The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease : a cohort study with hypertensive patients |
| Author(s) | 岩本, 義広 |
| Citation | 大阪大学, 2011, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/58092 |
| 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

【66】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 岩本義広（いわもと よしひろ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　２４３８８　号 |
| 学位授与年月日 | 平成23年３月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease:a cohort study with hypertensive patients<br>（βアドレナリン受容体の遺伝子多型が心血管疾患の遺伝子リスク要因になる：高血圧患者でのコホート研究） |
| 論　文　審　査　委　員 | （主査）<br>教　授　楽木　宏実<br>（副査）<br>教　授　磯　　博康　　教　授　澤　　芳樹 |

## 論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

βアドレナリン交感神経受容体（βADR）は7回膜貫通型受容体ファミリーのメンバーであり、5番染色体に属している。βADRを介した交感神経活性は高血圧とその合併症の進展に重要な役割を果たしていると言われている。βADRには3つのサブタイプがあり、主な作用としてβ1ADRは心筋細胞の収縮作用、β2ADRは平滑筋弛緩作用そしてβ３ADRは脂肪分解作用である。これらβADRの一塩基多型（SNP）のいくつかと心血管疾患発症の関係が今までに数多く報告されている。しかしそれらの多くは横断研究であり、本態性高血圧患者におけるβADR遺伝子多型と心血管障害発症との関連をみた前向きコホート研究はほとんど見られない。そこで今回本態性高血圧患者における、βADRの代表的な５つの遺伝子多型と心血管障害発症との影響について前向きコホート研究を用いて検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

本研究は大阪大学附属病院に通院している本態性高血圧患者を対象としたコホート研究(NOAH study)のサブ解析として行われた。研究プロトコールは病院倫理委員会の承認を得た内容であり書面でのインフォームドコンセントが得られた参加者の血液からDNAを抽出後、$\beta_1\beta_2\beta_3$と3つのβアドレナリン受容体の中から代表的な遺伝子多型($\beta_1$ADR;Ser49GlyとArg389Gly, $\beta_2$ADR; Gly16ArgとGlu27Gln, $\beta_3$ADR; Trp64Arg)をTaqMan PCR法と電気泳動法にて同定できたものを対象者とした。対象者は357人であった（男/女：181/176人、平均年齢61.5±11.8才、平均追跡57.0±23.7ヶ月）。これらと心血管障害発症との関連を検討した。SNPの頻度はSer49Gly遺伝子多型ではSer/Ser:Ser/Gly:Gly/Gly = 243:104:10、Arg389Gly遺伝子多型ではArg/Arg:Arg/Gly:Gly/Gly = 256:95:6、Gly16Arg遺伝子多型ではGly/Gly:Gly/Arg:Arg/Arg = 71:201:85、Glu27Gln遺伝子多型ではGln/Gln:Glu/Gln = 308:49、そしてTrp64Arg遺伝子多型 Trp/Trp:Trp/Arg:Arg/Arg = 265:89:3であった。一次エンドポイントである心血管障害合併症は32例で脳卒中17例、冠動脈疾患15例であった。カプランマイヤー解析では$\beta_1$ADRSer49Gly遺伝子多型のSer/Ser群(P=0.0398)、$\beta_2$ADRGlu27Gln遺伝子多型のGlu/Gln群(P=0.0390)、$\beta_3$ADRTrp64Arg遺伝子多型のTrp/Trp群(P=0.0132)で有意にその他の群に比し心血管障害発症率が高かった。他の危険因子の影響を明らかにするためにコックス比例ハザードモデルにより解析した。一般的な心血管障害発症の危険因子を交絡因子として補正したところ$\beta_3$ADRTrp64Arg遺伝子多型のTrp/Trp群(P=0.0321)と年齢(p=0.0186)が独立した危険因子であった。次に登録時の患者背景において統計学的に有意差(P＜0.05)のあったものを交絡因子として補正したところ$\beta_1$ADRSer49Gly遺伝子多型のSer/Ser群(P=0.0446)と$\beta_2$ADRGlu27Gln遺伝子多型の(P=0.0096)のGlu/Gln群とHbA1c(P=0.0323)が独立した危険因子であった。コックス比例ハザードモデルにても有意であったSer49Gly遺伝子多型、Glu27Gln遺伝子多型、Trp64Arg遺伝子多型を組み合わせたカプランマイヤー解析をおこなったところ、上記で発症率が優位に高値であった3つの遺伝子多型を持つ群が最も高い発症率であった(P=0.0209)。

〔　総　　括　〕

高血圧患者がβADRのSer49Gly遺伝子多型のSer/Ser群、Glu27Gln遺伝子多型のGlu/Gln群、Trp64Arg 遺伝子多型のTrp/Trp群をもつ場合には心血管病発症の可能性が高いことが示された。高血圧患者の合併症発症における交感神経系の関与を示唆するが、今後の臨床的な予後予測に用いるのには更なる検討を要する。

## 論文審査の結果の要旨

βアドレナリン受容体の3つのサブタイプにはいくつかの一塩基多型(SNP)が報告されており、高血圧性臓器障害との関連が報告されている。今回我々は当院通院中の高血圧患者を対象としたコホート研究(NOAH研究)のサブ解析として357人（男/女：181/176人、平均年齢61.5±11.8才、平均追跡57.0±23.7ヶ月）を対象として、β受容体の5つの代表的なSNP（$\beta_1$ADR;Ser49GlyとArg389Gly，$\beta_2$ADR; Gly16ArgとGlu27Gln, $\beta_3$ADR; Trp64Arg)と心血管病発症との関連を検討した。脳卒中17例、冠動脈疾患15例が認められた。カプランマイヤー解析では$\beta_1$受容体Ser49Gly SNP のSer/Ser群(P=0.0398)、$\beta_2$受容体Glu27Gln SNPのGlu/Gln群(P=0.0390)、$\beta_3$受容体Trp64Arg SNPのTrp/Trp群(P=0.0132)で有意に脳卒中＋冠動脈疾患イベント発症率が高かった。コックス比例ハザードモデルによりTrp64Arg SNPのTrp/Trp群(P=0.0321)と年齢(p=0.0186)が独立した危険因子であると考えられた。さらに上記3つのSNPを持つものは最も高心血管イベント発症リスクを示した(p=0.0209)。本検討は日本人の高血圧患者を対象とし、β受容体の3つのSNP、特に$\beta_3$受容体Trp64Arg SNPは高血圧患者の心血管病発症リスクとなりうることを示したということで学位の授与に値すると考えられる。