

2003/373

厚生労働科学研究費補助金

がん予防等健康科学総合研究事業

分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 今井 潤

平成16（2004）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入 -----	1
今井 潤	
II. 分担研究報告	
1. 大迫研究の概要 -----	5
今井 潤	
2. 分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入 (糖尿病発症遺伝子検索) -----	13
岡 芳知	
3. 分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入 (高血圧発症遺伝子探索) -----	15
荻原俊男	
4. 高血圧・循環器病関連遺伝子の解析に基づく 未知の有用蛋白質の臨床応用 -----	17
檜垣賢男	
5. 大迫町における同胞相対危険度算出の試み -----	20
今井 潤	
6. 生活習慣・危険因子と高血圧発症リスクとの関連 -----	24
大久保 孝義	
7. 生活習慣・危険因子と糖尿病発症リスクとの関連 -----	32
大久保 孝義	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	41

I. 総括研究報告

分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入

主任研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学（併）医学系研究科臨床薬学分野 教授

研究要旨

岩手県大迫町の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である大迫研究において、高血圧・糖尿病と関連する遺伝要因および環境要因についての検討を行った。

高血圧と関連する遺伝因子として、内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子を、また糖尿病と関連する遺伝因子として、GPLD1 (Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D 1) 遺伝子を同定した。また、高血圧の同胞相対危険度 (λ_s) を算出した。

高血圧発症と関連する環境要因として、高齢・肥満・男性・脳卒中の既往・ウイスキーの飲酒を、糖尿病発症に関する環境要因として高齢・肥満・高血圧の既往、を同定した。

今後、新たな遺伝要因・環境要因の探索を行うとともに、これらの相互作用および効果的な予防的介入方法に関する検討を行うことにより、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたよりきめ細かく、かつ無駄のない高血圧の予防対策を可能とするような知見が得られることが期待される。

分担研究者

岡 芳知

東北大学大学院医学系研究科
分子代謝病態学分野・教授

荻原 俊男

大阪大学大学院医学系研究科
加齢医学講座・教授

檜垣 實男

愛媛大学医学部
第二内科学・教授

大久保 孝義

東北大学大学院薬学研究科
医薬開発構想寄附講座・講師

がある。

本研究の目的は、生活習慣病の中でも、重篤な各種合併症を惹起する高血圧および糖尿病の発症、進展機序に関わる遺伝因子及びこれと相互作用をもつ環境要因とを解明するとともに、遺伝子型に応じたオーダーメイド生活指導を含む予防医療を確立することである。

本研究は、岩手県大迫町におけるコホート研究である大迫研究において実施される。大迫研究では、24時間血圧・家庭血圧に基づく詳細な臨床像および豊富な中間型表現型として利用可能な臨床情報および嗜好・運動・栄養等の詳細な検討が実施されているのみならず、前向きに追跡研究が行えるという特徴がある。本研究は、この大迫研究に遺伝子解析技術を導入することにより、疾患感受性遺伝子を持つ保因者に対する一次ケア手法として、各遺伝子タイプに応じたオーダーメイド生活指導を確立することを目的としている。本研究の成果は具体的な生活習慣病予知・予防方法の確立、合併症への進展防止、ひいては生活習慣病罹患患者数の低減に大いに役立つことが期待さ

A. 研究目的

医療費を削減し、国民の健康寿命をより一層延長することは、我が国の厚生労働行政の重要な課題である。そのためには、生活習慣病を疾患確立期前に、予知、予防し、発症者数を減らすとともに、疾患確立期後の患者に対しては合併症への進展を食い止めるための具体的な施策を講じる必要

れる。

B. 研究方法

本研究の対象地域は岩手県稗貫郡大迫町である。大迫町は盛岡市の南東 20km、仙台市の北 100km に位置し、北上山地に囲まれた農村であり、内川目・外川目・亀が森・大迫の 4 地区から構成されている。

平成 12 年国勢調査報告により、大迫町の人口は、男性 3318 名、女性 3619 名の計 6937 名であり、65 歳以上の高齢者人口割合は、29.8% である。

大迫町では、1988-1995 年(第 1 期)、1997-2000 年(第 2 期)、2001-2004 年(第 3 期:現在進行中)の 3 期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施しており、第 1 期 4236 名、第 2 期 2460 名、第 3 期 2113 名(進行中)が家庭血圧測定事業に、20 歳以上の対象者中 第 1 期 2035 名が、24 時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。

また、家庭血圧測定事業に参加した 55 歳以上の住民に対し、頭部 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 撮影を施行した。第 1 期 446 名、第 2 期 638 名、第 3 期 303 名(進行中)が、頭部 MRI 測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。

さらに、上記の頭部 MRI 測定事業参加者に対して、逐次、頸動脈超音波検査、認知機能検査(ミニメンタルテスト・反応時間)、および動脈硬化関連血液生化学パラメーター(フィブリノーゲン、リポ蛋白質(a)、血漿レニン活性、高感度 CRP)、脈波伝播速度、等の測定を開始してきた。

これに加え、近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第 2 期より家庭血圧測定事業に参加した 35 歳以上の住民に対し、75g 経口糖負荷試験(OGTT)による糖尿病検診を開始している。第 2 期 592 名、第 3 期 225 名(進行中)が、これまで本事業に参加し測定を行った。

また、第 1 期の後半より、DNA 抽出のための採血を実施しており、2003 年 8 月末までに、1838 名より DNA 検体を採取している。また、1998 年 2 月に 35 歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268 名より有効回答を得ている。

また、大迫町との業務委託契約に基づき、追跡調査を継続している。

(倫理面への配慮)

大迫研究は、定期的に東北大学倫理委員会の承認を受けて継続されている。また、ヒトの遺伝子解析研究については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分な配慮を行うことと、検体の保存と将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ 2001 年 3 月 29 日に交付された 3 省庁合同ガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、ヒトゲノム研究審査申請書「高血圧および関連合併症における疾患感受性遺伝子の解析」に、共同研究先も明記した上で、東北大学・大阪大学・愛媛大学の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

① 同胞相対危険度 (λ_s) に関する研究

24 時間自由行動下血圧・家庭血圧に基づいた正確な高血圧者情報、およびアンケート調査により得られた同胞高血圧罹患情報をもとに、罹患同胞対法を用いた高血圧発症遺伝子同定に不可欠である同胞相対危険度 (λ_s) を算出した。 λ_s は 2.311 であった。

