

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

老年病の発症に関わる
遺伝—環境ネットワークの解明
(H17-長寿-003)

平成18年度研究報告書
平成19 (2007) 年3月

主任研究者

三 木 哲 郎 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)

分担研究者

小 原 克 彦 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)

名 倉 潤 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)

田 原 康 玄 (愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学)

I. 総括研究報告

老年病の発症に関わる遺伝-環境ネットワークの解明

愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・教授 三木哲郎

-----3

II. 分担研究報告

1. ミレニアムプロジェクトの成果に基づいた高血圧感受性遺伝子解析

愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・教授 三木哲郎

-----14

2. 加齢に伴う腎機能低下の遺伝的背景 交感神経系遺伝子による候補遺伝子の解析

愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・助教授 小原克彦

----20

3. Catalase遺伝子多型と高血圧との相関

愛媛大学医学部附属病院・講師 名倉潤

----25

4. 日本人におけるINSIG2 rs7566605遺伝子多型と肥満との相関

愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学・講師 田原康玄

----29

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----34

IV. 研究成果の刊行物・別刷

----35

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークの解明

主任研究者 三木 哲郎 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・教授

研究要旨

本研究では、老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークを解明する目的で、遺伝—環境相互作用を踏まえ、高血圧ならびに肥満や腎機能等の感受性遺伝子解析を行った。ミレニアムプロジェクトの成果を基盤に行った高血圧感受性遺伝子解析では、14000 例の集団サンプルを用いた検討から、アミノ酸置換を伴う遺伝子 F 近傍の SNP2 が、種々の交絡因子を調整した上でも高血圧の独立した危険因子であることが示された。腎機能低下の感受性遺伝子解析からは、推定 GFR 値に対し、ADRB149 遺伝子多型が年齢との交互作用をもって有意に相関していたことから、この多型が加齢による腎機能低下の遺伝因子であることが示された。高血圧の有力な候補遺伝子多型である Catalase 遺伝子プロモーター領域の C-844T 多型と本態性高血圧との関連を検討した成績からは、C-844T 多型が中性脂肪との交互作用を介して高血圧と相関する可能性が示唆された。INSIG2 遺伝子 rs7566605 多型との肥満との検討結果からは、白人に比して平均体重の低い日本人では、当該遺伝子多型は肥満の感受性遺伝子多型とはなり難いことが示された。このように、本研究では様々なアプローチから老年病およびその基礎疾患に感受性を持つ遺伝子多型を、特に環境因子とのネットワークに着目して検討した。多因子疾患の遺伝因子は、個々には弱い影響力を示すものの総和として疾患発症に関与しているため、今後も、本研究のように大規模な集団サンプルを用いた検出力の高い解析を行い、エビデンスを蓄積していくことが疾患の遺伝的背景の全貌を捉える上で必要であるといえる。

三木哲郎	愛媛大学大学院医学系研究科 加齢制御内科学・教授
小原克彦	愛媛大学大学院医学系研究科 加齢制御内科学・助教授
名倉 潤	愛媛大学 医学部附属病院・講師
田原康玄	愛媛大学大学院医学系研究科 統合医科学・講師

ミレニアム・ゲノム・プロジェクト—高血圧等循環器疾患感受性遺伝子解析グループでは、高血圧感受性遺伝子を探るために、全ゲノムスクリーニングを行った。それと平行したサブ解析として、ゲノムワイドの候補遺伝子解析も行った。この候補遺伝子解析では、特にシグナル伝達系に着目し、全ゲノム範囲で約 300 個の遺伝子を選出してその感受性を検証した。同プロジェクト終了後も継続研究が実施されており、その成果を基盤に本研究では更なる検討を加えた。

腎機能は、著明な加齢性の変化を示し、糸球体濾過値は、80 歳で、20 歳時の約 2 分の 1 に低下することが報告されている。この加齢性腎機能低下は、加齢性腎硬化症 (senile renal sclerosis) とも呼ばれ、年齢以外にも、高血圧をはじめとした動脈硬化危険因子が大きく関連する。現在、腎機能評価法として、日常臨床で用いられている血

A. 研究目的

本研究では、老年病の発症に関わる遺伝—環境ネットワークを解明する目的で、遺伝—環境相互作用を踏まえ、高血圧ならびに肥満や腎機能等の感受性遺伝子解析を行った。

清クレアチニンは、加齢に伴う筋肉量の減少を反映して、老年者では不正確であることが知られている。この点を補正する腎機能推測法として、MDRDの日本人補正式が推奨されている。本研究では、加齢に伴う腎機能低下に影響する遺伝的背景についても、これらの指標を従属変数として、GLMを用いて、年齢との交互作用により検討を加えた。

活性酸素がもたらす血管内皮の損傷、血栓形成や内臓肥厚および炎症は結果的に動脈硬化、高血圧を引き起こす要因であると言われており、抗酸化酵素であるCatalaseは活性酸素の影響を軽減することから、高血圧の発症に関与する可能性がある。そこで本研究では、大規模一般地域住民を対象とし、高血圧の感受性候補遺伝子多型としてCatalase遺伝子のプロモーター領域に存在するC-844T多型と本態性高血圧との関連についても検討した。

肥満、特に内臓脂肪の蓄積は、インスリン抵抗性を介して高血圧や耐糖能異常等を引き起こす。これらの病態は心血管系イベントの重要な危険因子であることから、肥満の感受性遺伝子解析が世界的になされてきた。最近、白人や黒人においてINSIG2遺伝子の5'上流に位置するrs7566605多型が肥満と相関することが報告された。しかし、日本人においては当該遺伝子多型のアレル頻度や、食事などの肥満と密接するファクターがアメリカやヨーロッパのそれと大きく異なる。そこで本研究では、愛媛県下の一般地域住民を対象に、INSIG2遺伝子rs7566605多型と肥満との関連を検討し、日本人における当該遺伝子多型の感受性について検証した。

このような一連の遺伝子解析から、個々のSNPについてエビデンスを積み上げ、老年病の遺伝的背景の全貌を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ミレニアムプロジェクトの成果に基づいた高血圧感受性遺伝子解析

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの一環として行ってきた約300候補遺伝子のスクリーニングから得られた感受性SNP-1について、大規模集団サンプルを用いた検討を行った。解析対象とした遺伝子は、成長因子の1種をコードするものであり、1次スクリーニングでのp値は、劣性モデル

で0.034、オッズ比は1.315であった。大規模集団サンプルを対象とした検討の結果、年齢や性別などの交絡因子を調整したロジスティック回帰分析にても、当該SNPは高血圧の独立した因子であった($p=0.021$)。そこでこのSNP-1の周辺領域を前後50kbに渡ってファインマッピングを行い、より強い相関を示す遺伝子多型の検索を行った。

ゲノム網羅的なスクリーニングの成果についても検証した。ミレニアムプロジェクトでは、1次スクリーニングで約8.5万個のSNPを用いて全ゲノムを探索し、2次スクリーニングでは有意性の認められた2500SNPについて、別のサンプルで再検証した。2次スクリーニングの結果から、強い有意性を示す11SNPを選択し、大規模日本人サンプルを用いて有意性を検証した。

加齢に伴う腎機能低下の遺伝的背景の解析

JSHIPP研究に参加している愛媛県下の一般住民のうち、明らかな腎疾患、血清クレアチニン1.5mg/dl以上の腎機能障害者を除外した2355名を対象とした。早朝空腹時に採血を行い、血清クレアチニン濃度を測定した。体表面積は、身長、体重より算出した。腎機能として、MDRD(modification of diet in renal disease study)式に日本人の補正指数0.881を乗じて求め、体表面積で補正し、個人あたりのGFR(ml/min)を算出した。

