OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study
Author(s)	杉本, 研
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45314
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

氏名	杉本研（すぎもと けん）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 18463 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	Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study （α-アデュシン遺伝子 Gly460Trp 多型は若年者で低レニン性高血圧と関連する；大迫研究）
論文審査委員	（主査） 教授 荻原 俊男 （副査） 教授 戸田 達史　教授 奥山 明彦

論文内容の要旨

【目的】本態性高血圧は多因子疾患であり、環境因子と遺伝因子の相互作用により発症、進展する。環境因子の一つとされる食塩摂取過多に対する反応性にも遺伝的な違いが存在し、ミラノ高血圧ラットなど食塩感受性高血圧モデルラットの原因遺伝子の一つとして、腎尿細管における Na 再吸収を調整する細胞骨格蛋白のアデュシン遺伝子の変異が注目されている。イタリアの Bianchi らのグループは、白人高血圧患者においてα-アデュシン遺伝子の Gly460Trp 遺伝子多型が食塩感受性を介して疾患感受性を高めることを報告（Lancet, 1997）しているが、我が国における小規模な症例・対照研究では、Trp460 アリル頻度が高いにも関わらず、高血圧との関連は認められていない。一方、高血圧症の表現型として最も大切な血圧測定において、外来における随時血圧よりも家庭血圧や 24 時間自由行動下血圧モニタリング（ABPM）の重要性が高まっている。今回、α-アデュシン遺伝子 Gly460Trp 多型と血圧との関連性を、日本人一般集団における大規模疫学研究であり、家庭血圧、ABPM 測定に加え、血清レニン値などの測定も実施されている大迫研究において詳細に検討した。

【方法】大迫研究は、1989 年に開始されたコホート研究であり、岩手県大迫町の一般住民検診（大迫研究）対象者のうち、研究計画および遺伝子解析の同意の得られた 40 才以上の 1490 名を本研究の対象として用いた。対象者において、健診時の随時血圧（CBP）測定に加え、日本コーリン社製 ABPM-630 を用いて 30 分毎に 24 時間の自由行動下血圧（ABP）を測定し、昼間および夜間血圧の平均値を算出した。またオムロンライフサイエンス社製 HEM-401C を用いて起床後 1 時間以内と就寝前 1 時間以内の家庭血圧（HBP）を 21 日間測定し、両者の平均値を算出した。α-アデュシン遺伝子（ADD-1）の Gly460Trp 多型は、TaqMan PCR 法により決定した。エントリー時の随時血圧が 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用中を満たすものを高血圧ありと定義した。血清レニン値は約 30 分の座位安静後の採血血液を用いて測定した。統計学的解析には JMP3.2.2（SAS Inc.）を用い、各種血圧値と遺伝子型の関連は ANOVA により、血圧値と遺伝子型の関連は分割表分析を用いた χ^2 検定により検討した。

【成績】大迫研究対象者におけるα-アデュシン遺伝子 Gly460Trp（G/T）多型の頻度は、GG 23%、GT 49%、TT 28%

であり、Hardy-Weinberg 法則を満たしており、本集団における Trp460 アリル頻度は白人集団に比し有意に高値であった。対象全体では Gly460Trp 多型と CBP、ABP、HBP との間には関連を認めなかった。しかし、遺伝因子の影響が強く、食塩感受性が高いと考えられる年齢が 60 歳以下、血清レニン値が 1.0 ng/ml/hr 未満の低レニン活性若年者において、本多型と血圧の関連を詳細に検討すると、ABP の昼間・夜間収縮期血圧、HBP の収縮期血圧は、Trp460 アリル保有者において、非保有者に比し有意に高値であった（昼間 ABP：131.8 vs. 127.8 mmHg、$p<0.04$、夜間 ABP：114.0 vs. 110.5 mmHg、$p<0.05$、HBP：124.7 vs. 121.5 mmHg、$p<0.05$、いずれも性別、BMI で補正後）。さらに多変量解析により、性別、BMI、降圧薬服用などの交絡因子で補正後も、血圧と Trp460 アリルの関連は有意であり、低レニン活性若年者における Trp460 保有者（Gly/Trp＋Trp/Trp 型）の頻度は高血圧群で有意に高率であり（高血圧群：83% vs. 正常血圧群：72%、$\chi_1^2=4.04$、$p<0.05$）、高血圧罹患に対するオッズ比は 2.12（95%CI；1.02-4.68）に達した。

【総括】日本人において、α-アデュシン遺伝子 Gly460Trp 多型の Trp460 アリル保有が、体液貯留性高血圧の遺伝的リスクとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本態性高血圧は遺伝因子・環境因子の影響を大きく受ける生活習慣病であり、糖尿病・高脂血症・肥満症等と並び注目されている疾患である。なかでも高血圧は遺伝因子の関与が大きく、レニン一アンジオテンシン系や腎・神経系由来等、多くの遺伝子によって調節されていると考えられている。遺伝子には一塩基のみが変異する一塩基多型が存在し、それが遺伝子の発現や機能に影響を及ぼす可能性が考えられている。近年は遺伝子多型の違いが、高血圧の発症や降圧剤の効果等と関連する可能性が解明されてきており、将来は個々の患者に応じたテーラーメイド医療が可能になると考えられており、数々の大規模研究が行われている。そのうち食塩感受性高血圧は古くから注目されている高血圧機序であり、その遺伝因子の一つとして膜骨格蛋白の一つであるα-アデュシン遺伝子が知られている。その多型性は食塩感受性（体液貯留性）高血圧や利尿剤の効果との関連性があると報告されているが、関連性がないとする報告も存在する。杉本君はそれまで否定的であった日本人におけるα-アデュシン遺伝子 Gly460Trp 多型と高血圧との関連性を、24 時間血圧や家庭血圧の詳細なデータを持つことを特徴とする大規模一般住民研究である大迫研究を対象に解析し、特に食塩感受性の増加と関係する容量過負荷（体液貯留）を引き起こす低レニン性高血圧との関与する可能性を明らかにした。外来における随時血圧は緊張や体調など種々の要因を受けやすいため正確に血圧値を評価するには不向きであるため、その影響を受けにくい 24 時間血圧と家庭血圧を用いた。その結果、若年（60 歳未満）かつ血清レニン値 1.0 ng/uL/min 未満の低レニンの集団において、24 時間血圧と家庭血圧の平均値が 460Trp アリルを有する群で有意に低いという結果を示した。また高血圧罹患（エントリー時血圧が 140/90 mmHg 以上または降圧剤を服用）率も同様に 460Trp アリルを有する群で有意に高率であるという結果が示された。このことは過去の欧米での検討に追随するものであり、食塩感受性高血圧が多いと言われている日本人においてもα-アデュシン遺伝子多型が関与する可能性が示唆されたという意味で注目されるものである。本論文は同号の編集者評論でも取り上げられ、高血圧の遺伝子解析において従来のように単に高血圧の有無で比較するだけでは無く、より詳細に個々の血圧値にまで言及していること、また低レニンは加齢により必然的に増加するため 60 歳未満の若年者で検討することでより明確に低レニン性高血圧を臨床的に確認できるため、460Trp アリルの血圧に対する有意な影響を抽出できたことが評価されたことも特記に値する。本論文は以上のことに加え、今後の高血圧遺伝子解析の方向性を提唱したことも考慮し、学位の授与に値すると考えられる。