

厚生労働科学研究費補助金
萌芽的先端医療技術推進研究事業

遺伝子多型検索による高血圧個別化医療の
確立に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

平成19（2007）年4月

主任研究者 河野雄平
（国立循環器病センター）

目 次

I. 総括研究報告

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

国立循環器病センター 内科部長 河野 雄平・・・1

資料：研究協力施設リスト、登録票、調査票（1）（2）、中止・脱落報告票、
ポスター

II. 分担研究報告

1. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

-日本人一般住民における高血圧感受性遺伝子多型：41 高血圧候補遺伝子からの検討-

国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢・・・11

2. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

- カルシウム拮抗薬の降圧効果関連遺伝子多型の同定(後ろ向き研究)-

国立循環器病センター 医員 神出 計・・・13

3. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

「ゲノム時代の臨床研究とイノベーション支援体制」

-分子診断技術の進歩と体外診断用医薬品（IVD）の国際整合化-

順天堂大学臨床薬理学 教授 佐瀬 一洋・・・15

4. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

- 候補遺伝子アプローチによる降圧剤感受性遺伝子同定の戦略 -

国立循環器病センター研究所 病因部 部長 宮田 敏行・・・18

5. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

- 遺伝子解析、遺伝子診断システムの開発 -

国立循環器病センター研究所 循環分子生理部 室員

花田 裕典・・・26

6. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

- GEANE 研究の解析とデータマネジメントに関する研究 -

国立循環器病センター研究所 病因部 室員	嘉田 晃子	28
7. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 - 降圧薬感受性遺伝子同定のための多施設前向き臨床試験 (臨床試験の推進) - 大阪大学大学院 医学系研究科老年・腎臓内科学 教授	萩原 俊男	30
8. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 日本大学 医学部 内科学講座総合内科 教授	相馬 正義	32
9. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学 教授	笹栗 俊之	34
10. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 国立病院機構九州医療センター 内科医長	土橋 卓也	36
11. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 - 寝たきり高齢者における体位変動性血圧低下に関する研究 - 金沢医科大学 高齢医学部門 教授	森本 茂人	37
12. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 愛媛大学大学院病態情報内科学講座 教授	檜垣 實男	42
13. 遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究 愛媛大学 医学部 老年医学講座 教授	三木 哲郎	47
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		49
IV. 研究成果の刊行物・別刷り		55

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

主任研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

主任研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門 部長

研究要旨:降圧薬の降圧効果ならびに副作用に関与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療が可能になる。これを実現するために、降圧薬感受性遺伝子同定を目的とした前向き多施設臨床試験（GEANE研究:UMIN-CRT-C000000119）を平成17年より開始した。これにより多数の症例に3種類の降圧薬（サイアザイド系利尿薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬）投与をクロスオーバーで行い、ここで得られた血圧や副作用などの情報と遺伝子多型をゲノム網羅的ならびに候補遺伝子法にて調べ、主要降圧薬の降圧効果、副作用に関わる一塩基多型(SNP)を明らかにする。

分担研究者名

友池仁暢 国立循環器病センター
病院長

神出 計 国立循環器病センター
医員

佐瀬一洋 順天堂大学 教授

宮田敏行 国立循環器病センター
研究所 部長

花田裕典 国立循環器病センター
研究所 室員

嘉田晃子 国立循環器病センター
室員

萩原俊男 大阪大学大学院 教授

相馬正義 日本大学医学部 教授

笹栗俊之 九州大学大学院 教授

土橋卓也 国立病院機構九州医療セン
ター 医長

森本茂人 金沢医科大学医学部 教授

檜垣實男 愛媛大学医学部 教授

三木哲郎 愛媛大学医学部 教授

A. 研究目的

高血圧とくにその大部分を占める本態性高血圧の成因や病態に、種々の遺伝子が関与することが明らかにされつつある。遺伝的要因はまた、高血圧の非薬物および薬物治療においても影響していると考えられる。薬物治療が高血圧患者の予後を改善することは証明されているが、降圧薬の効果や副作用には個人差が大きく、それぞれの症例

に適した個別的治療の確立は重要な課題であると考えられる。

降圧薬の効果ならびに副作用に關与する遺伝子の多型を同定し、これを迅速に調べるシステムを臨床の現場に導入することにより、遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療を実現することが本研究の最終目標である。2年目にあたる平成18年度はGEANE研究の症例登録を推し進め、特に全遺伝子網羅的解析をDNAマイクロアレイを使用し進めることである。