腎機能低下に関わるリスク因子として年齢、BMI、血圧、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂質、空腹時血糖を評価した。加齢に伴う腎機能低下に関連する遺伝子として、高血圧や動脈硬化との関連性がある交感神経系より表4に示す5遺伝子の多型を検討した。

多型間の比較は、ANOVAを用いて行った。GLMを用いて他の危険因子による補正を行った。加齢に伴う腎機能変化に対する遺伝的影響は、年齢と遺伝子多型の交互作用として解析した。

Catalase遺伝子多型と高血圧との相関解析

対象は、愛媛県下でコホート設定しているB企業従業員のうち、本研究の趣旨に同意の得られた約2500例とした。対象者の一般臨床検査所見は職域健診時の検査値を利用し、詳細なアンケート調査から生活習慣の情報を得た。対象者のDNAは末梢血より定法に則って抽出した。Catalase遺伝

子C-844T多型はMGBプローブによるTaqMan PCR法で決定した。解析に用いたプライマー/プローブの配列を以下に示す。

Catalase 遺伝子 C-844T 多型

プローブ Fam -ATTTTACTCCCAGGTAAG- MGB
 Vic - CCAAATTTTACCCCCAGGT- MGB
 プライマー 5'-AAGACACAAAGCTTTTCAAATTCCT-3'
 5'-TGGCTTCTTTAAACACTGGAGAAAT-3'

日本人における INSIG2 rs7566605 遺伝子多型と肥満との相関解析

対象は、愛媛県下でコホート設定しているA町住民のうち、老人保健法に基づく一般住民検診を受診し、かつ本研究の趣旨に同意の得られた約3000例とした。このうち、遺伝子解析に加え、肥満に関連する血液成分の測定を行った1976例を解析対象とした。

対象者の一般臨床検査所見は健診時の検査値を利用した。加えて、インスリンや高感度CRP、アディポネクチンなどのインスリン抵抗性マーカーを、末梢血を用いて独自に測定した。測定したインスリン値は、空腹時血糖値とからHOMA指数を算出して解析に用いた。

対象者のDNAは、末梢血より定法に則って抽出した。抽出したDNAは、DOP-PCR法により増幅してから分析に供した。遺伝子多型の解析は、TaqManプローブ法で行った。

(倫理面への配慮)

愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において、研究課題名「生活習慣病、動脈硬化性疾患、ならびに抗加齢に関する遺伝疫学研究」として承認を得ている。対象者には、事前に十分な主旨説明の上、書面にて同意を得た。個人情報、所定の手続きに則って匿名化し管理している。これらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守したものであり、本研究における倫理面への配慮は十分であると判断した。

C. 研究結果

ミレニアムプロジェクトの成果に基づいた高血圧感受性遺伝子解析；スクリーニングに用いた14000例の大規模集団サンプルは、同プロジェクトにおける共同研究者から供与を受けた。SNP-1の周辺領域を前後50kbに渡ってファインマッピングを行ったところ(図2)、約4kb下流により強く高血圧と相関するSNP-2を見いだした。このSNP-2と血圧との相関は、アレル頻度で $p=0.004$ 、オッズ比 $=1.239$ 、多型頻度で $p=0.016$ であった。そこで本研究において、このSNP-2を大規模集団サンプルで検討したところ、同様のロジスティック回帰分析で $p=0.020$ 、オッズ比 $=1.059$ と統計学的有意性を示した(表1)。このSNP-2は、最初にターゲットとした成長因子の遺伝子上ではなく、近傍の遺伝子上に座位しアミノ酸置換(Gln→Arg)をとまなう多型であった(nonsynonymous多型)。より詳細なマッピングを継続的に行っており、ハプロタイプ解析などを通じて、より強く高血圧に相関するSNPが見いだされるものと期待される。

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトでは、全ゲノム網羅的な多段階スクリーニングも行った。その成績を検証する目的で、2次スクリーニングで有意性を示した11SNP(図1)について集団サンプルを用いて検討した。その結果、SNP-Bが交絡因子を調整した上でも高血圧の有意な危険因子となった(表2、表3)。

