

Title	G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women
Author(s)	松尾, 安希子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45403
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名 まつ お 尾 あ き こ
松 尾 安 希 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 9 0 4 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 6 年 1 0 月 2 1 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 G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women
(サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子、G2736A 多型は若年女性の
高血圧発症に関連する)

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】

サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体 (TSC) は腎の遠位尿細管に位置し Na や Cl の再吸収を司り、生体内の水、電解質の調整を担っている。若年より低血圧、低 K 血症、低 Mg 尿症などを特徴とする劣勢遺伝性疾患であるギッテルマン症候群は、TSC 遺伝子のホモ変異によって、TSC の機能喪失をきたし腎での Na 再吸収低下が原因で起こるといわれている。Melander らは白人において TSC 遺伝子の G816C、C1420T、G2736A 多型の検討を行い、A2736 型 (G/A 多型) および T1420 (C/T 多型) アリル保有者と高血圧との関連について報告している。本研究では、日本人における TSC 遺伝子多型 G2736A (G/A)、C1420T (C/T)、G816C (G/C) と本態性高血圧との関連を検討した。

【方 法】

〔遺伝子解析〕

被検者は遺伝子解析に対し同意を得られた大阪大学医学部附属病院に通院または入院の患者 757 例で、高血圧群は二次性高血圧例、心不全例を除いた、血圧 $\geq 140/90$ mmHg、または長期降圧剤投与を受けている者とした (n=386)。正常血圧群は血圧 $< 140/90$ mmHg の者とした。また、高血圧の遺伝的な要因を除くため、正常血圧群では 50 歳以下を除外した。

被検者より採血した血液からバフィーコートを分離し QIAamp DNA Blood Kit (Qiagen Inc.) を用いて DNA を抽出し Taq Man PCR 法により各遺伝子型 (G816C、C1420T、G2736A) を決定した。

〔ヒドロクロロサイアザイド (HCT) 負荷試験〕

TSC 遺伝子多型 G2736A の TSC 機能への影響を調べるため、若年健常者 6 例について、GG 型 (n=3) と GA 型 (n=3) で HCT を 50 mg 投与し、両群間で投与前および投与後での尿中 Na 排泄量と末梢血白血球における TSC の RNA 発現量を RT-PCR 法で検討した。

【成績】

〔遺伝子解析〕

G816C 多型では、C816 アリルはみられなかった。C1420T 多型では、アリル、遺伝子型ともに高血圧群と正常血圧群間で有意差はみられなかった。G2736A 多型では A アリル保有者で有意に高血圧罹患率が高く ($p < 0.04$)、オッズ比は 1.8 であった (性、年齢、BMI、中性脂肪で補正)。次に、男女別に解析をおこなうと、女性において、A アリル保有者で高血圧罹患率が有意に高く、オッズ比は 2.2 であった ($p < 0.04$)。さらに女性のなかで、高血圧発症が 50 歳未満の者で解析を行うと、高血圧罹患のオッズ比は 3.3 ($p < 0.01$) となり、さらに強い相関がみられた。

〔HCT 負荷試験〕

TSC の白血球における RNA 発現量についても、両群での発現量に有意な差はみられなかった (GG 群: 0.12 ± 0.03 GA 群: 0.17 ± 0.10 群)。また、HCT 投与後 30 分から 180 分の間の総ナトリウム排泄量は両群で有意差は認められないものの GA 型で高い傾向がみられた。(GG 群: 11.7 ± 19.6 mmol、GA 群: 26.6 ± 15.9 mmol)。

【総括】

日本人若年女性において G2736A 多型の A アリル保有者は TSC の機能亢進を介して高血圧感受性を増加させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、これまで遺伝性低血圧症であるギテルマン症候群の原因遺伝子として知られる thiazide sensitive NaCl cotransporter (TSC) 遺伝子の 3 つの多型 (G816C、C1420T、G2736A) と本態性高血圧との関連を、日本人の case-control を用いて検討したものである。3 つの多型の中で、G2736A 多型のみ高血圧と有意な相関を認め、A アリル保有者の高血圧に対するオッズ比 (OR) は 1.8 と見積もられた。男女別での解析を行うと女性のみで高血圧罹患と有意な相関があり (OR=2.2)、高血圧発症 50 歳以下の群ではより強い相関が認められている (OR=3.3)。本論文では、ギテルマン症候群の原因が TSC 遺伝子の機能低下により惹起されるのであれば、高血圧は同遺伝子の機能亢進により起こるのではないかとする仮説を検証したものであるが、単なる TSC 遺伝子多型解析に終わらず、症例数が少ないながらもサイアザイド負荷を実施し、末梢血トランスクリプトーム解析という新しい手法を導入して、TSC 遺伝子発現量まで検討しているところが独創的であり、頭書の仮説を証明するには至らぬものの示唆する所見が得られたものと考えられる。

以上より、単一遺伝性血圧異常症の原因遺伝子の一つが、多因子疾患である本態性高血圧感受性にも影響を及ぼすことを示し、今後のテーラーメイド医療への応用が期待される本論文の高血圧研究における評価は高く、学位に値するものと考えられる。