

Title	Association between Hepatocyte Growth Factor Gene Polymorphism and Essential Hypertension
Author(s)	元根, 正晴
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45236">https://hdl.handle.net/11094/45236</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	もとねまさ はる 元 根 正 晴
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 8 4 6 7 号
学位授与年月日	平成 16 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	Association between Hepatocyte Growth Factor Gene Polymorphism and Essential Hypertension (肝細胞増殖因子遺伝子多型と本態性高血圧との関連)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 金田 安史 教授 中村 敏一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

HGF (肝細胞増殖因子) は、内皮特異的成長因子であり、血管内皮維持に関与する。血清 HGF 濃度は高血圧罹患率や高血圧重症度と正相関を示す。これは高血圧に起因する血管内皮障害による局所 HGF 産生低下に対する遠隔臓器からの代償性 HGF 産生増加として説明されている。局所 HGF 産生は、血管内皮障害を反映するだけでなく、Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、Angiotensin- II、Fibroblast Growth Factor-2 (TGF-2) などの種々のサイトカインで制御される。また逆に HGF は、Endothelin-1 (ET-1) 分泌を抑制したり、Endothelial Nitric Oxide Synthase (e-NOS) 分泌を促進することにより血管弛緩を起こし降圧に働く可能性がある。本研究では、HGF 遺伝子多型と高血圧との関連を比較対照試験で調べた。

#### 〔方 法〕

日本人の遺伝子多型を記載したデータベース JSNPs から、連鎖不平衡とアリル頻度を考慮して、HGF 遺伝子インtron 13 の C/A 置換多型を解析対象とした。

被験者 (n=654) は大阪大学附属病院への外来患者のうち書面で研究参加に応諾した人である。高血圧群 (n=278) は血圧 $\geq 140/90$  mmHg あるいは降圧薬長期投与を受けている人のうち、二次性高血圧を除外したものである。正常血圧群 (n=376) は降圧薬未投与条件下に血圧 $< 140/90$  mmHg である人である。被験者の Body Mass Index (BMI) の平均値は約 22.5 であり、そのため BMI $\geq 22.5$  を肥満者、BMI $< 22.5$  を非肥満者と定義した。

被験者末梢血の Buffy coat から DNA を抽出し、MGB プローブを用いた TaqMan PCR 法で遺伝子型決定を行った。

#### 〔成 績〕

全被験者の遺伝子型分布は、CC (83%)、CA (16%)、AA (1%) であり、Hardy-Weinberg 則を満たしていた。高血圧群と正常血圧群とで性別、総コレステロールは有意差を認めなかったが、年齢、BMI、HDL コレステロール、血糖、クレアチニン、中性脂肪は高血圧群で有意に高かった。CC 型保有者の高血圧罹患頻度 (20.3%) は、A アリル保有者のそれ (14.0%) よりも有意に高く (p=0.047)、交絡因子補正後のオッズ比は 1.71 (95%CI : 1.02-2.93)

であった。この関連は女性 ( $p=0.019$ ,  $OR=2.63$  (1.32-5.50)) あるいは非肥満者 ( $p=0.013$ ,  $OR=2.79$  (1.32-7.25)) において特に顕著に認められた。しかし男性あるいは肥満者においては、有意な関連を認めなかった。

一方、CC型保有者の血中HGF濃度は、Aアリル保有者のそれよりも高い傾向を示したがその差は有意ではなかった。

#### 〔総括〕

HGF遺伝子イントロン13のC/A置換多型は、女性あるいは非肥満者における高血圧感受性と関連していた。Aアリル保有者において血中HGF濃度がCC型保有者より低いのは、血管壁からのHGF産生がAアリル保有者において保たれており、その結果として、遠隔臓器からの代償性HGF産生が抑制されているためと思われる。この多型がどのようにして血管壁からのHGF産生を制御しているのかは詳細不明である。

Aアリル保有者においてHGF産生が維持されていることが、特に女性あるいは非肥満者において血圧低下に関連しているメカニズムとしては、細胞実験において血中HGF濃度を上昇させると血中エンドセリン1濃度が下がるとの報告があり、Aアリル保有者における局所HGF産生の亢進がエンドセリン1の分泌を抑制している可能性が考えられる。エンドセリン1遺伝子は、男性肥満者のようなインスリン抵抗性群において過剰発現することが知られており、女性あるいは非肥満者では低発現と考えられるため、遺伝子多型の影響を受けやすいと思われる。女性あるいは非肥満者では、喫煙、アルコール摂取あるいは肥満などの環境因子に暴露されていないために、この遺伝子多型の影響がより強く出ていると思われる。

#### 論文審査の結果の要旨

血管内皮細胞の障害・機能低下は高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病患者で高頻度に認められ、動脈硬化の初期段階と考えられる。血管内皮細胞から分泌されるHGF(肝細胞増殖因子)は、血管内皮機能の維持に寄与するだけでなく、高血圧による血管内皮機能障害の程度の指標として用いられる。

・一方で、近年の急速な遺伝学の進歩により、遺伝子多型と病態との関連も解明されつつあり、体質に応じたテーラーメイド医療への期待が大きくなっている。本研究は、高血圧群( $n=278$ )と正常血圧群( $n=376$ )を用いた比較対照試験を実施し、HGF遺伝子多型と高血圧との関連を血管内皮障害の観点から明らかにする端緒をつけたものである。

すなわち、HGF遺伝子イントロン13に存在するC/A多型のCC型保有者の高血圧罹患頻度は、Aアリル保有者のそれよりも有意に高かった。この関連は女性あるいは非肥満者において特に顕著に認められた。男性あるいは肥満者においては、有意な関連を認めなかった。

以上のことから、本研究は女性あるいは非肥満者など飲酒・喫煙・肥満などの生活習慣が良好な被験者群での遺伝的要因が強く高血圧と関連するという点で、環境要因の交互作用の観点からも新たな知見を与えており、博士(医学)の学位授与に値するものとする。