② 高血圧候補遺伝子解析

大迫研究のデータを用い、欧米で最もよく検討されている 4 つの高血圧感受性遺伝子である、アンジオテンシノーゲン遺伝子の T+31C 多型 (AGT/T+31C)、 α アデュシン遺伝子の Gly460Trp 多型 (ADD/Gly460Trp)、アルドステロン合成酵素遺伝子の C-344T 多型 (CYP11B2/C-344T)、G 蛋白 β_3 サブユニット遺伝子の C825T 多型 (GNB3/C825T) の日本人一般集団における頻度を求めた。AGT/T235 アリルが 81% (白人では 45%)、ADD1/Trp460 アリルが 57% (白人では 15%)、CYP11B2/T-344 アリルが 69% (白人では 50%)、GNB3/T825 アリルが 52% (白人では 25%) と全て有意に大迫住民では欧米人と比べて高値であった。また、内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子の Glu298Asp 多型 (eNOS/G894T) の T アリルが高齢者収縮期高血圧、脈圧、認知機能と関連

していることを示した。

また、大動脈平滑筋より単離・培養した VSMCs における PDGF 受容体 (PDGF-R) を介する細胞増殖能は外因性 CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBPs) ファミリーのメンバー、C/EBP δ の過剰発現によって *in vivo* でも促進することを見出した。これにより、C/EBP δ の血管壁における新しい役割が明らかとなった。

③ 糖尿病候補遺伝子解析

糖尿病候補遺伝子座の一つ 6p22.3-p22.2 にある GPLD1 (Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D 1) 遺伝子 (GPLD1 は細胞膜の GPI-glycan を水解し、inositol-glycan を遊離する酵素) の遺伝子多型頻度を 2 型糖尿病患者と健常者間で比較し、V30I 多型でにおける 30I のアレル頻度が、糖尿病患者で対照群に比べ有意に高いことを見出した。

④ 高血圧発症に関する生活習慣・危険因子

生活習慣アンケート調査に参加し、家庭血圧を測定した 520 名の正常血圧者中、約 4 年間に 148 名 (28%) が高血圧を発症した。高血圧発症リスクの有意な独立した予測因子は、高齢・肥満・男性・脳卒中の既往・ウイスキーの飲酒、であった。

⑤ 糖尿病発症に関する生活習慣・危険因子

生活習慣アンケート調査に参加し、その平均 2.2 年後に 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を受け、OGTT 以前に糖尿病の診断・治療を受けたことのない 450 人について、生活習慣と OGTT パターンとの関連を分析した。高血圧発症リスクの有意な独立した予測因子は、高齢・肥満・高血圧の既往、であった。

D. 考察

大迫研究において、高血圧・糖尿病と関連する遺伝要因および環境要因についての検討を行い、上記の如くいくつかの関連する因子を同定した。

高血圧・糖尿病をはじめとする生活習慣病は自覚症状に乏しいことから、国民全体に対して、行政主体のキャンペーンを行っても効果には限度がある。具体的な遺伝因子、およびその影響を作用する環境要因を明確にし、個人の体質に応じた個別指導を行うことは、生活習慣病の発症予防、

重篤な合併症への進展予防や循環器死亡の減少が図られるのみならず、多剤服用による医療費の高騰や副作用の軽減、QOL を維持することにより高齢者の自立と介護費用の削減にもつながることが期待される。また日本人の体質に応じた具体的な危険因子の同定およびこれに応じた至適療法の確立は、副作用の予防や無駄な薬剤の投与、非効果的な民間療法などの淘汰にも直結する効果的かつ即効的な施策といえる。

24 時間血圧・家庭血圧に基づく詳細な臨床像および豊富な中間型表現型として利用可能な臨床情報、詳細な環境因子に関する情報を併せ持つのみならず、前向きに追跡研究が行える本研究より得られる知見は、厚生労働行政において直ちに活用できるものであり、具体的な生活習慣病予知・予防方法の確立、合併症への進展防止、ひいては生活習慣病罹患患者数の低減に大いに役立つことが期待される。

E. 結論

岩手県大迫町の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である大迫研究において、高血圧・糖尿病と関連する遺伝要因および環境要因についての検討を行い、いくつかの関連する遺伝要因・環境要因を同定した。

今後、新たな遺伝要因・環境要因の探索を行うとともに、これらの相互作用に関する検討を行うことにより、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたよりきめ細かく、かつ無駄のない高血圧の予防対策が可能とするような知見が得られることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Katsuya T. *et al.* Salt Sensitivity of Japanese from the Viewpoint of Gene Polymorphism. *Hypertens Res* 26: 521-525, 2003.
- (2) Katsuya T. *et al.* Genetic risk factors for cerebral infarction using data from a largescale genetic epidemiological

study: the Ohasama Study. *Geriat Gerontol Int* 3: 150-153, 2003.

(3) 杉本研 他 高血圧における遺伝因子の関与～高血圧感受性遺伝子の遺伝子他型, 遺伝子発現の解析から～ 血圧 11: 77-80, 2004.

(4) 大久保孝義 他 大迫研究にみる家庭血圧の重要性, 日医雑誌 131: NKG16-18, 2004.

2. 学会発表

(1) 檜尾好徳, 鈴木進 et al. Urotensin 2 遺伝子多型の 2 型糖尿病発症における役割. 平成 15 年度日本糖尿病学会総会

(2) Ogimoto A, et al. Relation between Angiotensin-Converting Enzyme II Genotype and Cardiovascular Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session, March 30-April 2, 2003, Chicago, Illinois, USA. [Journal of American College of Cardiology 41(suppleA): 146A, 2003]

(3) 檜垣賢男. 循環器薬の標的分子とクリニカルファーマコジェネティクス. 千里ライフサイエンスセミナー「ファーマコジェノミクスと臨床的エビデンス」(2003年2月27日:大阪)

(4) 大蔵隆文, 檜垣賢男. 高血圧性臓器障害の臨床的評価. 第 51 回日本心臓病学会シンポジウム (2003年9月10日:東京)

(5) Ogimoto A, et al. Relation Between Angiotensin-Converting Enzyme II Genotype and Cardiovascular Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. 第 67 回日本循環器学会総会 (2003年3月28-30:福岡) [Jpn Circ J 67(suppl.I): 227, 2003]

(6) 三好賢一, 福岡富和, 渡邊早苗, 大蔵隆文, 檜垣賢男. メサングウム細胞増殖における転写因子 C/EBP δ の役割.