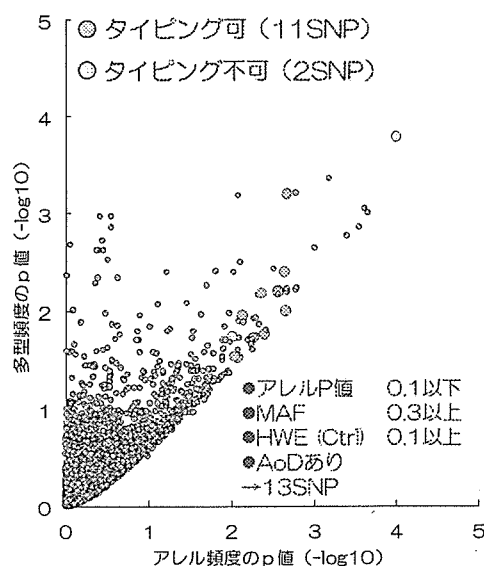


図1 2次スクリーニングの結果と解析したSNP

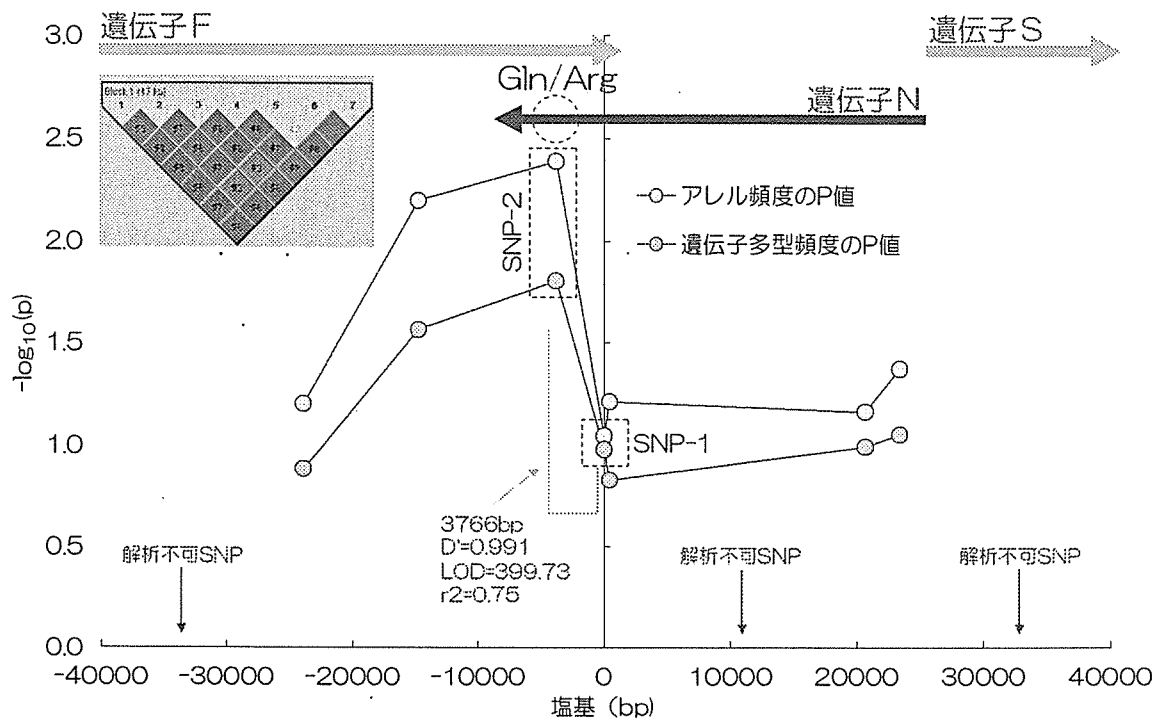


図2 SNP1の周辺領域のファインマッピングの結果

表1 SNP-2の高血圧に対するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
性別 (女性)	0.783	(0.687-0.892)	<0.001
年齢 (歳)	1.080	(1.075-1.084)	<0.001
BMI (kg/m ²)	1.191	(1.172-1.210)	<0.001
脳血管疾患 (有無)	1.754	(1.272-2.419)	0.001
心疾患 (有無)	1.532	(1.252-1.873)	<0.001
喫煙 (有無)	0.938	(0.833-1.056)	0.291
飲酒 (有無)	1.086	(0.978-1.206)	0.125
総コレステロール (mg/dl)	1.000	(0.999-1.002)	0.754
HDL コレステロール (mg/dl)	1.015	(1.011-1.018)	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	1.003	(1.002-1.003)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1.005	(1.004-1.007)	<0.001
遺伝子 F (SNP-2)	1.059	(1.009-1.111)	0.020

表2 ゲノムワイド2次スクリーニングで得られた SNP の集団サンプルでの再解析

		AA	Aa	aa	多型	A 劣性	A 優性
SNP-A	Case	1875	3328	1603	0.307	0.982	0.155
	Ctrl	1262	2401	1127			
SNP-B	Case	1510	3210	1894	0.001	0.001	0.019
	Ctrl	1150	2301	1197			
SNP-C	Case	1705	3367	1739	0.777	0.812	0.602
	Ctrl	1216	2329	1229			

表2 ゲノムワイド2次スクリーニングで得られた SNP の集団サンプルでの再解析 (つづき)

		AA	Aa	aa	多型	A 劣性	A 優性
SNP-D	Case	2059	3236	1369	0.181	0.672	0.067
	Ctrl	1365	2323	973			
SNP-E	Case	1309	3381	2128	0.480	0.231	0.810
	Ctrl	908	2327	1541			
SNP-F	Case	2352	3315	1127	0.656	0.419	0.905
	Ctrl	1657	2295	819			
SNP-G	Case	2531	3264	1033	0.594	0.712	0.311
	Ctrl	1819	2256	712			
SNP-H	Case	957	3042	2784	0.859	0.832	0.703
	Ctrl	659	2157	1944			
SNP-I	Case	2726	3099	987	0.804	0.535	0.969
	Ctrl	1914	2191	672			
SNP-J	Case	648	2838	3341	0.610	0.665	0.496
	Ctrl	436	2029	2323			
SNP-K	Case	714	2816	3221	0.709	0.448	0.975
	Ctrl	501	2019	2234			

表3 SNP-B の高血圧に対するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
性別 (女性)	0.766	(0.672-0.874)	<0.001
年齢 (歳)	1.079	(1.074-1.084)	<0.001
BMI (kg/m ²)	1.189	(1.170-1.209)	<0.001
脳血管疾患 (有無)	1.616	(1.166-2.241)	0.004
心疾患 (有無)	1.597	(1.301-1.961)	<0.001
喫煙 (有無)	0.915	(0.810-1.032)	0.148
飲酒 (有無)	1.085	(0.976-1.206)	0.132
総コレステロール (mg/dl)	1.000	(0.999-1.002)	0.756
HDL コレステロール (mg/dl)	1.015	(1.011-1.018)	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	1.003	(1.002-1.003)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1.005	(1.004-1.007)	<0.001
SNP-B	0.847	(0.766-0.936)	0.001

加齢に伴う腎機能低下の遺伝的背景の解析；

対象例の臨床的背景を表5にまとめる。全集団において、年齢と GFR との間には、 $r=-0.736$ ($p<0.0001$) の有意な負の相関が認められた。ADRB149 遺伝子多型が、GFR と有意な相関を示した。さらに、年齢との間にも有意な交互作用が認められた(表6)(図3)。他の交絡要因の影響を除外するため、GFR に対して、年齢以外に性別、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロ

ール、中性脂肪、空腹時血糖、の要因を加味した多変量解析を行った。

表4. 検討した交感神経系遺伝子群と多型

GNAS1	T393C
GNB3	C852T
ADRB1	Ser49Gly
ADRB2	Gln27Glu
ADRB3	Trp64Arg

その結果、ADRB1 多型は、他の要因とは独立して、加齢に伴う腎機能低下に関連していることが示された(表7)。

表5. 対象集団の臨床的背景

N (男/女)	2992 (1280/1712)
年齢 (歳)	61.2±14.0
身長 (cm)	155.2±9.6
体重 (kg)	56.5±10.5
BMI (kg/m ²)	23.4±3.2
BSA (m ²)	1.54±0.17
総コレステロール (mg/dl)	200.9±35.1
HDL コレステロール (mg/dl)	61.4±15.6
中性脂肪 (mg/dl)	116.0±79
空腹時血糖 (mg/dl)	100.0±26.2
GFR (ml/min)	82.5±20.5
喫煙者 (n(%))	483 (16.8%)

表6. ADRB1 遺伝子型と GFR

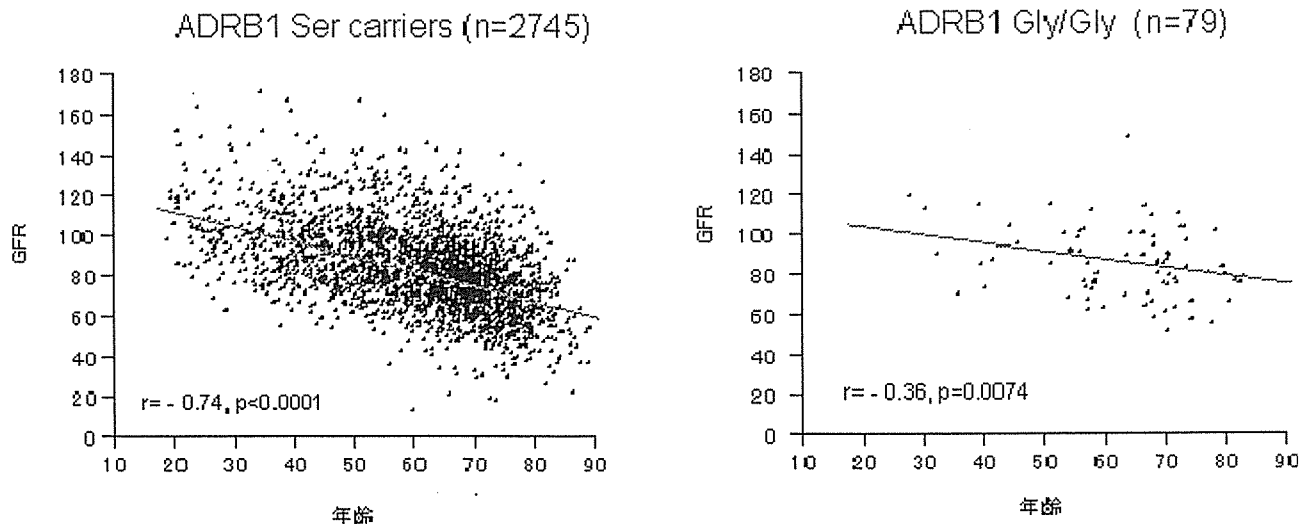
ADRB1 遺伝子型	N	GFR Mean	Std Dev
Ser/Ser 2023	82.8	20.6	
Ser/Gly 720	82.9	20.3	
Gly/Gly 79	84.6	17.5	