B. 研究方法

対象は国立循環器病センター高血圧腎臓内科ならびに共同研究施設に受診中の本態性高血圧患者のうち血圧が収縮期血圧140mmHg以上180mmHg未満、拡張期血圧90mmHg以上110mmHg未満の軽症から中等症までの症例を対象とする。エントリー時に降圧薬の効果ならびに副作用に關する遺伝子多型の同定を目的とした研究であることを説明し、インフォームド・コンセント取得後1-2カ月は観察期とし、この間に血圧測定、遺伝子ならびに副作用評価のための血清カリウムや血糖、脂質、尿酸などを含む採血を施行する。その後、無作為交叉法により、サイアザイド系利尿薬(インダパミド1-2mg)、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(バルサルタン40-80mg)、カルシウム拮抗薬(アムロジピン2.5-5mg)を用いての単剤治療を各3カ月行う。各薬剤は、はじめの1カ月間は少量を、次の2カ月間は通常用量を内服させる。各治療期の終了時に生化学検査採血を施行し、血圧測定は外来と家庭の両方を用い、増量後の2カ月の平均値で評価する。観察期を含め計10-11カ月

で試験を終了する。遺伝子解析はDNAマイクロアレイ法による全染色体領域にわたる50万SNPならびに3種降圧薬の薬理作用に關わりの深いと考えられるレニン・アンジオテンシン關連遺伝子や水・電解質代謝關連遺伝子などや薬物代謝酵素(CYP)やトランスポーター關連遺伝子を含む、数百の候補遺伝子多型である。候補遺伝子の多型の決定はTaqMan PCR法を用いる。解析は匿名化された遺伝情報ならびに臨床情報を合わせて、国立循環器病センターならびに各共同研究施設で分担して行う予定である。症例登録は平成18年度末までで目標症例数は150例である。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で審議を受け平成17年8月日承認されている。また研究分担施設ならびに研究協力施設も各施設の倫理審査委員会の承認を受けて試験を開始している。遺伝子採血後に検体はすべて匿名化し、連結可能匿名化方式にて臨床情報と合わせて解析を行う。共同研究施設の検体もすべて匿名化後に国立循環器病センターに集め、遺伝子解析を行っている。また降圧薬投与中には患者の体調に配慮し、副作用を疑う臨床的兆候を認めた場合は試験を中止する。

C. 研究結果

研究参加施設は全部で24施設に増えた。平成19年3月27日までに全体で目標症例数を超える153名の症例がエントリーされた。うち10例は中止・脱落例を含んでいる。そのほとんどが患者の転

居や同意の撤回などによるものであったが、1例のみインダパミド内服により動悸などの症状を訴え試験が中止になった例があった。薬剤の中止により症状は軽快した。その他の登録例の経過は順調である。遺伝子解析は主にDNAマイクロアレイ法を用いた50万SNPのゲノム網羅的解析を中心に行い、97%以上のコールレートを維持できるプロトコールを確立した。約8割の症例でゲノム網羅的解析遺伝子解析が完了している。

D. 考察

GEANE研究は、降圧薬の効果ならびに副作用に関連する遺伝子多型を同定するための初めての前向き多施設共同研究である。本研究において用いられる降圧薬は、いずれも高血圧治療ガイドラインにおいて推奨されている主要降圧薬であるが、それらの薬効や副作用にはかなりの個人差が認められている。本研究により、それぞれの降圧薬に特異的な感受性遺伝子や副作用関連遺伝子多型が同定されることが期待される。また、これらの多型を簡便にかつ迅速にタイプングできる遺伝子多型診断キットを独自に開発し、さらにこの検査システムを用いて降圧薬の選択を行い、従来からのガイドラインに従って降圧薬を選択した場合と比較する前向き臨床試験（GEANE2研究）を施行することを計画している。本研究の今後の成果は、遺伝子情報を基にした高血圧の個別化治療の確立に寄与すると考えられる。

E. 結論

降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験（GEANE研究）を推進した。

本研究の成果が遺伝子情報を基にした高血圧の個別化治療の確立に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variation of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population: six rare missense/frameshift mutations. Hypertension Research 29: 243-252, 2006.

2) Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T: Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. Hypertension Research 29: 611-619, 2006.

3) Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y: Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. American Journal of Hypertension, 19: 880-

886, 2006.