第 10 回日本遺伝子診療学会大会 (2003年7月24-25日:大阪)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 健康危険情報

なし

II. 分担研究報告

大迫研究の概要

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学（併）医学系研究科臨床薬学分野 教授

研究要旨

本研究課題「分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入」実施の母体となる大迫研究（The Ohasama Study）について概説する。大迫研究は、1986年に開始された、岩手県大迫町の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である。大迫研究は24時間自由行動下血圧、家庭における自己測定血圧（家庭血圧）を用いた世界初の住民ベースの疫学研究であるという特色を持ち、これまでの平均10年近くにも及ぶ追跡により、「我が国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。1997年米国合同委員会勧告、1999年WHO/ISH高血圧ガイドライン、2003年ESH/ESC高血圧ガイドラインにおいて家庭血圧、自由行動下血圧の臨床的意義に関する記述の一部が大迫研究の成果を基として提示されたことは、本邦の臨床疫学データが国際的ガイドラインの基盤となったという点で希有なことであった。

本稿では、大迫研究のこれまでの研究成果、および genetic epidemiology に関する成果について概説する。

研究協力者

目時 弘仁

東北大学大学院医学系研究科

臨床薬学分野・大学院生

浅山 敬

東北大学大学院医学系研究科

臨床薬学分野・大学院生

菊谷 昌浩

東北大学大学院薬学研究科

医薬開発構想寄附講座・助手

橋本 潤一郎

東北大学大学院薬学研究科

医薬開発構想寄附講座・助教授

戸恒 和人

東北大学大学院薬学（併）医学系研究科

臨床薬学分野・助教授

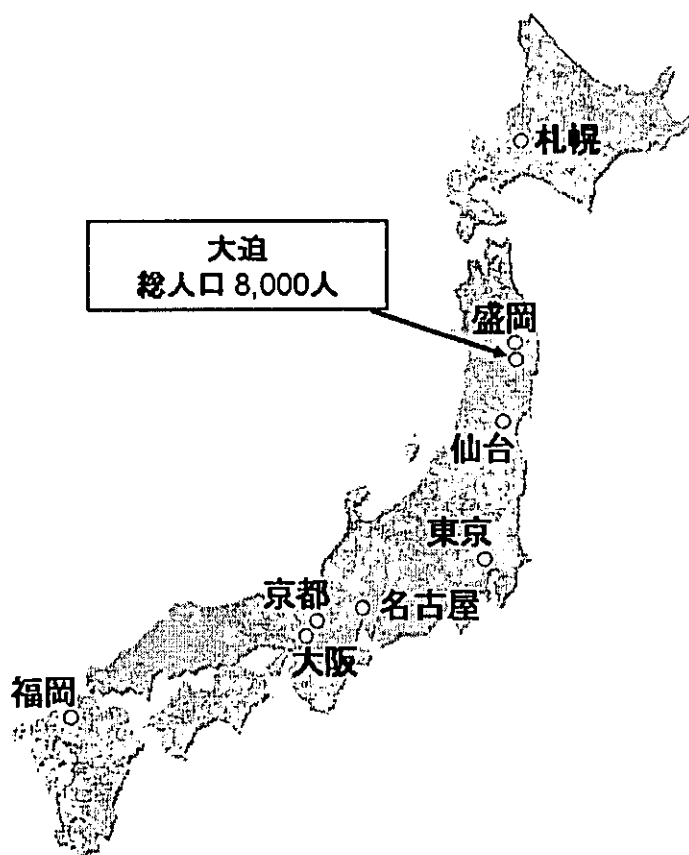
年、行政、医療機関、住民の努力により、この地域の公衆衛生的改善は著しく、現在では東北地方が脳卒中の最多発地域であるという汚名も返上されつつある。事実住民の減塩運動などに代表される公衆衛生意識は農村部で都会を凌駕しているとさえいえる。

大迫町は盛岡の南30kmに位置し、果樹栽培を主体とした兼業農家で成り立つ、東北地方の典型的な一農村である。本研究の開始時（1986年）、大迫町の人口は約9300人であったが、若年者の流出、出生の減少、高齢者の死亡により、2002年で人口は約7000人に減少するといういわゆる過疎の町である（図1）。大迫町は行政的に内川目、外川目、亀ヶ森、大迫の4地区に分かれている。大迫町の医療機関としては岩手県立大迫病院が多くの一二次医療を担当し、三次医療は盛岡市、花巻市の医療機関が担当している。

さて大迫研究は、longitudinal cohort studyであるが、行政、医療者の立場からは、住民のpassiveな健康意識を家庭自己血圧測定（家庭血圧）を導入することで、activeなものに改革する

A. 研究目的

かつて東北地方は寒冷な気候、高食塩摂取、低い動物性蛋白、脂肪の摂取などにより、高血圧、脳卒中の最多発地域であった。しかし、戦後50



ための介入と考えられる。一方、研究としての目的は 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧を用いた循環器疾患の疫学的研究であり、24 時間自由行動下血圧、家庭血圧の臨床的意義を確立し、高血圧の一次予防、二次予防における 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧の位置を確認することである。

まず第一になされるべきことは 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧の予後予測能の確立である。もしもこれらの血圧情報が従来の検診時随時血圧より予後予測能において優れたものであるなら、高血圧という病態の表現型としては、24 時間自由行動下血圧、家庭血圧によるものが随時血圧によるものより優れているといえる。従ってこれまでの随時血圧に基づいた高血圧の概念から 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧に基づいた概念への変換が迫られることとなる。また仮に 24 時間自由行動下血圧、家庭血圧が高血圧診療・治療の gold standards 足り得るならこれらの導入の医療

経済への影響も大きいと予想される。更にまた先端科学的手法を用いた高血圧研究の基礎に、高い精度をもつ疫学データに裏付けられたコホート集団が用いられることで molecular level の研究あるいは genetic な研究のより正しい評価が可能になると思われる。現在大迫研究では記述疫学・縦断的研究から genetic epidemiology までの幅広い研究が進行中である。

ここでは、これまでの成果および genetic epidemiology に関する成果について概説する。

B. 研究方法

平成 12 年国勢調査報告により、大迫町の人口は、男性 3318 名、女性 3619 名の計 6937 名であり、65 歳以上の高齢者人口割合は、29.8% である。