遺伝子間の検定
Gene: p=0.0125
Gene*age: p=0.0086

Ser 優性モデルの検定 (Gly/Gly vs. Ser carriers)
Gene: p=0.0047
Gene*age: p=0.0027

表7 他の交絡因子を含む多変量解析(GML)

因子	Type III SS	Mean Square	F	p
性別	36554.37516	36554.37516	127.45	<.0001
BMI	21581.38319	21581.38319	75.25	<.0001
Age	13566.15620	13566.15620	47.30	<.0001
空腹時血糖	6280.22222	6280.22222	21.90	<.0001
HDL コレステロール	3620.09269	3620.09269	12.62	0.0004
Age*ADRB149_3	3046.68658	3046.68658	10.62	0.0011
ADRB149_3	2603.94946	2603.94946	9.08	0.0026
総コレステロール	1793.37991	1793.37991	6.25	0.0125
収縮期血圧	1606.98002	1606.98002	5.60	0.0180
中性脂肪	396.65139	396.65139	1.38	0.2397



ANCOVA: F[1, 2820]=7.199, p=0.0076

図3. ADRB1 Ser49Gly 多型と加齢に伴う腎機能変化

Catalase遺伝子多型と高血圧との相関解析

Catalase 遺伝子 C-844T 多型と高血圧との関連を表8に示した。アリル (T/C) および遺伝子型についてカイ自乗検定を行った結果、ともに有意性は示されなかった。また、TT+TC/CC 遺伝子型と中性脂肪の間で有意な交互作用が示され、中性

脂肪 150mg/dl 以上の高中性脂肪者では、平均収縮期血圧値が TT+TC 遺伝子型は CC 遺伝子型に対して有意に高く (137.8mmHg、135.7mmHg、p=0.03)、正常中性脂肪者では差が認められなかった (130.0mmHg、129.6mmHg、p=0.30) (表9)。

表8 Catalase 遺伝子多型と高血圧との関連

	高血圧者群 (688)	健常者群 (1563)	P値	オッズ比	95% 信頼区間
CAT 遺伝子型					
TT	106 (15.4%)	218 (13.9%)	0.32		
TC	320 (46.5%)	718 (45.9%)			
CC	262 (38.1%)	627 (40.1%)			
TT+TC	426 (61.9%)	936 (59.9%)	0.17	0.88	0.72-1.05
CC	262 (38.1%)	627 (40.1%)			
TT	106 (15.4%)	218 (13.9%)	0.30	0.87	0.67-1.14
TC+CC	582 (84.6%)	1345 (86.1%)			
CAT アリル					
T	532 (38.7%)	1154 (36.9%)	0.27	0.93	0.82-0.95
C	844 (61.3%)	1972 (63.1%)			

表9 高血圧に対する中性脂肪と多型の交互作用

	収縮期血圧値 (mmHg)		拡張期血圧値 (mmHg)	
	平均値	P値	平均値	P値
中性脂肪 150 mg/dl 未満				
TT+TC	130.1 (15.4)	0.341	75.6 (9.2)	0.177
CC	129.6 (15.4)		75.2 (9.1)	
中性脂肪 150 mg/dl 以上				
TT+TC	137.7 (15.6)	0.030	80.4 (9.3)	0.076
CC	135.7 (15.5)		79.4 (9.3)	
全対象者				
TT+TC	132.5 (15.9)	0.050	77.1 (9.5)	0.038
CC	131.5 (15.7)		76.5 (9.4)	

日本人における INSIG2 rs7566605 遺伝子多型と肥満との相関解析

対象者の臨床背景を表10に示した。平均のBMIは白人を対象とした既報より低値であった。肥満者の頻度 (BMI 30 kg/m² 以上、あるいは 25 kg/m² 以上) も白人より低値であった。

rs7566605 多型のアレル頻度は、G; 0.652, C; 0.348 でありハーディーウエインベルグの法則に一致していた。既報の白人における頻度とも有意差は認められなかったが、肥満のリスクアレルであるCアレルの頻度が日本人でやや高値であった。

rs7566605 多型とBMIならびに肥満との相関を表10に示した。男女とも、当該遺伝子多型と肥満とに有意な相関は認められなかった。男女含めた解析や、40代から70代までの年齢階級別解析でも同様に有意差は認められなかった。

遺伝子多型間で肥満 (BMI ≥ 30 kg/m²) の頻度に有意差は認められなかった (GG; 2.9%, GC; 3.8%, CC; 2.8%, p=0.549) (表11)。これは肥満の定義を (BMI ≥ 25kg/m²) とした場合でも同様であった (GG; 30.3%, GC; 30.8%, CC; 28.2%, p=0.729) (表11)。

内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性の血中脂

標と遺伝子多型との相関を検討した (表 12)。アディポネクチンは内臓脂肪に比例して減少することが知られている。HOMA 指数やレジスチンはインスリン抵抗性の指標として、高感度 CRP は炎症

マーカーとなる。しかしながら、これら指標はいずれも rs7566605 多型と有意な相関を示さなかった。

表10 対象者の基本属性

	Male (860)	Female (1116)
Age (years)	61±14	63±12
BMI (kg/m ²)	24±3	23±3
Frequency of obesity		
BMI ≥ 25 (%)	30.0	30.5
BMI ≥ 30 (%)	2.8	3.7
Systolic BP (mmHg)	141±20	139±23
Diastolic BP (mmHg)	85±11	80±12
Total cholesterol (mg/dl)	193±34	211±32
HDL cholesterol (mg/dl)	58±15	65±16
Triglyceride (mg/dl)	126±100	103±54
Fasting blood glucose (mg/dl)	101±24	96±19
Medication for		
Hypertension (%)	24.1	25.8
Diabetes mellitus (%)	4.0	3.3
Hyperlipidemia (%)	4.2	6.7
Smoking (current/ past/ never (%))	34.7/26.2/39.1	1.7/1.0/97.3
Alcohol consumption (units)	0.9±1.0	0.1±0.3

表11 rs7566605多型とBMIおよび肥満

	SNP rs7566605			p value (GG/GC/CC)		p value (GG+GC/CC)	
	GG	GC	CC	crude	age- adjusted	crude	age- adjusted
Male (n)	(382)	(364)	(114)				
BMI (kg/m ²)	24±3	24±3	24±3	0.462	0.467	0.231	0.238
Obesity BMI ≥ 25 (%)	29.3	31.0	28.9	0.846		0.827	
BMI ≥ 30 (%)	2.9	2.7	2.6	0.988		0.999	
Female (n)	(469)	(509)	(138)				
BMI (kg/m ²)	23±3	23±3	23±3	0.879	0.867	0.617	0.611
Obesity BMI ≥ 25 (%)	31.1	30.6	27.5	0.717		0.489	
BMI ≥ 30 (%)	3.0	4.5	2.9	0.389		0.809	

