

Title	Association of mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama Study
Author(s)	福田, 雅行
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43777">https://hdl.handle.net/11094/43777</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	ふく だ まさ ゆき 福 田 雅 行
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 8 3 8 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 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	<i>Association of mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama Study</i> (ヒトキマーゼ遺伝子多型と高血圧および HDL コレステロールとの関連の検討：大迫研究)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男  (副査) 教授 松澤 佑次 教授 網野 信行

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背景と目的】

本態性高血圧は、全高血圧患者の90%以上を占める原因不明の多因子疾患である。一方、脂質代謝異常も高血圧とともに循環器疾患の危険因子と考えられるが、その機序については明らかでないものが多い。ヒトゲノムドラフトシーケンスの解読がほぼ終了した現在、遺伝的要因の疾患発症への影響について解析が進みつつある。本態性高血圧症のように、一個の遺伝的要因の疾患発症に及ぼす相対危険度が低い生活習慣病の遺伝子解析では、候補遺伝子アプローチによる疾患関連研究が高い検定力を有するとされており、レニン・アンジオテンシン系遺伝子などが候補遺伝子として検討されてきた。レニン・アンジオテンシン系の中で、血管収縮や組織リモデリングに直接はたらくアンジオテンシン II (A II) の産生には、2つの酵素、キマーゼとアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が知られる。この中で、ACE 遺伝子はラットゲノムスクリーニングにおける高血圧候補遺伝子座位にマッピングされているほか、ヒトにおいても高血圧や心筋梗塞との関連が示されている。しかし、もう一つのヒトにおける A II 産生酵素であるキマーゼ遺伝子の循環器疾患における役割は明らかにされていない。本研究では、高血圧および循環器疾患リスクとされる各種表現型との関連を調べるために、一般集団を用いて疾患関連研究を施行し、キマーゼ遺伝子多型の臨床的意義を検討した。

#### 【方法】

大迫研究は、1987年より岩手県大迫町（盛岡市の南東20km、仙台市の北100kmに位置する農村）で実施されている長期追跡コホート研究である。家庭血圧や24時間自由行動下血圧を用いた循環器疾患の疫学研究であり、各種高血圧臓器障害の予知に対する家庭血圧の有効性が報告され WHO の指針作成にも役立てられたことで知られている。この大迫研究において、40歳以上で、遺伝子解析に関するインフォームド・コンセントが得られ、代表性の確認された1,046人の対象者を用いて、東北大学倫理委員会により承認された研究計画書に従い検討を行った。血圧測定は、検診時の随時血圧測定に加えて、家庭血圧の測定も実施した。随時血圧については住民検診時に全自動血圧計にて測定された検診時血圧値をデータとして用いた。家庭血圧は、起床より1時間以内に座位にて1回、4週間測定しその全測定値の平均値を分析データとした。また同時に、検診時の空腹時血液検体を用いて血清脂質を測定した。キマーゼ遺伝子の G3255A 多型は、TaqMan PCR 法により決定した。統計学的な関連の検討は、JMP Ver. 4 (SAS

Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.) を用いて行った。高血圧の有無との関連は分割表分析による  $\chi^2$  検定、血圧値や各種臨床検査値とキマーゼ遺伝子多型の関連 ANOVA (analysis of variance) により有意差検定を実施した。

#### 【成績】

本対象集団 (n=1,046) において、TaqMan PCR 法により決定されたヒトキマーゼ *G3255A* 多型別の対象者数は、*GG* 型が664例、*GA* 型が315例、*AA* 型が47例であり、遺伝子型頻度分布は、Hardy-Weinberg の法則に従っていた。遺伝子多型と高血圧との関連においては、家庭血圧値、随時血圧値とも *G3255A* 多型と有意な相関を認めず、高血圧の有無 (血圧高値または長期降圧剤服用) とも関連を示さなかった。一方で、遺伝子多型と脂質代謝との関連において、*A* アリル保有者 (*GA+AA*) は *GG* 型保有者より HDL コレステロール値が1.82mg/dl 有意 ( $p<0.04$ ) に高値であった。各種因子 (年齢、性別、BMI、喫煙および飲酒習慣) 補正後も、HDL コレステロール値に対する *A* アリルの影響は有意 ( $p<0.03$ ) であった。

#### 【総括】

キマーゼは局所 *A* II 産生酵素として重要な役割を担っていると考えられるが、本遺伝子多型と血圧の直接的な関連は認められなかった。一方、高血圧合併症に影響を与えるとされる脂質代謝との関連においては、HDL コレステロールと有意な相関を示した。キマーゼは肥満細胞に由来するセリンプロテアーゼであり、レニン・アンジオテンシン系以外にも炎症や脂質代謝などへの多様な生物活性が報告されている。その直接作用として、HDL コレステロールのアポ A1リポ蛋白を介したコレステロール逆転送系の阻害が報告され注目されている。本研究の結果は、これを支持するものであり、脂質代謝を介して高血圧合併症の進展に関与する可能性が示唆された。本遺伝子多型は脂質代謝を介して、高血圧合併症の進展に関与する新たな遺伝的リスクとして注目に値すると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、代表的なアンジオテンシン II 産生酵素の一つであるキマーゼの遺伝子多型について、大規模な疫学研究 (大迫研究) の参加者検体を用いて検討を行ったものである。これまでに、もう一つの代表的なアンジオテンシン II 産生酵素として知られるアンジオテンシン変換酵素遺伝子に関しては、虚血性心疾患や高血圧との関連が報告されているが、キマーゼ遺伝子多型と高血圧に関する詳細な検討は本研究が初めてである。遺伝子多型の同定には、TaqMan PCR 法という新しい手法が工夫されて導入されており、対象者の表現型に関する情報も細かく把握されている。遺伝子解析のための倫理面での配慮もなされ、統計学的解析も正しく行われている。解析結果は血圧への関与を否定するものとなったが、HDL コレステロール値と有意な相関が示されたことから、HDL 逆輸送系にキマーゼ遺伝子多型が影響を及ぼす可能性について十分な考察がなされている。本研究の結果は、アンジオテンシン II 産生以外にキマーゼが脂質代謝や動脈硬化に関与することを示唆するものであり、生活習慣病におけるキマーゼの役割を考える上で、重要な知見であると思われる。

以上のことから、本論文は循環器疾患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。