大迫町では、1988・1995 年 (第 1 期)、1997・2000 年 (第 2 期)、2001・2004 年 (第 3 期: 現在進行中) の 3 期にわたり、家庭血圧測定を中心とした保健

事業を実施している。

家庭血圧測定は8歳以上の全ての人口構成員を対象に、24時間自由行動下血圧は20歳以上の全ての人口構成員を対象に行った。家庭血圧を自己測定できないもの、入院中の者、寝たきりの者または遠隔地にて勤務している者は対象から除外された。遠隔地勤務者を除外した理由は、24時間血圧計を保健師が装着および脱着するために平日（月から金曜日）に町内にいることが必要条件だからである。

上記の者を除外した8歳以上の者のうち、それぞれ第1期4236名、第2期2460名、第3期2113名（進行中）が家庭血圧測定事業に、20歳以上の対象者中第1期2035名が、24時間自由行動下血圧測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。

事業開始前に、各地区の公民館において、医師・保健師による24時間自由行動下血圧、家庭血圧測定の意義と実際の測定のための講習会を開催した。各世帯から必ず一人以上の参加を求め、未参加世帯には、保健師の個別訪問による説明と指導を行った。その後各世帯に一台ずつ家庭用自動血圧計を配布した。

家庭血圧は朝、起床後、1日1回、排尿後、朝食前に、座位で2分間の安静後に測定した。一定の条件下で測定するよう指導を行い、毎年1ヶ月間の血圧値の記録及び提出を求めた。24時間自由行動下血圧は、平日（月から金曜日）の午前中に保健師が各対象者宅を訪問し血圧計の装着を行った。翌日の同時刻に再び保健師が各対象者宅を訪問し、脱着および血圧計の回収を行った。随時血圧については住民検診時に全自動血圧計にて測定された検診時血圧値をデータとして用いた。

家庭血圧値または24時間自由行動下血圧の平均が135/80mmHgの者に対しては保健師が個別に生活・栄養指導を行い、必要に応じて医療機関受診を推奨した。

また、家庭血圧測定事業に参加した55歳以上の住民に対し、頭部MRI（Magnetic Resonance Imaging）撮影を施行した。第1期446名、第2期638名、第3期303名（進行中）が、頭部

MRI測定事業にそれぞれ同意し、測定を行った。

さらに、上記の頭部MRI測定事業参加者に対して、逐次、頸動脈超音波検査、認知機能検査（ミニメンタルテスト・反応時間）、および動脈硬化関連血液生化学パラメーター（フィブリノーゲン、リポプロテイン(a)、血漿レニン活性、高感度CRP）、脈波伝播速度、等の測定を開始してきた。

これに加え、近年の糖尿病増加を考慮に入れ、第2期より家庭血圧測定事業に参加した35歳以上の住民に対し、75g経口糖負荷試験（OGTT）による糖尿病検診を開始している。第2期592名、第3期225名（進行中）が、これまで本事業に参加し測定を行った。

また、第1期の途中より、対象者より文書による同意を得たうえで、DNA抽出のための採血を実施してきた。2001年3月29日の3省庁合同ガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」交付後は、同ガイドラインに従い本事業を継続しており、2003年8月末までに、1838名よりDNA検体を採取している。

また、1998年2月に35歳以上の全町民を対象に、生活習慣全般についての詳細なアンケート調査を実施し、4268名より有効回答を得ている。

また、大迫町との業務委託契約に基き、生命予後および脳卒中発症状況に関する長期的な追跡調査を継続している。

以上のように本研究は、1) 代表性のある地域住民を対象としており、2) 家庭血圧・24時間自由行動下血圧、による血圧測定を実施しているため血圧値の詳細な評価が可能であり、3) 環境因子・遺伝因子・動脈硬化パラメーターに関する詳細な情報があり、4) 長期的な予後追跡体制が完備している、という利点を有している。

（倫理面への配慮）

大迫研究は、定期的に東北大学倫理委員会の承認を得て継続されている。ヒトの遺伝子解析研究については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分な配慮を行うことと、検体の保存と将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ2001年3月29日に交付された3省

片合同ガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、ヒトゲノム研究審査申請書「高血圧および関連合併症における疾

患感受性遺伝子の解析」に、共同研究先も明記した上で、東北大学、大阪大学および愛媛大学倫理委員会の承認を受けている。

表 1. 大迫研究による主要論文

	著者	タイトル	雑誌名、年、号、ページ
1	Ohkubo T, et al.	Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama.	J Hypertens. 1997, 15:357-64.
2	Ohkubo T, et al.	Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study.	J Hypertens. 2000, 18 : 847-54.
3	Ohkubo T, et al.	Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study.	Hypertension. 1998, 32 : 255-9.
4	Ohkubo T, et al.	Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-hour blood pressure: the Ohasama study.	J Hypertens. 2002, 20:2183-9.
5	Kikuya M, et al.	Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities: The Ohasama Study.	Hypertension. 2000, 36 : 901-6.
6	Ohkubo T, et al.	Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan.	J Hypertens. 1998, 16 : 971-5.
7	Tsuji I, et al.	Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan.	Am J Hypertens. 1997, 10 : 409-18.
8	Hozawa A, et al.	Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study.	Arch Intern Med. 2000, 160 : 3301-6.
9	Sakuma M, et al.	Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period.	Am J Hypertens. 1997, 10 : 798-803.
10	Imai Y, et al.	Relationship among blood pressures obtained using different measurement methods in the general population of Ohasama, Japan.	Hypertension Research. 1999, 22:261-272.
11	Hozawa A, et al.	Factors affecting the difference between screening and home blood pressure measurements: the Ohasama Study.	J Hypertens. 2001, 19:13-9.
12	Aihara A, et al.	Discrepancy between screening blood pressure and ambulatory blood pressure: a community-based study in Ohasama.	Hypertens Res. 1998, 21:127-136.
13	Imai Y, et al.	Factors that affect blood pressure variability: a community-based study in Ohasama.	Am J Hypertens. 1997, 10:1281-9.
14	Imai Y, et al.	Factors affecting the nocturnal decrease in blood pressure: a community-based study in Ohasama.	J Hypertens. 1997, 15:827-38.
15	Imai Y, et al.	Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening: the Ohasama study.	J Hypertens. 1999, 17:889-98.
16	Hozawa A, et al.	Blood Pressure Control Assessed by Home, Ambulatory and Conventional Blood Pressure Measurements in the Japanese General Population: The Ohasama study.	Hypertens Res. 2002, 25: 57-63.

