



Title	Leptin Gene Polymorphism Is Associated with Hypertension Independent of Obesity
Author(s)	新谷, 眞紀
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44455
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	新谷真紀
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17279 号
学位授与年月日	平成14年9月17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	Leptin Gene Polymorphism Is Associated with Hypertension Independent of Obesity (レプチン遺伝子多型は肥満とは独立して高血圧に関与する)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 宮崎 純一 教授 網野 信行

論文内容の要旨

〔目的〕

高血圧の発症および進展には、遺伝因子の関与が強く示唆されているが、明らかな遺伝子異常の同定された高血圧は稀であり、大部分の原因遺伝子が依然として不明である。レプチンは主として脂肪細胞より分泌され、摂食調節及びエネルギー代謝の制御を中心とする様々な生理活性を有している。肥満・インスリン抵抗性が高血圧と密接に関連していること、レプチンの血圧への直接的な関与が指摘されていること、本態性高血圧患者においてレプチンが高値を示すこと、さらに、レプチン過剰産生の *transgenic mice* が高血圧をきたすことなどからレプチン遺伝子は高血圧の重要な候補遺伝子と考えられる。そこで本研究ではレプチン遺伝子多型と、高血圧、肥満、インスリン抵抗性との関連について検討した。

〔方法〕

205名の本態性高血圧患者と117名の健常対照者を対象とした。遺伝子多型として、以前の研究で同定したレプチン遺伝子の3'flanking regionにある4塩基の繰り返し配列(マイクロサテライト)を用いた。末梢血白血球より調整したDNAを用いてPCR法によりマイクロサテライトを含む約200bpの領域を増幅し、電気泳動により遺伝子型を決定した。耐糖能・インスリン抵抗性との関連を検討する目的で、無作為に抽出した高血圧患者を対象に75g糖負荷試験及び高インスリン正常血糖クランプ法を施行した。さらに、107名の高血圧患者について血中レプチン値を測定し、遺伝子型との関連を検討した。

〔成績〕

レプチン遺伝子多型の対立遺伝子は、短いアレル(class I)と長いアレル(class II)の2群に大きく分かれた。レプチン遺伝子多型を遺伝子型によりclass I/class I、class I/class II、class II/class IIの3群に分けて解析したところ、高血圧患者においてclass I/class I遺伝子型の頻度が13.5%と、対照者の3.4%に比し有意に高頻度であった($p=0.0027$)。次に、レプチン遺伝子多型が肥満を介して高血圧に関与している可能性を検討する目的で、高血圧患者と健常対照者それぞれにおいてレプチン遺伝子多型とBMIの関連を検討したが、高血圧患者と健常対照者のいずれにおいても遺伝子型class I/class I、class I/class II、class II/class IIの3群間でBMIに有意差を認めなかった。

レプチン遺伝子多型がインスリン抵抗性、高インスリン血症を介して高血圧に関与している可能性を検討する目的で高血圧患者において遺伝子型と耐糖能及びインスリン抵抗性の関連を検討した。75 g 糖負荷試験では、class I/class I 遺伝子型の群でそれ以外の遺伝子型に比し、血糖値には有意差を認めなかったが、負荷後 120 分のインスリン値は高値の傾向であった。高インスリン正常血糖クランプ法における M 値は、class I/class I 遺伝子型の群で、それ以外の遺伝子型に比し低値の傾向ではあったが、有意差は認めなかった。血中レプチン値は、レプチン遺伝子型の異なる 3 群間で有意差を認めなかった。

〔総括〕

今回、レプチン遺伝子多型と高血圧との間に有意の関連を認めたが、肥満、インスリン抵抗性、さらには血中レプチン値とは有意の関連を認めなかった。以上の結果より、レプチン遺伝子多型が肥満とは独立して、高血圧疾患感受性に関与している可能性が示唆された。今後、レプチン遺伝子多型と高血圧の関連、メカニズムを解明することにより、高血圧の新たな予防法・治療法の構築につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

高血圧症は、生活習慣病の中で、動脈硬化疾患を引き起こす最大の危険因子であるが、数多くの環境因子と遺伝因子の相互作用によりもたらされる。高血圧の発症および進展には、遺伝因子の関与が強く示唆されているが、明らかな遺伝子異常の同定された高血圧は稀であり、大部分の原因遺伝子が依然として不明である。レプチンは主として脂肪細胞より分泌され、摂食調節及びエネルギー代謝の制御を中心とする様々な生理活性を有している。肥満・インスリン抵抗性が高血圧と密接に関連していること、レプチンの血圧への直接的な関与が指摘されていること、本態性高血圧患者においてレプチンが高値を示すこと、さらに、レプチン過剰産生の transgenic mice が高血圧をきたすことなどからレプチン遺伝子は高血圧の重要な候補遺伝子と考えられる。

本研究は、以前同定したレプチン遺伝子のマイクロサテライトを用いて、レプチン遺伝子多型と、高血圧、肥満、インスリン抵抗性との関連について検討したものである。高血圧患者では、レプチン遺伝子型 class I の頻度が 31.0% と健常対照者の 23.9% に比し、有意に高頻度であった。また、高血圧患者の class I/I の遺伝子頻度に関しても 16.6% と、健常対照者の 3.4% に比し、有意に高頻度であった。今回の結果では、レプチン遺伝子型と高血圧との間に有意の関連を認めたが、肥満、インスリン抵抗性、さらには血中レプチン値とは有意の関連を認めなかった。以上より、レプチン遺伝子多型が肥満、インスリン抵抗性とは独立して、高血圧疾患感受性に関与している可能性が示唆された。

レプチン遺伝子は、交感神経活性を介する高血圧への直接的な関与が指摘されていることより、これらの遺伝子を高血圧の原因遺伝子として、高血圧との関連について遺伝学的解析を行うことは、血圧制御の破綻のメカニズムを解明していくために有用である。

今後、レプチン遺伝子多型と高血圧の関連、メカニズムを解明することにより、高血圧の新たな予防法・治療法の構築につながる可能性がある。

以上より、本研究は、学位の授与に十分値すると考えられる。