表12 rs7566605多型と肥満/インスリン抵抗性関連血液成分

	SNP rs7566605			p value (GG/GC/CC)	p value (GG+GC/CC)
	GG	GC	CC		
Male					
HDL-cholesterol (mg/dl)	59±15	58±15	59±16	0.873	0.885
Triglyceride (mg/dl)	124±104	126±96	135±94	0.581	0.318
Fasting blood glucose (mg/dl)	102±24	101±25	100±21	0.649	0.381
HMW adiponectin (μ g/ml)	4.3±3.1	3.9±2.5	3.9±2.6	0.165	0.415
Resistin (mg/dl)	10.9±7.1	11.3±7.3	10.4±5.6	0.481	0.331
HOMA-IR	1.6±1.5	1.6±1.8	1.7±1.7	0.767	0.474
haCRP (mg/dl)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.1±0.1	0.245	0.173
Female					
HDL-cholesterol (mg/dl)	64±16	65±15	66±17	0.103	0.298
Triglyceride (mg/dl)	107±56	102±54	99±46	0.241	0.336
Fasting blood glucose (mg/dl)	95±16	97±22	98±20	0.276	0.258
HMW adiponectin (μ g/ml)	7.8±4.9	7.5±4.2	7.8±5.1	0.475	0.685
Resistin (mg/dl)	12.1±6.5	11.9±7.1	12.3±7.7	0.748	0.630
HOMA-IR	1.8±1.4	1.8±1.7	1.9±2.4	0.809	0.527
hsCRP (mg/dl)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.1±0.2	0.689	0.797

D. 考察

ミレニアムプロジェクトの成果を基盤に、更なる検討を進めた結果、14000例の集団サンプルを用い、種々の交絡因子を調整した上でも、高血圧に対して有意な相関を示すSNPを複数個同定した。今回得られた感受性SNPの個々のオッズ比は1.1前後であり比較的緩い相関を示した。高血圧を初めとする多因子疾患の遺伝的背景には、従来は少数の比較的影響力の強い因子があると考えられてきた。しかし最近では、個々の遺伝因子は比較的影響力が弱いもの、その総和として疾患発症に関与していると考えられている。本研究で得られたSNPも個々の影響力は弱く、従来の小規模な検討では、仮に疾患感受性が検討されても見落とされる可能性が高い。本研究のように、大規模な集団サンプルを用い、個々の影響力は弱いSNPでも丁寧に拾い上げ、かつ環境因子との交絡も考慮にいたれたネットワークとして、疾患の遺伝的背景を検討することが重要であると考えられた。

加齢に伴う腎機能低下に関する遺伝子解析では、交感神経系遺伝子を用いた候補遺伝子的アプローチにより、アドレナリン β 1受容体遺伝子(ADRB1 Ser49Gly)多型が、糸球体濾過値の加齢性低下に関連していることが示された。Gly/Gly

多型群は、Ser carrierに比し、GFRが有意に高値を示した。さらに、年齢とGFRとの回帰直線の傾きに2群間に有意な差が存在し、Gly/Gly多型群では、Ser carrierに比し加齢に伴う腎機能低下が軽度であった。ADRB1 Ser49Glyは、これまで安静時の心拍数や、心不全例の β ブロッカー治療の反応性に関連することが報告されている。 β 受容体機能は、加齢とともに低下することが知られているが、 β 受容体の加齢変化に関連する腎機能変化に遺伝的要因が影響しているものと考えられる。近年、軽度腎機能障害が心血管リスクとして重要であることが明らかにされており、本研究の知見は、心血管系リスク評価の面からも重要な知見であると考えられる。

Catalase 遺伝子と血圧との関連を検討した成績では、C-844T多型のアリル、遺伝子型、ともに高血圧に対し有意な相関はみとめられなかった。また、TT+TC/CC遺伝子型と中性脂肪の間で名目上有意な交互作用が示され、Tアリルキャリアは中性脂肪150mg/dl以上の条件下で平均収縮期血圧値がCC遺伝子型を有意に上回る傾向が示されたが、抗酸化酵素であるCatalaseが活性酸素の影響を軽減して高血圧に影響する作用と中性脂肪の間の関係についての十分なエビデンスが存在しないため、偶然の結果とも考えられる。し

かしながら、中性脂肪、Catalase、活性酸素および高血圧の関係につき、今後のさらなる生物学的エビデンスの蓄積により、今回認められた相関に意義付けがなされることが期待される。

INSIG2 多型と肥満との検討では、その優位性は、rs75566605 多型と肥満との関連を、BMI などの身体的指標のみならず、関連する血中マーカーを含めて検討したことにある。アディポネクチンは内臓脂肪の蓄積を反映する指標である。本研究で当該遺伝子多型とアディポネクチンとに相関が認められなかったことは、この多型が、BMI などの体格指標のみならず、脂肪の蓄積とも相関しない可能性を示唆するものである。欧米人と日本人とで、多型と肥満度との相関に乖離が見られた一つの理由として、対象者の BMI の分布の差が挙げられる。既報でも指摘されているように、当該遺伝子多型の肥満感受性は、特に過体重例で顕著である。この点、日本人の体重分布は、欧米人に比して低値側に寄ることから rs7566605 多型が日本人において肥満感受性を示さなかったものと推察される。

E. 結論

日本人の一般地域由来大規模集団サンプルを用いた検討から、以下の点が明らかとなった。

1. 成長因子の発現制御に関わる遺伝子およびシグナル伝達に関わる遺伝子上の多型と高血圧
2. ADRB1 Ser49Gly 多型と加齢性腎機能低下
3. 高血圧に対する Catalase 遺伝子 C-844T 多型と中性脂肪との交互作用
4. INSIG2 遺伝子 rs7566605 多型は日本人において肥満感受性遺伝子多型とはならない

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H. Relationship between metabolic syndrome and Trp64arg polymorphism of the beta-adrenergic receptor gene in a general sample: the Shigaraki study. *Hypertens Res.* 2006;29:891-6.
- Omi T, Kumada M, Kamesaki T, Okuda H, Munkhtulga L, Yanagisawa Y, Utsumi N, Gotoh T, Hata A, Soma M, Umemura S, Ogihara T, Takahashi N, Tabara Y, Shimada K, Mano H, Kajii E, Miki T, Iwamoto S. An intronic variable number of tandem repeat polymorphisms of the cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1) gene modifies gene expression and is associated with essential hypertension. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1295-305.
- Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Mutation of the follicle-stimulating hormone receptor gene 5'-untranslated region associated with female hypertension. *Hypertension.* 2006;48:512-8.
- Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Abe M, Tabara Y, Nagai T, Yamasaki E, Igase M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2006;29:227-32.

2. 学会発表

The 70 th Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Nagoya, March 24-28, 2006 Japan

- Is interleukin-10 promoter polymorphism associated with life-span?; The Ohasama Study. Ogimoto A, Okura T, Okayama H, Ohtsuka T, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Ohkubo T, Imi Y, Higaki J.