C. 研究結果

① 24 時間自由行動下血圧を用いた追跡研究

大迫研究では、24 時間自由行動下血圧を測定した、40 歳以上の町民を代表性する 1,542 人をコホートとして、その予後を追跡している。これまでに以下の知見が、この対象者の長期追跡により得られている。

i) 「24 時間自由行動下血圧の脳心血管系死亡・脳卒中発症予測能は、随時血圧よりすぐれている」

24 時間自由行動下血圧と脳心血管系死亡リスクの間には、直線的 lower the better の関連があった (表 1. 論文 1)。24 時間血圧と随時血圧を同時に連続変数として Cox 比例ハザードモデルに入ると 24 時間血圧のみが脳心血管系死亡リスクと有意に関連していた。またこのうち症候性脳卒中の既往がない 1,464 人の追跡の結果では、24 時間自由行動下血圧と初回脳卒中発症リスクの間にも同様に直線的関連があり、24 時間血圧と随時血圧を同時に連続変数として Cox 比例ハザードモデルに入れた場合、24 時間血圧のみが脳卒中発症リスクと有意に関連していた (表 1. 論文 2)。

b. 「24 時間自由行動下血圧 135/80mmHg 以上は高血圧である」

血圧レベルを群分けして相対危険度を検定する non-parametrical な分析を行ったところ、24 時間自由行動下血圧と総死亡との間には、J 型の関係があった (表 1. 論文 3)。死因別の分析を行ったところ、高い血圧域では脳心血管系死亡が多く、低い血圧域では非脳心血管系死亡が多かった。これらの J 型関係を二次式に適合させ、parametrical に相対危険度が有意に増加する点から基準値を求めた。その結果、135/80mmHg という値が、脳心血管系死亡リスク予測の観点から、高血圧の基準値として最適であると考えられた。この値は、血圧値の分布から見た場合に随時血圧で言うところの 160/95mmHg に相当する。この定義による高血圧群のリスクは、正常血圧群に比べ、2.4 倍高かった。これより、24 時間自由行動下血圧を用いて血圧コントロールを行う

際の降圧目標として 135/80mmHg 以下が示唆された。

c. 「夜間睡眠時に血圧が低下しないと脳心血管系死亡のリスクが高い」

Non-dipper (夜間降圧減弱型)、inverted-dipper (夜間昇圧型) では脳心血管系死亡リスクが高いが、extreme-dipper (夜間過降圧型) と dipper (夜間降圧型) に差はなく同様にリスクが低いことが示された (表 1. 論文 4)。また、24 時間血圧レベルに関らず、夜間降圧の減弱は脳心血管系死亡リスクの有意な危険因子であった。

d. 「昼間血圧が変動しやすいと脳心血管系死亡リスクが高い」

自由行動下血圧で観察可能な血圧変動として、昼間、夜間における 30 分毎の血圧値の標準偏差 (SD) で表される、より短期の血圧変動がある。昼間血圧 SD が大きいほど脳心血管系死亡リスクは大であった (表 1. 論文 5)。

③ 家庭血圧を用いた追跡研究

大迫研究では、早朝起床後一時間以内に、原則として毎朝一回、平均三週間、家庭血圧を測定した、40 歳以上の町民を代表性する 1,913 人をコホートとして、その予後を追跡している。これまでに以下の知見が、この対象者の長期追跡により得られている。

a. 「家庭血圧の脳心血管系死亡予測能は、随時血圧よりすぐれている」

家庭血圧と脳心血管系死亡リスクの間には、直線的 lower the better の関連があった。家庭血圧と随時血圧を同時に連続変数として Cox 比例ハザードモデルに入ると家庭血圧のみが死亡リスクと有意に関連していた。この家庭血圧の高い予測能は 20 回という多数の測定点にのみ由来するのではなく、初期の 2 回の平均値を用いてさえ随時血圧に比べて高い予測能を有していた (表 1. 論文 6)。

b. 「家庭血圧 135/85mmHg 以上は高血圧である」
家庭血圧と総死亡との間には、J 型の関係があった。高い血圧域では脳心血管系死亡が多く、低い血圧域では非脳心血管系死亡が多かった。これら

の J 型関係を二次式に適合させ、parametrical に相対危険度が有意に増加する点から基準値を求め、135/85mmHg 以上を高血圧、それ以下を正常血圧とした(表 1. 論文 7)。この成績は、米国合同委員会第 6 次報告 (JNC-VI) にも引用された。

これより、家庭血圧を用いて血圧コントロールを行う際の降圧目標は 135/85mmHg 以下であることが示唆された。

c. 「家庭血圧では、収縮期血圧が拡張期血圧より重要である」

上記の基準値を用いて、家庭血圧により孤立性収縮期高血圧 (isolated systolic hypertension) を収縮期血圧 135mmHg 以上かつ拡張期血圧 85mmHg 以下、と定義した。孤立性収縮期高血圧者の脳心血管系死亡リスクは収縮期拡張期高血圧者と同等に正常血圧者の約 2 倍と高いが、孤立性拡張期高血圧者のリスクは正常血圧者と差がなかった。これより、家庭血圧を用いて血圧コントロールを行う際は、収縮期血圧をより重視すべきであることが示唆された(表 1. 論文 8)。

④ 24 時間自由行動下血圧・家庭血圧を用いた横断研究

追跡データのほかにも、横断的分析により以下の興味深い知見が得られた。

a. 再現性

家庭血圧の再現性は随時血圧に比べて極めて良好であり、疫学的手法、臨床薬理学的手法、あるいは臨床研究の手法として極めて優れていることが予想された(表 1. 論文 9)。

b. 随時血圧との関連

随時血圧と 24 時間自由行動下血圧も家庭血圧の相関係数は $r=0.4\sim 0.6$ であり、高い相関性は認められない。24 時間自由行動下血圧も家庭血圧も加齢とともに上昇するという傾向は随時血圧と差はないが、その上昇の程度は随時血圧に比べて少ない(表 1. 論文 10)。

c. 随時血圧との格差 (いわゆる白衣効果)

