The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	T+３１C Poｌｙmorphism of Angiotensinogen Gene and Essential Hypertension
Author(s)	石川, 一彦
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44556
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【132】

氏　　名	石川一彦（いしかわかずひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　17967　号
学位授与年月日	平成15年3月25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	*T+31C* Polymorphism of Angiotensinogen Gene and Essential Hypertension （アンジオテンシノーゲン遺伝子T+31C多型と本態性高血圧症）
論文審査委員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　戸田　達史　　教　授　網野　信行

論文内容の要旨

［目的］

高血圧症は生活習慣の他に、いくつかの遺伝的要素が影響すると言われている。レニン、アンジオテンシン系は血圧調節の重要な機構であり、高血圧症の候補遺伝子として多くの研究が行われてきた。その中で1992年に初めてアンジオテンシノーゲン遺伝子（AGT）のM235T多型が本態性高血圧症及び血中AGT濃度と相関していることが発表された。またその後プロモーター領域に存在するG-6A多型がM235T多型と完全連鎖不平衡にあり、この多型による発現の違いが高血圧につながるという報告もされた。しかし依然としてAGT遺伝子と本態性高血圧症との関係は多くの研究がなされたのにも関わらず、結論に至らず、対照の選び方や数における問題点が提起されている。今回我々はその問題を解消するために大規模一般集団を用いてTaqMan法によりAGTと高血圧症の関係を調べた。

［方法ならびに成績］

この研究はインフォームドコンセントを得られた大阪府吹田市の一般住民（4013人）を対照に行われた。高血圧を血圧140/90 mmHg以上もしくは降圧剤服用者と定義し、両親もしくは同胞に高血圧者を有する者を高血圧家族歴ありとした。遺伝子多型はM235T多型、G-6A多型と完全連鎖不平衡にあるT+31C多型をTaqMan法によりタイピングし、統計解析はStatView4.5JとJMP3.1.5の2つのコンピューターソフトを使用した。TaqMan法は遺伝子多型に特異的な蛍光プローブを用いてPCRを行い、蛍光量をコンピューターで判定する方法であり、大量のサンプルを短時間で処理することが可能である。

結果として、高血圧者は正常血圧者に比べ、血圧の他に年齢、性別、BMI、高血圧家族歴、喫煙、血中コレステロール値、血中中性脂肪値、血中HDLコレステロール値、血中クレアチニン値、空腹時血糖値において有意差を認めた。AGT T+31C多型の頻度は高血圧群、正常血圧群間で有意差を認めず、年齢、性別、BMI、高血圧家族歴、喫煙、血中コレステロール値、血中中性脂肪値、血中HDLコレステロール値、血中クレアチニン値、空腹時血糖値を補正した上でも結果は変わらなかった。ところがCアリルを有する者は有意に高血圧家族歴を有する割合が高く（$p<0.05$、相対危険度1.2）、この結果は年齢、性別、BMI及び高血圧の有無で補正した上でも有意な差が認められた。次に家族歴の内容について検討したところ、父親もしくは同胞に高血圧を有する者で遺伝子多型の頻度において有意差を認め、母親に高血圧を有する者に関しては差が無かった。

［総括］

今まで様々な報告で結論が一致しなかったAGT遺伝子と本態性高血圧症との関係を4013人という大規模一般集団において調査した。これは対照人数が少ない事による統計的な誤りを減らすという点において有用である。また多数の検体を調べるために、時間、コスト面で優れていると考えられるTaqMan法を用いた。結果は高血圧の有無とは関連せず、高血圧家族歴を持つ者、特に父親もしくは同胞に高血圧者がいる者にCアリルの頻度が高かった。高血圧症は一般に年齢を経るに従って発症頻度が増すために、ある時点で正常血圧群であっても将来高血圧群に移行する可能性がある。そういう意味では、家族歴と相関する事から、AGT遺伝子が男性における高血圧症に、関与している事が考えられた。また今回T+31C多型をM235T多型やG-6A多型のマーカーとして用いたが、この多型によっていくつかの転写因子（Evi-1、Elf-1、Poly、HSF）の結合度が変化する事からこの多型自体が直接機能変化を来たすのかもしれない。

論文審査の結果の要旨

本態性高血圧症の原因遺伝子としてレニン、アンジオテンシン系の主要構成因子であるアンジオテンシノーゲン遺伝子（AGT）が注目されてきた。M235T多型が血中アンジオテンシノーゲン濃度と相関することから高血圧との関連が報告され、その後プロモーター領域にありM235T多型と連鎖不平衡にあるG-6A多型が機能変化の原因とされた。しかしその後の追試では必ずしも結論が一定していない。本研究では約4000人の大規模一般集団を用いて遺伝子変異と高血圧の関係を検討した。

大規模サンプルを処理するため遺伝子多型に特異的な蛍光プローブを用いたTaqMan-PCR法を用い、M235T及びG-6Aと連鎖不平衡にあるT+31C多型をタイピングした。結果、AGT T+31C多型の頻度は高血圧群、正常血圧群間で有意差を認めなかったが、Cアリルを有する者は有意に高血圧家族歴を有する割合が高く（$p<0.05$、相対危険度1.2）、年齢、性別、BMI及び高血圧の有無で補正した上でも有意な差が認められた。また家族歴と多型との関係は父親もしくは同胞に高血圧を有する者において有意であった。本研究はランダム抽出された多数例の住民検診者を対象としたためこれまでのケースコントロール研究において指摘された人数及び対照の選定での問題点を減ずる事ができた。また多数検体を正確に短時間で安価に処理可能なTaqMan-PCR法によるAGT遺伝子の解析に成功した。AGT遺伝子が発症年齢が高い高血圧という疾患において、家族歴が重要である事、AGT遺伝子が男性における高血圧発症に関与している可能性などを示した。本研究は本態性高血圧の遺伝子解析において重要な結果を見い出しており、学位の授与に値すると考えられる。