第 49 回日本腎臓学会、平成 18 年 6 月 14~16 日 東京

- 遺伝因子-環境因子相互作用、遺伝因子-遺伝因子相互作用を考慮した高血圧感受性遺伝子の探索、小原克彦・名倉潤・田原康玄・三木哲郎

第 13 回日本遺伝子診療学会大会、平成 18 年 7 月 28~29 日 東京

- Endothelin-1 -134delA 遺伝子多型と遺伝子発現の関連性、山本美由紀、名倉潤、安部道子、田原康玄、小原克彦、三木哲郎
- アルデヒド脱水素酵素遺伝子多型と血圧上昇ならびに動脈硬化との関連、田原康玄、小原克彦、山本美由紀、名倉潤、三木哲郎
- Dual-Luciferase Assay 法による SCNN1A A2139G 多型の遺伝子発現の検討、安部道子、名倉潤、山本美由紀、田原康玄、小原克彦、三木哲郎

The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
Fukuoka, October 15-19, 2006, Japan

- Genome-wide association mapping for essential hypertension with high-density microsatellite markers. Yatsu K, Hirawa N, Ogawa M, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihara T, Tomoike H, Kimura A, Tabara Y, Miki T, Oka A, Inoko H, Umemura S
- Elevated Plasma HDL-cholesterol Levels By CETP Gene Polymorphism And Atherosclerosis; The J-SHIP Study. Guo H, Tabara Y, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Kohara K
- Relationship between the metabolic syndrome and Trp64Arg polymorphism of the β_3 adrenergic receptor gene in a general

sample (The Shigaraki Study). Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H

- Functional Analysis of SCNN1A A2139G Polymorphism in the Promoter Region for Their Expression in vitro. Abe M, Nakura J, Yamamoto M, Tabara Y, Kohara K, Miki T
- Association of Endothelin-2 Gene Polymorphism with Hypertension. Abe M, Nakura J, Yamamoto M, Tabara Y, Kohara K, Miki T
- Association of -134delA Polymorphism with Endothelin-1 Gene Expression. Nakura J, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Kohara K, Miki T
- The Effects of Leptin Receptor Gene Polymorphism on Visceral Fat Accumulation and Blood Pressure. Ogawa M, Hirawa N, Shiwa T, Endo T, Umemura M, Yatsu K, Saka S, Tamura K, Ishigami T, Yasuda G, Toya Y, Tabara Y, Miki T, Tokunaga K, Umemura S
- Functional mutation of the 5' untranslated region of the follicle stimulating hormone receptor (FSHR) gene associated with female essential hypertension. Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M

日本人類遺伝学会第 51 回大会、平成 18 年 10 月 17~22 日 米子

- 女性の本態性高血圧発症と TNFRSF4 遺伝子、真下洋一・鈴木洋一・鳥羽加寿子・田原康玄・三木哲郎・徳永勝士・羽田明

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ミレニアムプロジェクトの成果に基づいた高血圧感受性遺伝子解析

分担研究者 三木哲郎 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・教授

研究要旨

ミレニアムプロジェクトの成果を基盤に、高血圧感受性遺伝子解析を行った。ゲノムワイドの候補遺伝子解析から得られた SNP-1 について、周辺領域のファインマッピングからより強い有意性を示す SNP-2 を得た。14000 例の集団サンプルを用いた検討から、このアミノ酸置換を伴う SNP は、種々の交絡因子を調整した上でも高血圧の独立した危険因子であった。今後の機能解析等を踏まえて、高血圧感受性 SNP の 1 つとなることが期待される。ミレニアムプロジェクトで得たシーズをより深く検討することで、高血圧感受性 SNP が見出された。

A. 研究目的

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトー高血圧等循環器疾患感受性遺伝子解析グループでは、高血圧感受性遺伝子を探るために、全ゲノムスクリーニングを行った。それと平行したサブ解析として、ゲノムワイドの候補遺伝子解析も行った。この候補遺伝子解析では、特にシグナル伝達系に着目し、全ゲノム範囲で約 300 個の遺伝子を選出してその感受性を検証した。同プロジェクト終了後も継続研究が実施されており、その成果を基盤に本研究では更なる検討を加えた。

B. 研究方法

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの一環として行ってきた約 300 候補遺伝子のスクリーニングから得られた感受性 SNP-1 について、大規模集団サンプルを用いた検討を行った。解析対象とした遺伝子は、成長因子の 1 種をコードするものであり、1 次スクリーニングでの p 値は、劣性モデルで 0.034、オッズ比は 1.315 であった。大規模集団サンプルを対象とした検討の結果、年齢や性別などの交絡因子を調整したロジスティック回帰分析にても、当該 SNP は高血圧の独立した因子であった ($p=0.021$)。そこでこの SNP-1 の周辺領域を前後 50kb に渡ってファインマッピングを行い、より強い相関を示す遺伝子多型の検索を行った。

ゲノム網羅的なスクリーニングの成果についても検証した。ミレニアムプロジェクトでは、1 次スクリーニングで約 8.5 万個の SNP を用いて全ゲノムを探索し、2 次スクリーニングでは有意性の認められた 2500SNP について、別のサンプルで再検証した。2 次スクリーニングの結果から、強い有意性を示す 11SNP を選択し、大規模日本人サンプルを用いて有意性を検証した。

倫理面への配慮

愛媛大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において、研究課題名「生活習慣病、動脈硬化性疾患、ならびに抗加齢に関する遺伝疫学研究」として承認を得ている。対象者には、事前に十分な主旨説明の上、書面にて同意を得た。個人情報、所定の手続きに則って匿名化し管理している。これらはヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守したものであり、本研究における倫理面への配慮は十分であると判断した。

C. 研究結果

スクリーニングに用いた 14000 例の大規模集団サンプルは、同プロジェクトにおける共同研究者から供与を受けた。対象の特性を以下に示す。SNP-1 の周辺領域を前後 50kb に渡ってファインマッピングを行ったところ、約 4kb 下流により強く高血圧と相関する SNP-2 を見いだした。この SNP-2 と血圧との相関は、アレル頻度で $p=0.004$ 、オッ

ズ比=1.239、多型頻度で $p=0.016$ であった。そこで本研究において、この SNP-2 を大規模集団サンプルで検討したところ、同様のロジスティック回帰分析で $p=0.020$ 、オッズ比=1.059 と統計学的有意性を示した (表 1)。この SNP-2 は、最初にターゲットとした成長因子の遺伝子上ではなく、近傍の遺伝子上に座位しアミノ酸置換 (Gln→Arg) をともなう多型であった (nonsynonymous 多型)。

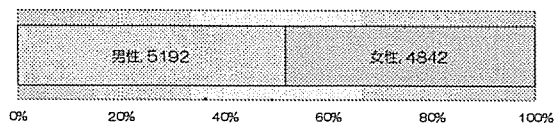


図 1 集団サンプルの性別分布

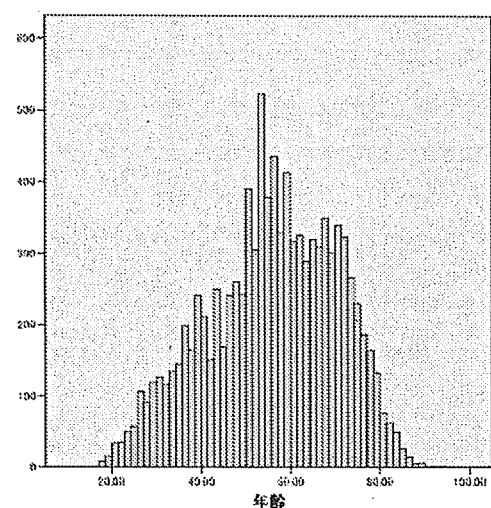


図 2 集団サンプルの年齢分布

より詳細なマッピングを継続的に行っており、ハプロタイプ解析などを通じて、より強く高血圧に相関する SNP が見いだされるものと期待される。

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトでは、全ゲノム網羅的な多段階スクリーニングも行った。その成績を検証する目的で、2次スクリーニングで有意性を示した 11SNP について集団サンプルを用いて検討した。解析した SNP の選択基準は図 4 に示す。その結果、SNP-B が交絡因子を調整した上でも高血圧の有意な危険因子となった。