随時血圧と家庭血圧の格差は、若年・女性・非喫煙で降圧薬を服用していないもので大きく、高齢の降圧薬治療中の喫煙歴がある男性で小さい～

逆転していた(表 1. 論文 11)。一方、随時血圧と昼間自由行動下血圧値の較差は、body mass index (BMI) の上昇とともに増大した(表 1. 論文 12)。

d. 血圧の短期変動性

24 時間自由行動下血圧により測定される 30 分毎の血圧の変動性 (短期変動性) の指標 (標準偏差、SD) は、昼間、24 時間のみならず、夜間においても明らかに加齢とともに増大した。更に血圧レベル、脈圧の増大、BMI の増大も独立した短期変動性の規定因子であった(表 1. 論文 13)。

e. 血圧の日内変動

夜間降圧が昼血圧レベルの 10% 以内のものを non-dipper とする時、non-dipper の存在は、高齢男性に多く、殊に正常血圧者に多く認められた。一方夜間降圧が昼間血圧レベルの 20% 以上を示すいわゆる extreme-dipper の出現は若年者では血圧レベルに関係なく比較的高頻度であった。この頻度は加齢とともに男女とも減少し、ことに高齢男性ではこの頻度は少ない。ところが高血圧高齢女性ではこの頻度は若年者と変わらず、高い出現頻度が維持された。性別・年齢・BMI は多変量解析においても独立した夜間降圧度の規定因子であった(表 1. 論文 14)。

f. 血圧の朝晩格差

朝の家庭血圧値は夜の家庭血圧値より大きく、降圧薬治療中の男性で特にその差が大であった。また血圧の朝晩格差と血圧の日間変動には正の関連があった(表 1. 論文 15)。

g. 血圧の日間変動

日間変動の指標である平均 20 日間 20 回測定された家庭血圧の SD は同様に加齢とともに増加した。また降圧薬服用者で日間変動は大であった(表 1. 論文 15)。

h. 高血圧のコントロール状況

随時血圧値のみならず 24 時間自由行動下血圧値・家庭血圧値においても、降圧薬服用者の半数において血圧のコントロールは不良であった(表 1. 論文 16)。

⑤ 遺伝疫学研究

大迫研究では、高血圧、臓器障害の関連遺伝子

る。本研究は2001年3月29日に交付された3省庁合同ガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて実施しているものである。

これまでの主要な報告を表2に示す。

D.E. 考察・結論

生活習慣病は自覚症状に乏しいことから、国民全体に対して、行政主体のキャンペーンを行っても効果には限度がある。具体的な遺伝因子、およびその影響を作用する環境要因を明確にし、個人の体質に応じた個別指導を行うことは、生活習慣病の発症予防、重篤な合併症への進展予防や循環器死亡の減少が図られるのみならず、多剤服用による医療費の高騰や副作用の軽減、QOLを維持することにより高齢者の自立と介護費用の削減にもつながることが期待される。また日本人の体質に応じた具体的な危険因子の同定およびこれに応じた至適療法の確立は、副作用の予防や無駄な薬剤の投与、非効果的な民間療法などの淘汰にも直結する効果的かつ即効的な施策といえる。

24時間血圧・家庭血圧に基づく詳細な臨床像および豊富な中間型表現型として利用可能な臨床情報、詳細な環境因子に関する情報を併せ持つのみならず、前向きに追跡研究が行える本研究より得られる知見は、厚生労働行政において直ちに活

用できるものであり、具体的な生活習慣病予知・予防方法の確立、合併症への進展防止、ひいては生活習慣病罹患者数の低減に大いに役立つことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (4) 大久保孝義 他 大迫研究にみる家庭血圧の重要性, 日医雑誌 131: NKG16-18, 2004.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 健康危険情報