2. 学会発表

- 1) Kawano Y, et al: Susceptible single nucleotide polymorphisms to the hypertensive complications and effectiveness of antihypertensive drugs, 第70回日本循環器学会総会, 名古屋, 2006.
- 2) Kawano Y, et al: Hypertension

Control Based On Home Systolic Pressure (HOSP) study: design and interim report of the main study. 21th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Fukuoka, 2006 (10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

(GEANE 研究資料)

研究協力施設リスト

登録票

調査票(1)(2)

中止・脱落報告票

ポスター

(別紙) 研究協力施設リスト

	研究協力施設名
1	札幌医科大学第2内科
2	獨協医科大学循環器内科
3	国立病院機構静岡医療センター内科
4	京都工場保険会診療所
5	川崎医科大学腎臓内科
6	済生会呉病院内科
7	宮崎大学医学部第1内科
8	国立病院機構長崎神経医療センター内科
9	北九州市立若松病院内科
10	国立病院機構福岡東医療センター内科
11	香川大学医学部第2内科
12	東京大学医学部腎臓内分泌内科
13	医療法人 文杏堂 杉病院 内科
14	和光堂 一本松病院 内科
15	東宝塚さとう病院
16	勝谷医院

GEANE 研究：登録票

送付先： 国立循環器病センター 臨床研究センター内 GEANE 研究事務局
大阪府吹田市藤白台5-7-1 (〒565-8565)

FAX: 06-6872-6371

送付日： 年 月 日

施設名： FAX:

担当医氏名：

施設内認識番号： 年齢： 歳 男 ・ 女

同意取得日： 年 月 日

投薬開始予定日： 年 月 日

選択・除外基準

- | | | |
|------------------------------------|-----|-----|
| 1. 利尿薬、AII 受容体拮抗薬、Ca 拮抗薬を使用できる。 | はい | いいえ |
| 2. 遺伝子解析に同意している。 | はい | いいえ |
| 3. 血圧値が 180/110mmHg 以上を示す重症高血圧である。 | いいえ | はい |
| 4. 妊娠、出産の可能性がある。 | いいえ | はい |
| 5. その他担当医が不相当と判断した。 | いいえ | はい |

GEANE 研究:調査票(1)

送付先	GEANE 研究事務局	F A X	06-6872-6371
登録番号		登録日	年 月 日
調査日	年 月 日		
施設名		担当医名	

◆対象者情報

年 齢	才	性 別	M F	身長: cm	体重: kg
高血圧治療歴		<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
合 併 症	高脂血症	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
	糖尿病	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
	高尿酸血症	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
	心血管疾患	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
	腎障害	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	(血清 Cre	mg/dl)
	その他	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
生活習慣	飲酒	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 時々	<input type="checkbox"/> ほぼ毎日(30ml/日まで) <input type="checkbox"/> ほぼ毎日(30ml/日超)	
	喫煙	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 以前にあり	
使用薬剤	抗高脂血症薬	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	薬剤名()	
	抗糖尿病薬	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	薬剤名()	
	抗高尿酸血症薬	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	薬剤名()	
	抗血小板・抗凝固薬	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	薬剤名()	
	他の循環器系作用薬	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	薬剤名()	

◆高血圧家族歴

	父	母	兄弟 (人)	父方 祖父	父方 祖母	母方 祖父	母方 祖母	父兄弟 (人)	母兄弟 (人)	子 (人)
高血圧										
心臓病										
脳卒中										
糖尿病										

◆ 終了後薬剤

アムロジピン バルサルタン インダパミド その他() 併用薬()

GEANE 研究:調査票(2)