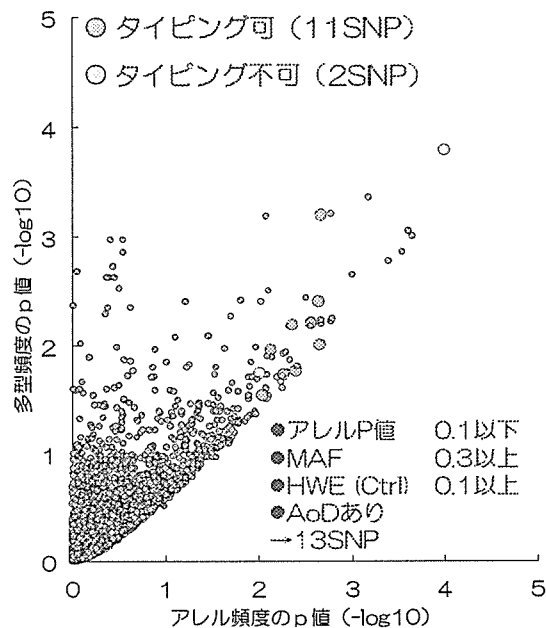


図 4 2次スクリーニングの結果と解析した SNP

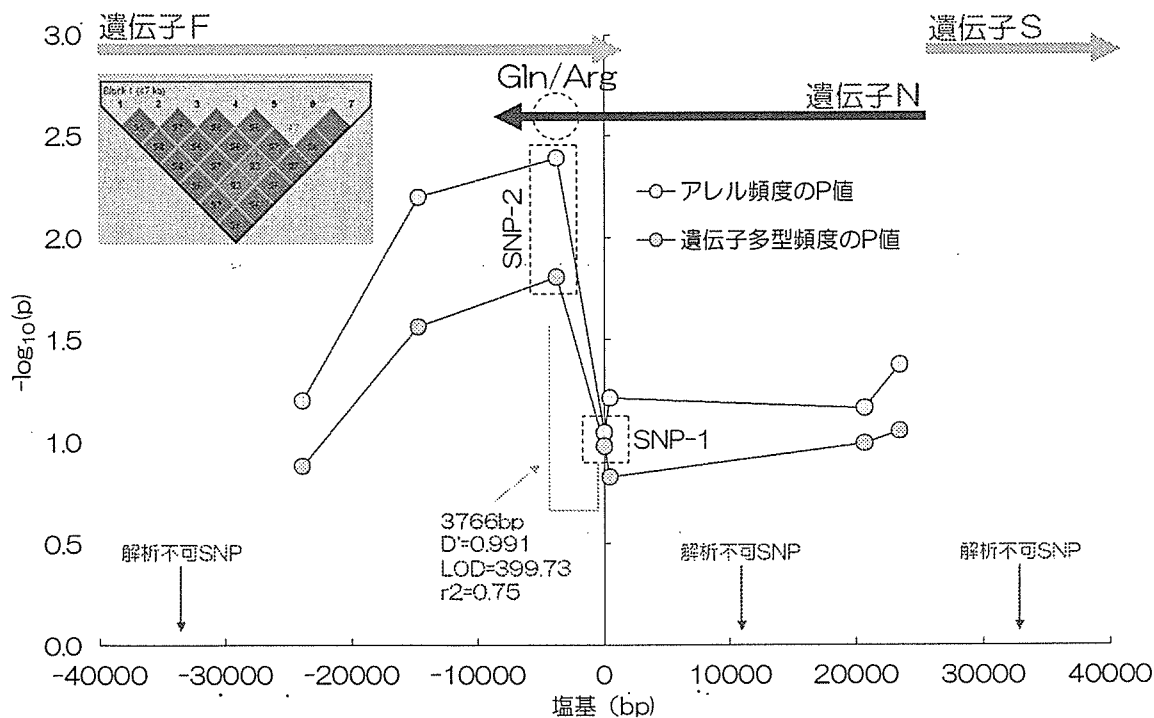


図 3 SNP1 の周辺領域のファインマッピングの結果

表1 SNP-2 の高血圧に対するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
性別 (女性)	0.783	(0.687-0.892)	<0.001
年齢 (歳)	1.080	(1.075-1.084)	<0.001
BMI (kg/m ²)	1.191	(1.172-1.210)	<0.001
脳血管疾患 (有無)	1.754	(1.272-2.419)	0.001
心疾患 (有無)	1.532	(1.252-1.873)	<0.001
喫煙 (有無)	0.938	(0.833-1.056)	0.291
飲酒 (有無)	1.086	(0.978-1.206)	0.125
総コレステロール (mg/dl)	1.000	(0.999-1.002)	0.754
HDL コレステロール (mg/dl)	1.015	(1.011-1.018)	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	1.003	(1.002-1.003)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1.005	(1.004-1.007)	<0.001
遺伝子 F (SNP-2)	1.059	(1.009-1.111)	0.020

表2 ゲノムワイド2次スクリーニングで得られた SNP の集団サンプルでの再解析

		AA	Aa	aa	多型	A 劣性	A 優性
SNP-A	Case	1875	3328	1603	0.307	0.982	0.155
	Ctrl	1262	2401	1127			
SNP-B	Case	1510	3210	1894	0.001	0.001	0.019
	Ctrl	1150	2301	1197			
SNP-C	Case	1705	3367	1739	0.777	0.812	0.602
	Ctrl	1216	2329	1229			
SNP-D	Case	2059	3236	1369	0.181	0.672	0.067
	Ctrl	1365	2323	973			
SNP-E	Case	1309	3381	2128	0.480	0.231	0.810
	Ctrl	908	2327	1541			
SNP-F	Case	2352	3315	1127	0.656	0.419	0.905
	Ctrl	1657	2295	819			
SNP-G	Case	2531	3264	1033	0.594	0.712	0.311
	Ctrl	1819	2256	712			
SNP-H	Case	957	3042	2784	0.859	0.832	0.703
	Ctrl	659	2157	1944			
SNP-I	Case	2726	3099	987	0.804	0.535	0.969
	Ctrl	1914	2191	672			
SNP-J	Case	648	2838	3341	0.610	0.665	0.496
	Ctrl	436	2029	2323			
SNP-K	Case	714	2816	3221	0.709	0.448	0.975
	Ctrl	501	2019	2234			

表3 SNP-Bの高血圧に対するロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
性別 (女性)	0.766	(0.672-0.874)	<0.001
年齢 (歳)	1.079	(1.074-1.084)	<0.001
BMI (kg/m ²)	1.189	(1.170-1.209)	<0.001
脳血管疾患 (有無)	1.616	(1.166-2.241)	0.004
心疾患 (有無)	1.597	(1.301-1.961)	<0.001
喫煙 (有無)	0.915	(0.810-1.032)	0.148
飲酒 (有無)	1.085	(0.976-1.206)	0.132
総コレステロール (mg/dl)	1.000	(0.999-1.002)	0.756
HDL コレステロール (mg/dl)	1.015	(1.011-1.018)	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	1.003	(1.002-1.003)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1.005	(1.004-1.007)	<0.001
SNP-B	0.847	(0.766-0.936)	0.001

D. 考察

本研究では、ミレニアムプロジェクトの成果を基盤に、更なる検討を進めた。その結果、14000例の集団サンプルを用い、種々の交絡因子を調整した上でも、高血圧に対して有意な相関を示すSNPを複数個同定した。

今回得られた感受性SNPの個々のオッズ比は1.1前後であり比較的緩い相関を示した。高血圧を初めとする多因子疾患の遺伝的背景には、従来は少数の比較的影響力の強い因子があると考えられてきた。しかし最近では、個々の遺伝因子は比較的影響力が弱いもの、その総和として疾患発症に関与していると考えられている。本研究で得られたSNPも個々の影響力は弱く、従来の小規模な検討では、仮に疾患感受性が検討されても見落とされる可能性が高い。本研究のように、大規模な集団サンプルを用い、個々の影響力は弱いSNPでも丁寧に拾い上げ、かつ環境因子との交絡も考慮にいたれたネットワークとして、疾患の遺伝的背景を検討することが重要であると考えられた。