なし

表 2. 大迫町における遺伝疫学研究

著者	タイトル	雑誌名, 年, 号, ページ	要旨
1 Takami S, et al.	Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. The Ohasama study.	Am J Hypertens, 2000; 13, 121-127.	大迫町の脳心血管・代謝疾患のない 134 人において, ACE ID 多型, AT1 A1166C 多型, AT2 C3123A 多型がラクナ梗塞との関連を調べた。AGT M235T 多型が脳幹・基底核・全脳においてラクナ梗塞の数と有意に関連していた。AT1 多型は基底核領域・全脳において有意にラクナ梗塞と関係しており, 若い集団において PVH とも関連していた。ACE と AT2 の多型は関連がなかった。
2 Ishikawa K, et al.	Human G-protein beta3 subunit variant is associated with serum potassium and total cholesterol levels but not with blood pressure	Am J Hypertens, 2000; 13, 140-145.	大迫町のコホートに基づく 332 人と大阪における 762 人の症例対照においてヒト G プロテイン β サブユニットの C825T 多型を調べたところ, 多型間にも高血圧者の頻度や血圧レベル, ラクナ梗塞の数, 頸動脈の肥厚は変わらなかった。大迫町の分析においてカリウム値が 3 群間で有意に異なっており, CC 多型を持つものが男女にかかわらず総コレステロールが低く, 男性では HDL コレステロールも低かった。
3 Matsubara M, et al.	Japanese individuals do not harbor the T594M mutation but do have the F592S mutation in the C-terminus of the beta-subunit of the epithelial sodium channel: the Ohasama study.	J Hypertens, 2000; 18, 861-866.	大迫一般住民 803 人における解析で上皮性ナトリウムチャンネル β サブユニット C 末端の T594M 変異を持つものはいなかった。F592S 変異を持つものが 4 名認められたが, この変異は血圧レベルや生化学検査に關与しなかった。
4 Matsubara M, et al.	Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-334T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study.	J Hypertens, 2001; 19, 2179-2184.	大迫一般住民 803 人における解析で, T-344C の T アレルの頻度は 0.64 と白人より高かった。多型間で 24 時間の血圧レベルに差が認められなかったものの, CC 群において夜間降圧度が有意に高く, 層別解析では高齢者, 男性において有意に有意であった。心血管疾患の既往は CC 群で有意に少なかった。
5 Matsubara M, et al.	Haplotypes of aldosterone synthase (CYP11B2) gene in the general population of Japan: the Ohasama study.	Clin Exp Hypertens, 2001; 23, 603-610.	大迫町の 1290 人における遺伝子サンプリングにおいて, T-344C と K173R との間には完全な連鎖不平衡が認められ, T-344C 多型と CYP11B2-VYYP11B1 間の変換との間にも連鎖不平衡が認められ, -344T-173Lys-intron2 without Conversion, -344T-173Lys-intron2 with Conversion, -344C-173Arg-intron2 without Conversion の 3 つのハプロタイプが存在しなかった。
6 Asai T, et al.	Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study.	Hypertension, 2001; 38, 1321-1324.	大迫町の 1250 人においてエンドセリン 1 のエキソンの G/T 多型を解析したところ T アレルの頻度が白人に比して有意に高かった。ベータスラインの特徴に差異は認められなかった。BMI25kg/m ² の肥満者に限った解析では T アレルを持つ群で拡張期血圧が 1.8mmHg 高かった。
7 Suzuki M, et al.	Genetic Polymorphisms in the beta-subunit of the epithelial sodium channel (betaENaC) gene in the Japanese Population.	Clinical Experimental Nephrology, 2002; 6, 130-134.	大迫町の 1245 人のうちからランダムに選ばれた 100 人の正常血圧者と 100 人の高血圧者のナトリウムと上皮性ナトリウム β サブユニットのエキソン 1-7 と 9-11 の解析を SSCP により行った。エキソン 5, 6, 7 に稀な変異が認められ, そのうちエキソン 6 の P369H 変異がミセンス変異であった。血圧に関する有意な関係は認められなかったものの, V434M をもつ 5 人のうち 3 人は高血圧者であった。V434M を持つものはナトリウム濃度が高く, レニン活性が低い傾向にあった。P369H を持つものは拡張期血圧が高かった。P369H と P592S を持つものは異常は認められなかった。
8 Matsubara M, et al.	Genotypes of the betaENaC gene have little influence on blood pressure level in the Japanese population.	Am J Hypertens, 2002; 15, 189-192.	大迫町の 803 人のうち 3 人にエキソン 8 の V434M 変異が認められ, 8 人にエキソン 12 の G77576C 変異が認められたが, 臨床的特徴に変化はなかった。
9 Matsubara M, et al.	Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study.	J Hypertens, 2002; 20, 1121-1126.	大迫町の一般地域住民で遺伝子解析を行った 1245 人と ABPM 測定を行った 803 人の解析を行った。ACE 遺伝子 I/D 多型の D アレルの頻度は白人より少なかった。ACE 遺伝子の I/D 多型と血圧レベル, 心血管疾患の既往, 血圧日内変化には関係がなかった。
10 Fukuda M, et al.	Association of a mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama study.	Hypertens Res, 2002; 25, 179-184.	大迫町の 1046 人を対象に肥満細胞キマラーゼ遺伝子の多型を調べたところ, G3255A 遺伝子多型と, 家庭血圧, 外来随時血圧との関連はなかったが, HDL コレステロールが高かった。
11 Fujiwara T, et al.	T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study.	Am J Hypertens, 2002; 15, 628-632.	大迫一般地域住民 802 人においてアンジオテンジノーゲン遺伝子の T+31C 多型を解析した結果, 24 時間血圧レベルにかわりはなかったが, 夜間血圧が TT 群で有意に低く, 夜間降圧度が有意に大きかった。
12 Sugimoto K	alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study.	J Hypertens, 2002; 20, 1779-1784.	大迫一般地域住民 1490 人では, ADD-1 genotype に差がみられなかったが, 60 歳未満の低レニン活性群では Gly/Gly 群が他の Add-1 遺伝子多型群に比して 24 時間血圧, 家庭血圧高値であった。高血圧者は Gly/Trp や Trp/Trp 遺伝子多型を持つものが, 正常血圧者に比べて多かった。
13 Kikuya M, et al.	A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study.	Hypertens Res, 2003; 26, 141-145.	大迫一般地域住民 802 人においてアンジオテンジニン 2 受容体タイプ 1 遺伝子の A/C1166 多型を調べたところ, C アレルを持つ群で日中の血圧が高かったが, 年齢, 性別, BMI, 喫煙で補正したところ有意とはいえなかった。
14 Matsubara M, et al.	T+31C polymorphism (M235T) of the angiotensinogen gene and home blood pressure in the Japanese general population: the Ohasama Study.	Hypertens Res, 2003; 26, 47-52.	大迫一般地域住民 1245 人においてアンジオテンジノーゲン M235T 多型を調べたところ, 家庭血圧レベル, 高血圧者の頻度に変わりはなかった。40 歳以上 60 歳未満に限ると有意ではないものの, 全体及び老年者において尿圧の頻度が 3 群間で異なっていた。
15 Matsubara M, et al.	CYP11B2 Polymorphisms and Home Blood Pressure in a Population-Based Cohort in Japanese: the Ohasama Study.	Hypertens Res, 2004; 27, 1-6.	大迫一般住民 1245 人において -344CT 多型や intoron2 の多型と高血圧との関連を調べたところ, -344T アレルは血圧レベルは変わらなかったものの高血圧者の頻度が有意に高かった。60 歳以上の群において心血管疾患の既往と有意に関連していた。CYP11B2 の intoron2 の conversion 多型については臨床データと関連はなかった。

分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入（糖尿病発症遺伝子検索）

分担研究者 岡 芳知 東北大学大学院大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 教授

研究要旨

糖尿病候補遺伝子座の一つ 6p22.3-p22.2 にある、GPLD1 (Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D 1) 遺伝子に着目し検索を進め、その遺伝子多型 V30I と 2 型糖尿病発症との関連性を見出した。

A. 研究目的

糖尿病の大多数を占める 2 型糖尿病は遺伝的背景に環境因子が加わって発症する疾患であり、インスリン分泌障害とインスリン作用障害がその病態である。したがって、2 型糖尿病の遺伝素因の解明するためには、インスリン分泌と作用における重要分子の遺伝子（候補遺伝子）を取り上げて検討するのが有力な方法のひとつである。しかし、これらの遺伝子をすべて網羅して検討するには膨大な経費と労力を要する。一方、全く異なったアプローチである、2 型糖尿病を共に罹患している兄弟姉妹（sib-pair）解析から、糖尿病発症関連遺伝子が存在すると思われる遺伝子座がいくつか報告されている。そこで、これらを組み合わせ、候補遺伝子座に存在する候補遺伝子に着目して検討を進めることで、効率よく糖尿病発症関連遺伝子を見出そうと考えた。糖尿病発症関連遺伝子の解明は効率よい予防的介入・予防施策に結び付けられる。