		観察期	3ヶ月後	6ヶ月後	9ヶ月後
調査日		年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
副作用		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()
中止・脱落		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()
使用薬剤		降圧薬以外 ()	A アムロジピン B バルサルタン C インダパミド	A アムロジピン B バルサルタン C インダパミド	A アムロジピン B バルサルタン C インダパミド
血 圧	初期量外来血圧 収縮期/拡張期/脈拍		/ /	/ /	/ /
	○外来血圧 収縮期/拡張期/脈拍	/ /	/ /	/ /	/ /
	家庭血圧(3日平均朝)	/ /	/ /	/ /	/ /
	(夜)	/ /	/ /	/ /	/ /
心電図	SV1+RV5=	mm	mm	mm	mm
	ST・T 低下	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	不整脈	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他()	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり() 他()
○尿 蛋白		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
○血液	Cholesterol	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	Triglyceride	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	HDL-C	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	Glucose	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	BUN	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	Creatinine	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	Uric acid	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	K	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
	※PRA	ng/ml/h	ng/ml/h	ng/ml/h	ng/ml/h
	※PAC	ng/dl	ng/dl	ng/dl	ng/dl
	HbA1c	%	%	%	%
	IRI	μU/ml	μU/ml	μU/ml	μU/ml
心エコー	LVDD	mm	mm	mm	mm
	LVSD	mm	mm	mm	mm
	IVS	mm	mm	mm	mm
	PW	mm	mm	mm	mm
尿アルブミン(随時尿)		mg / gCr	mg / gCr	mg / gCr	mg / gCr
脈波速度(baPWV)		右 cm / s 左 cm / s	右 cm / s 左 cm / s	右 cm / s 左 cm / s	右 cm / s 左 cm / s
症状	頭痛・頭重	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	めまい・ふらつき	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	倦怠・脱力	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	動悸・息切れ	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	腹痛・腹部不快	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	便秘	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	下肢浮腫	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	その他				

○印は必須項目

※PRA、PAC はバルサルタン、インダパミド投与後は測定

GEANE 研究:中止・脱落報告票

送付先	国立循環器病センター 臨床研究センター 内 GEANE 研究事務局 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 FAX:06-6872-6371
-----	---

送付日	年 月 日
-----	---

施設名		FAX	
担当医 氏名			
登録番号			
中止・脱落日	年 月 日		
〔 理 由 〕			

GEANE研究

Gene Evaluation for ANtihypertensive drug Effect Study

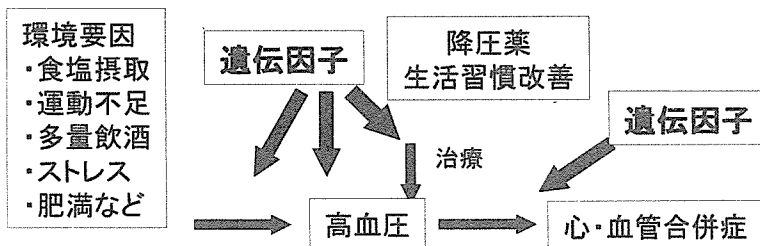
～降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験～

当院は、降圧薬の効果・副作用に関わる遺伝子を探
索するGEANE研究に参加しています

降圧薬の効き目にはひとりひとりで差があり、遺伝的な
要因も関係していると考えられます。本研究では3種類の
降圧薬を順番に内服して頂いて、その効果と遺伝子の関
係を調査します。軽症～中等症の高血圧の方にご参加を
お願いしています。

ご関心のある方は担当医にご相談ください

高血圧における遺伝因子の影響



研究責任者
国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門

部長 河野雄平
医師 神出 計

GEANE研究は遺伝子研究「ミレニアム・ゲノム・プロジェクト」の一環として始まり、
現在厚生労働科学研究として行われている、降圧薬の効果・副作用に影響を与
える遺伝子を発見する事を目的とした研究です。本研究は国立循環器病センター
の倫理委員会で承認されています。

高血圧は最も多い生活習慣病で、循環器病の重要な危険因子です。高血圧治
療が脳卒中や心筋梗塞等の予防に有効である事も確かめられています。降圧薬
の効き目や副作用を事前に予測できるようになれば、現在よりも効率的な高血圧
診療が可能になります。

国立循環器病センター
共同研究施設・機関

国立病院機構九州医療センター 腎・高血圧内科
大阪大学 老年・腎臓内科
日本大学 腎臓内分泌内科
九州大学大学院 臨床薬理学
金沢医科大学 高齢医学
愛媛大学医学部 老年医学
愛媛大学医学部 第二内科
札幌医科大学 第二内科
獨協医科大学 循環器内科
国立病院機構静岡医療センター
京都工場保健会診療所
川崎医科大学 腎臓内科
一本松病院(福岡県)
杉病院(福岡県)
済生会呉病院
宮崎大学 第一内科
国立病院機構長崎神経医療センター
若松病院
国立病院機構福岡東医療センター
東京大学 腎臓・内分泌内科
香川大学 循環器・腎臓・脳卒中内科
東宝塚さとう病院(兵庫県)
勝谷医院(兵庫県)

II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）
分担研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究