E. 結論

日本人大規模集団を対象とした検討から、成長因子の発現制御に関わる遺伝子、およびシグナル伝達に関わる遺伝子上の多型と高血圧とが直接あるいは遺伝-遺伝相互作用をもって相関することが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H. Relationship between metabolic syndrome and Trp64arg polymorphism of the beta-adrenergic receptor gene in a general sample: the Shigaraki study. *Hypertens Res.* 2006;29:891-6.
- Omi T, Kumada M, Kamesaki T, Okuda H, Munkhtulga L, Yanagisawa Y, Utsumi N, Gotoh T, Hata A, Soma M, Umemura S, Ogihara T, Takahashi N, Tabara Y, Shimada K, Mano H, Kajii E, Miki T, Iwamoto S. An intronic variable number of tandem repeat polymorphisms of the cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1) gene modifies gene expression and is associated with essential hypertension. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1295-305.
- Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T, Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M, Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T, Soma M. Mutation of the follicle-stimulating hormone receptor gene 5'-untranslated region associated with female hypertension. *Hypertension.* 2006;48:512-8.

- Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Abe M, Tabara Y, Nagai T, Yamasaki E, Igase M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2006;29:227-32.

2. 学会発表

The 70 th Anniversary Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Nagoya, March 24-28, 2006 Japan

- Is interleukin-10 promoter polymorphism associated with life-span?; The Ohasama Study. Ogimoto A, Okura T, Okayama H, Ohtsuka T, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Ohkubo T, Imi Y, Higaki J.

第 49 回日本腎臓学会、平成 18 年 6 月 14~16 日 東京

- 遺伝因子-環境因子相互作用、遺伝因子-遺伝因子相互作用を考慮した高血圧感受性遺伝子の探索、小原克彦・名倉潤・田原康玄・三木哲郎

第 13 回日本遺伝子診療学会大会、平成 18 年 7 月 28~29 日 東京

- Endothelin-1 -134delA 遺伝子多型と遺伝子発現の関連性、山本美由紀、名倉潤、安部道子、田原康玄、小原克彦、三木哲郎
- アルデヒド脱水素酵素遺伝子多型と血圧上昇ならびに動脈硬化との関連、田原康玄、小原克彦、山本美由紀、名倉潤、三木哲郎
- Dual-Luciferase Assay 法による SCNN1A A2139G 多型の遺伝子発現の検討、安部道子、名倉潤、山本美由紀、田原康玄、小原克彦、三木哲郎

The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension Fukuoka, October 15-19, 2006, Japan

- Genome-wide association mapping for essential hypertension with high-density

microsatellite markers. Yatsu K, Hirawa N, Ogawa M, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogihata T, Tomoike H, Kimura A, Tabara Y, Miki T, Oka A, Inoko H, Umemura S

- Elevated Plasma HDL-cholesterol Levels By CETP Gene Polymorphism And Atherosclerosis; The J-SHIP Study. Guo H, Tabara Y, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Kohara K

- Relationship between the metabolic syndrome and Trp64Arg polymorphism of the β 3 adrenergic receptor gene in a general sample (The Shigaraki Study). Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H

- Functional Analysis of SCNN1A A2139G Polymorphism in the Promoter Region for Their Expression in vitro. Abe M, Nakura J, Yamamoto M, Tabara Y, Kohara K, Miki T

- Association of Endothelin-2 Gene Polymorphism with Hypertension. Abe M, Nakura J, Yamamoto M, Tabara Y, Kohara K, Miki T

- Association of -134delA Polymorphism with Endothelin-1 Gene Expression. Nakura J, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Kohara K, Miki T

- The Effects of Leptin Receptor Gene Polymorphism on Visceral Fat Accumulation and Blood Pressure. Ogawa M, Hirawa N, Shiwa T, Endo T, Umemura M, Yatsu K, Saka S, Tamura K, Ishigami T, Yasuda G, Toya Y, Tabara Y, Miki T, Tokunaga K, Umemura S

- Functional mutation of the 5' untranslated region of the follicle stimulating hormone receptor (FSHR) gene associated with female essential hypertension. Nakayama T, Kuroi N, Sano M, Tabara Y, Katsuya T,

Ogihara T, Makita Y, Hata A, Yamada M,
Takahashi N, Hirawa N, Umemura S, Miki T,
Soma M

日本人類遺伝学会第 51 回大会、平成 18 年 10 月
17～22 日 米子

- 女性の本態性高血圧発症と TNFRSF4 遺伝子、真下洋一・鈴木洋一・鳥羽加寿子・田原康玄・三木哲郎・徳永勝士・羽田明

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

加齢に伴う腎機能低下の遺伝的背景
交感神経系遺伝子による候補遺伝子の解析

分担研究者 小原克彦 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学・助教授

研究要旨

本研究では、加齢に伴う腎機能低下に影響する遺伝的背景を、MDRDの日本人補正式により推定したGFR値を従属変数として、特に年齢との交互作用に着目して検討した。媛県下の一般住民のうち、明らかな腎疾患、血清クレアチニン1.5mg/dl以上の腎機能障害者を除外した2355名を対象とした。ADRB149遺伝子多型がGFRと有意な相関を示し、年齢との間にも交互作用が認められた。この相関は他の交絡因子を調整しても同様であった。当該多型が腎機能変化の遺伝的背景の一つであることが示された。

A. 研究目的

腎機能は、著明な加齢性の変化を示し、糸球体濾過値は、80歳で、20歳時の約2分の1に低下することが報告されている。この加齢性腎機能低下は、加齢性腎硬化症(senile renal sclerosis)とも呼ばれ、年齢以外にも、高血圧をはじめとした動脈硬化危険因子が大きく関連する。現在、腎機能評価法として、日常臨床で用いられている血清クレアチニンは、加齢に伴う筋肉量の減少を反映して、老年者では不正確であることが知られている。この点を補正する腎機能推測法として、MDRDの日本人補正式が推奨されている。

本研究では、加齢に伴う腎機能低下に影響する遺伝的背景を、これらの指標を従属変数として、GLMを用いて、年齢との交互作用により検討した。

B. 研究方法

JSHIPP研究に参加している媛県下の一般住民のうち、明らかな腎疾患、血清クレアチニン1.5mg/dl以上の腎機能障害者を除外した2355名を対象とした。早朝空腹時に採血を行い、血清クレアチニン濃度を測定した。体表面積は、身長、体重より算出した。腎機能として、MDRD

(modification of diet in renal disease study)式に日本人の補正指数0.881を乗じて求め、体表面積で補正し、個人あたりのGFR(ml/min)を算出した。

表1. 検討した交感神経系遺伝子群と多型

GNAS1	T393C
GNB3	C852T
ADRB1	Ser49Gly
ADRB2	Gln27Glu
ADRB3	Trp64Arg

表2. 対象集団の臨床的背景

N (男/女)	2992 (1280/1712)
年齢 (歳)	61.2±14.0
身長 (cm)	155.2±9.6
体重 (kg)	56.5±10.5
BMI (kg/m ²)	23.4±3.2
BSA (m ²)	1.54±0.17
総コレステロール (mg/dl)	200.9±35.1
HDLコレステロール (mg/dl)	61.4±15.6
中性脂肪 (mg/dl)	116.0±79
空腹時血糖 (mg/dl)	100.0±26.2
GFR (ml/min)	82.5±20.5
喫煙者 (n(%))	483 (16.8%)