B. 研究方法

糖尿病候補遺伝子座の一つ 6p22.3-p22.2 にある、GPLD1 (Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D 1) 遺伝子に着目し、まず、その遺伝子多型を検索し、ついで、それぞれの多型について、2 型糖尿病患者と健常者での比較検討を行った。さらに、経口糖負荷試験正常者でのインスリン分泌能との関係につ

いても検討を加えた。なお、GPLD1 は細胞膜の GPI-glycan を水解し、inositol-glycan を遊離する酵素である。

（倫理面への配慮）

本研究の中のヒト遺伝子解析研究は、3 省庁合同指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して計画、実施され、東北大学医学部倫理委員会で承認されている（承認番号 2003-265）。すなわち、人権擁護に十分な配慮がなされており、DNA 検体はインフォームドコンセントのもとに取得され、非連結匿名化されている。

C. 研究結果

GPLD1 遺伝子にアミノ酸置換をともなう多型 6 箇所を同定し、そのひとつの V30I 多型では、30I のアレル頻度が、糖尿病患者では対照群の超健常者（60 歳以上で糖尿病を発症しておらず、2 親等内に糖尿病患者なし）に比べて有意に高く（ $p=0.012$ ）、また、別の対照である、糖負荷試験で耐糖能が正常であった者に比べても有意に高い（ $p=0.02$ ）ことを見出した。

D.E. 結論・考察

GPLD1 遺伝子多型の 30I を有する者では 30V を有する者に比べて、2 型糖尿病を発症しやすい。今後、GPLD1 多型が糖尿病発症機構のどこに関わるかを明らかにすることが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

檜尾好徳、鈴木進 et al. Urotensin 2 遺伝子多型の 2 型糖尿病発症における役割。平成 15 年度日本糖尿病学会総会

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 健康危険情報

なし

分子疫学に基づいた高血圧・糖尿病の予防的介入（高血圧発症遺伝子探索）

分担研究者 荻原俊男 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座教授

研究要旨

高齢者における循環器疾患の早期治療・予防は厚生労働行政の重要な課題となる。本研究では、高齢者の循環器疾患罹患リスクを高める疾患感受性遺伝子解析を行い、日本人に特徴的な体質を検討した。その結果、内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）遺伝子多型が高齢者の収縮期高血圧リスクとなり、認知機能障害を惹起することや、代表的な4つの高血圧感受性遺伝子の食塩感受性リスクアレル頻度が高いことがわかり、我が国ではより厳格な減塩指導が必要であることが示された。本研究成果は今後の予防的介入に貴重な知見を与えると考える。

研究協力者

勝谷 友宏

大阪大学大学院医学系研究科

加齢医学講座・講師

A. 研究目的

超高齢化社会において、重篤な循環器疾患の発症は、高齢者 QOL (quality of life) の著しい低下と社会負担増を招く。循環器疾患発症予防のためには、個人の体質にあった個別の施策を勘案することが厚生労働行政において重要と考える。本研究では大迫研究での高血圧感受性遺伝子解析を通じて、遺伝子多型解析の有効な活用方法を検討した。

B. 研究方法

本研究は東北大学大学院臨床薬学との共同研究によって実施された。対象者として遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大迫研究参加者ならびに大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。食塩疾患感受性遺伝子として、アンジオテンシノーゲン遺伝子の *T+31C* 多型 (*AGT/T+31C*)、 α アデュシン遺伝子の *Gly460Trp* 多型 (*ADD/Gly460Trp*)、アルドステロン合成酵素遺伝子の *C-344T* 多型 (*CYP11B2/C-344T*)、G 蛋白 $\beta 3$ サブユニッ

ト遺伝子の *C825T* 多型 (*GNB3/C825T*) の4つを検討した。また内皮機能障害との関連が示唆される内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子の *Glu298Asp* 多型 (*eNOS/G894T*) の検討も行った。遺伝子型は TaqMan PCR 法を用いて決定し、統計学的解析は JMP4.0 (SAS Inc.) を用いて行った。

（倫理面への配慮）3省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に基づき研究計画を大阪大学および東北大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した。

C. 研究結果

欧米で最もよく検討されている4つの高血圧感受性遺伝子の日本人一般集団における頻度は、*AGT/T235* アレルが 81%（白人では 45%）、*ADD1/Trp460* アレルが 57%（白人では 15%）、*CYP11B2/T-344* アレルが 69%（白人では 50%）、*GNB3/T825* アレルが 52%（白人では 25%）と全て有意に ($p < 0.01$) に高値であった。一方、大迫研究の高齢者（65 才以上）において、*eNOS/T894* アレル保有者の収縮期血圧は 138.8mmHg と GG 型（134.3mmHg）よりも有意 ($p < 0.034$) に低く、脈圧 ($p < 0.025$)、高血圧罹患 ($p < 0.05$) とも有意な関連を示した。さらに、*eNOS/T894* アレル保

有者の MMSE スコアも有意 ($p < 0.01$) に低く、同多型と認知機能低下との関連も示唆された。

D. 考察

AGT/T+31C は AGT/M235T と完全連鎖不平衡にあり、C+31 アリル保有は食塩感受性を高めると考えられている。大迫研究で non-dipper 型血圧日内変動と関連を示したこと (Am J Hypertens 2002)、また ADD/Trp460 が食塩感受性と関連の深い低レニン性高血圧と相関を示したこと (J Hypertens 2002)、G 蛋白 $\beta 3$ サブユニットが Na-H ATPase と関連することとも考え合わせると、日本人においてこれら食塩感受性アリルが高頻度であることは、我が国の循環器疾患発症予防には減塩が有効であることをあらためて示す結果といえる。一方、内皮機能との関連が深い eNOS/T894 アリル保有が、高齢者の収縮期高血圧、認知機能障害と関連が深いことが示唆され、酸化ストレスのスカベンジが有効な介入であると考えられた。

E. 結論

疾患感受性遺伝子多型を活用し、個人の体質に応じた予防的介入の可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Katsuya T. *et al.* Salt Sensitivity of Japanese from the Viewpoint of Gene Polymorphism. *Hypertens Res* 26: 521-525, 2003.
- (2) Katsuya T. *et al.* Genetic risk factors for cerebral infarction using data from a largescale genetic epidemiological study: the Ohasama Study. *Geriat Gerontol Int* 3: 150-153, 2003.
- (3) 杉本研 他 高血圧における遺伝因子の関与～高血圧感受性遺伝子の遺伝子他型、遺伝子発現の解析から～ 血圧 11: 77-80, 2004.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 健康危険情報

なし