙げられている。これまでに多数の候補遺伝子がヒトやモデル動物で検討されてきたが、統一した見解を得るに至っていない。わずかにアンジオテンシンノーゲン、リポ蛋白リパーゼ、$\alpha$-アデュシン遺伝子多型のみがラットとヒトで共通した高血圧の遺伝的リスクとして報告されているが、高血圧の疾患感受性にどの程度影響を及ぼしているかについては、いまだ議論の闘を出ない。リポ蛋白代謝において重要な役割を担っているLDLR（low density lipoprotein receptor）は、これまで脂質代謝異常の側面のみがクローズアップされてきた。しかし、雄性ノックアウトマウスにおいて高血圧が認められたとする報告は、LDLRが脂質代謝のみならず血圧調節機構に直接影響を及ぼす可能性を示唆するものである。最近はBorightらによって白人ではC1773T多型のT1773アリルが血中LDL濃度を有意に上昇にすることが報告された。本態性高血圧症では、高率に脂質代謝や糖代謝の異常を合併することから、シンドロームXや死の四重奏などの概念も提唱されているが、実際にモデルラットにおいても、高血圧候補遺伝子座位において脂質・糖代謝異常や脳梗塞などを高率に合併することが示されている。本研究ではLDLRのC1773T遺伝子多型と日本人本態性高血圧との関連について検討した。

### 【方法】

大阪大学医学部付属病院の外来通院患者より、2親等以内に高血圧の家族歴を有し、二次性高血圧を除外した高血圧患者を300症例、正常血圧群は、高血圧家族歴を有しない年齢、性別のマッチングをおこなった310例を対象として用いた。対象者全員より遺伝子解析のインフォームドコンセントを得た上で、LDL受容体のC1773T遺伝子多型をPCR-RFLP方法にて決定した。統計学的解析は、StatView 4.5J、JMP 3.1.2を用いて行った。高血圧群と正常血圧群間の多型頻度の有意差は$\chi^2$検定にて検討、C1773T遺伝子多型と各臨床データとの相関は、一元配置分散分析にて検討した。また、性別、年齢、BMI、空腹時血糖値、中性脂肪値、高脂血症治療の有無などの交絡因子も含めて多変量解析をおこなった。

### 【結果】

1）C1773T遺伝子多型は正常血圧者における多型頻度の分布には、日本人と白人間に有意差（$\chi^2$=334.2、

$p<0.0001$）を認めた。

2）C1773アリルは、正常血圧群で83.1%、高血圧群で89.3%と有意に高血圧群で多くみとめられ、単独でも有意な高血圧リスクとしての作用が認められた（$\chi^2=9.1$、$p<0.005$）。

3）T1773アリルは多変量解析においても、血中LDL値上昇に対する影響は他の交絡因子補正後においても残存し（$p=0.026$）、弱いながらも有意な独立危険因子と考えられた。

【総括】

本態性高血圧という病態を、動脈硬化、内皮機能障害、糖脂質代謝異常などの複数因子よりアプローチするならばLDL受容体遺伝子も有力な候補と考えられる。一般集団でも認められるLDLR/C1773T多型と本態性高血圧、血中脂質濃度との関連を検討したケース・コントロール研究の結果、C1773アリルは高血圧リスクを高め、T1773アリルは血中LDL値上昇の危険因子の一つであることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本態性高血圧症は非常に頻度の高い疾患であり、日常臨床患者の30%以上は高血圧患者であるとされる。降圧薬治療の発展により心血管系合併症による死亡率は減少してきているが、すでにその減少率も頭打ちとなってきている。この現状を改善するには、高血圧の成因を明らかにするための遺伝学的アプローチが非常に重要と考えられる。羅患同胞対法やケース・コントロール研究により複数の候補遺伝子が報告されてきたが、高血圧の疾患感受性を高める数例の候補遺伝子を除いて、大部分の候補遺伝子は血圧との関連を認めていない。その理由の一つとして、多因子遺伝性疾患の場合、間接的に血圧に影響を及ぼす遺伝因子の影響を加味しなければ、全体像としての高血圧の病態を再構築できないことが考えられる。脂質・糖代謝・動脈硬化などに関与する遺伝因子も高血圧の候補遺伝子として捉えると、LDLR（low density lipoprotein receptor）遺伝子を候補遺伝子の一つとして考えられる。本研究は、このLDLRのcommon mutationであるC1773T遺伝子多型と高血圧との関連性を明らかにするため、610人の日本人を用いてケース・コントロール研究を実施したものである。対象は大阪大学医学部付属病院の外来通院患者より、家族歴を有し、二次性高血圧を除外した高血圧患者を300症例、正常血圧群は、高血圧家族歴を有しない年齢、性別のマッチングをおこなった310例であった。LDLRのC1773T遺伝子多型をPCR-RFLPにて決定した結果、正常血圧者におけるC1773T遺伝子多型頻度の分布には、日本人と白人間に有意差が認められている。C1773アリルは有意に高血圧群で高頻度であり、高血圧リスクとして有意にはたらくことが示された。また、白人集団と同様、T1773アリルは、弱いながらも有意な血中LDL値上昇に関する独立危険因子との知見も示されている。

本研究はLDLRのC1773T遺伝子多型が日本人の本態性高血圧の独立した危険因子であることを直接的に証明したものであり、今後、本態性高血圧症の病理・病態解明のための基礎的、臨床的研究に大きく貢献するものであり、学位の授与に相当するものと考える。