・日本人一般住民における高血圧感受性遺伝子多型：41 高血圧候補遺伝子からの検討

分担研究者 友池仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨:降圧薬の効果ならびに副作用に関与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療が可能になる。降圧薬の効果に関連する遺伝子多型は血圧調節に関わることが予測されるため、高血圧の原因遺伝子である可能性がある。我々は一般住民者検診を用いて高血圧感受性遺伝子多型を高血圧への関連が考えられる 41 遺伝子の内アミノ酸変異を伴う 61 多型に注目し検討した。結果として 11 遺伝子 11 多型が高血圧患者の頻度ならびに多型間で血圧値にも有意な関連性を認めた。これらの遺伝子多型は降圧薬感受性にも関与する可能性があるため、本研究にても候補遺伝子多型として検討する必要があると考えられる。

A 研究目的

高血圧診療の個別化医療を確立するために、最も実現化が近いと考えられる降圧薬感受性遺伝子多型の同定が本研究の主目的である。このための我々は前向き研究(GEANE 研究)を推進しているが、高血圧感受性遺伝子多型は降圧薬の効果に関与する可能性が高い。そのため我々はミレニアム遺伝子研究以後、継続して高血圧感受性遺伝子多型の同定を続けている。今回は高血圧に関連することが予測される候補遺伝子の内アミノ酸変異を伴う多型に注目し高血圧感受性遺伝子多型の同定を試みた。

B. 研究方法

対象は国立循環器病センター循環器病予防

検診部門にて行われている地域住民コホート研究に参加中の検診者でインフォームド・コンセントの得られた 1880 名(男性 866 名、女性 1014 名)。検診では血圧、身長、体重、喫煙歴、血清脂質、糖代謝などの一般的な項目を調べている。検討対象とした遺伝子は NCBI の OMIM データベースから“高血圧”をキーワードにして選択した 93 遺伝子の中で、遺伝子機能に深く関わることを予測されるアミノ酸変異を伴う多型を含みなおかつそれらの多型が両アレル頻度で 3%以上の 41 遺伝子 61 多型を検討対象とした。遺伝子多型のタイピングは TaqMan PCR 法にて行った。

(倫理面への配慮) 本研究を実施するにあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」にしたがう。検体はすべて連結可能

匿名化方式にて臨床情報と合わせて解析を行った。

C. 研究結果

各多型の遺伝子型間の血圧差を年齢、BMI、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒、降圧薬治療有無などの交絡因子を補正した後にも男・女、収縮期・拡張期いずれかで有意な差を認めたのは16遺伝子(*APOB*, *CAST*, *CLCNKB*, *CTNS*, *GHS*, *GYS1*, *HF1*, *IKBKAP*, *KCNJ11*, *LIPC*, *LPL*, *P2RY2*, *PON2*, *SLC4A1*, *TRH*, *VWF*)17多型であった。同様に多型の遺伝子型間で高血圧の頻度の差を多重ロジスティック解析を行った場合には11遺伝子(*CAST*, *CTLA4*, *F5*, *GC*, *GHR*, *LIPC*, *PLA2G7*, *SLC4A1*, *SLC18A1*, *TRH*, *VWF*)11多型が有意な差を示した。この中で5遺伝子(*CAST*:calpastatin, *LIPC*:hepatic lipase, *SLC4A1*:band 3 anion transporter, *TRH*:thyrotropin-releasing hormone, *VWF*:von Willebrand factor)5多型(*CAST* C408S, *LIPC* V95M, *SLC4A1* K56E, *TRH* V8L, *VWF* T789A)は両解析で重なっていた。。

D. 考察

今回の検討からは *CAST* C408S, *LIPC* V95M, *SLC4A1* K56E, *TRH* V8L, *VWF* T789A は特に日本人高血圧感受性遺伝子である可能性が強いと考えられた。これらの遺伝子多型は降圧薬の効果にも関与している可能性が高いため GEANE 研究でこれらの遺伝子多型を含めて解析し検討することが必要と考えられる。

E. 結論

日本人一般住民において *CAST*, *LIPC*, *SLC4A1*, *TRH*, *VWF* のアミノ酸変異を伴うミスセンス変異が特に高血圧に関与する可能性が強いと考えられた。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T.

Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res* 29:611-619, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）
分担研究報告書

遺伝子多型検索による高血圧個別化診療の確立に関する研究
・カルシウム拮抗薬の降圧効果関連遺伝子多型の同定(後ろ向き研究)・

分担研究者 神出 計 国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門 医員

研究要旨：降圧薬の効果ならびに副作用に関与する遺伝子多型を同定し、臨床の現場に導入することより遺伝子情報に基づく高血圧個別化診療が可能になる。これを実現するために、我々は降圧薬感受性遺伝子同定のための前向き多施設臨床試験（GEANE 研究）を進めている。本年度は GEANE 研究に関連した解析として GEANE でも使用されているジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の降圧効果に関与する遺伝子多型をカルシウムチャンネル遺伝子に注目し、候補遺伝子アプローチにて同定を試みた。

A. 研究目的

高血圧診療の個別化医療を確立するために、最も実現化が近いと考えられる降圧薬感受性遺伝子多型の同定が本研究の主目的である。このための我々は前向き研究(GEANE 研究)を推進しているが、後ろ向き研究で GEANE にも使用されているジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(CCB)の降圧効果に関わる遺伝子多型の同定を試みた。

B. 研究方法

対象は CCB を処方された本態性高血圧患者 161 人（男性 85 人、女性 76 人）で、内服前、内服後 3 カ月の血圧を平均し降圧効果を検討した。遺伝子多型はカルシウムチャンネルで特に CCB の降圧に関与する可能性の高いサブユニット a1C(CACNA1C)と a1D(CACNA1D)遺伝子を検討した。CACNA1C はプロモーター領域から全コーディング領域をダイレクト・シー

クエンスすることにより一塩基多型(SNP)を同定し、それぞれ両アレル頻度 5%以上の SNP に対して TaqMan PCR 法でタイピングを施行した。また CACNA1D は両アレル頻度が 5%以上の SNP を公開データベース(dbSNP)より選別し、同様に TaqMan PCR 法でタイピングを施行した。(倫理面への配慮) 本研究を実施するにあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」にしたがう。検体はすべて連結可能匿名化方式にて臨床情報と合わせて解析を行った。

C. 研究結果

CACNA1C 11 個、CACNA1D 5 個の SNP をタイピングした。2 遺伝子の SNP と CCB 内服による降圧効果との関係を調べたところ、収縮期血圧(SBP)で 20mmHg 以上ならびに拡張期血圧(DBP)で 10mmHg 以上の降圧を認めた場合をレスポンス(R)、それ以外をノンレスポンス(NR)とした。

(NR)と定義して各 SNP のアレル頻度に占める R, NR の割合の比較にて、CACNA1C 527974G>A, CACNA1D rs312481G>A, rs129863C>T が有意な関連性を示した。

さらに降圧効果の比較においても、CACNA1C 527974G>A の A アレル保因者 (AA+GA) では CCB 投与後 SBP:13.4±20.6, DBP:9.0±9.5mmHg (いずれも p<0.0001) と有意な降圧を認められたが GG アレル保因者では有意な降圧を認めなかった。同様に CACNA1D rs312481G>A でも GG アレル保因者では SBP:13.4±21.8, DBP:9.6±10.1mmHg の有意な降圧があったが、A アレルでは認められなかった。

D. 考察

今回の検討から CACNA1C 527974G>A ならびに CACNA1D rs312481G>A は CCB の降圧効果に関連すると考えられる。多型関連の検討の場合、再現性が非常に重要となるため、本研究の結果は CACNA1C、CACNA1D の遺伝子多型を GEANE 研究で再度検討することが必要と考えられる。

E. 結論

後ろ向き研究で CCB の降圧効果に関与する多型 CACNA1C 527974G>A ならびに CACNA1D rs312481G>A を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M,

Okuda T, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. J Hypertens 25:103-110, 2007

2) Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T.

Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. Hypertens Res 29:243-252, 2006.

3) 神出 計, 又吉哲太郎, 河野雄平: サイアザイド系利尿薬の降圧効果に関与する遺伝子多型 腎と透析 61:791-794, 2006.

2. 学会発表

1) 神出 計, 河野雄平, 宮田敏行: 高血圧病態修飾遺伝子多型の探索 第 49 回日本腎臓学会学術総会 シンポジウム - 高血圧・腎疾患の遺伝的素因 平成 18 年 6 月 16 日 東京

2) Kamide K, et al. Sequencing for CYP2C9 Gene in 412 Japanese Hypertensives - Application to the Effectiveness of Angiotensin II Receptor Blockade - 21th International Society of Hypertension 平成 18 年 10 月 18 日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし