

ndrome followed at an outpatient clinic in Fukuoka, Japan. Hypertens Res 2007;30:1077-1082.

## 2. 学会発表

Eto K, Tsuchihashi T, et al: Prevalence and characteristics of Japanese hypertensive patients with metabolic syndrome. 第21回国際高血圧学会, 2006年

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業） 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  
—高齢高血圧女性の血中アディポネクチン値に与えるオルメサルタンの作用—

分担研究者 森本 茂人 金沢医科大学高齢医学科 教授

研究要旨：高齢者においても高血圧症は単独あるいは他のメタボリック症候群を構成する要因と複合して心血管疾患発症に大きく関与していることが知られているが、アディポネクチンはメタボリック症候群の上流で抗動脈硬化作用を示すサイトカインとして知られている。本研究では、高齢高血圧女性においてBody mass index (BMI) 正常高値を呈する集団がオルメサルタンによる降圧治療により血中アディポネクチン値の上昇とともにインスリン抵抗性の改善などが認められることが明らかとなった。このような集団に対するテーラーメイド医療がより有効な治療効果をもたらす可能性が示唆された。

## A. 研究目的

アディポネクチンは抗動脈硬化作用を有するサイトカインとして作用することが知られているが、その血中濃度は肥満や高血圧により減少することが明らかにされている。しかし、降圧治療と血中アディポネクチン値の関係についてはいまだ明らかにされていない。内臓肥満の蓄積、血中アディポネクチン値の減少、インスリン抵抗性の増大などは高血圧や糖尿病などを引き起こし、さらにはこれらが脳卒中、急性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの脳・心血管疾患の発症をもたらすという図式はメタボリック・ドミノとして知られている。アディポネクチンはこのメタボリック・ドミノの上流で抗動脈硬化作用を発揮しているものと考えられる。もし、血中アディポネクチン値の上昇に介入することが可能となれば、これは新しい心血管疾患抑制の治療対象となると考えられる。高血圧例では血中アデ

ィポネクチン値の低下がみられることが知られているが、本研究ではアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) による治療が血中アディポネクチン値の改善をもたらすという作業仮説のもとに、ARB であるオルメサルタンによる降圧治療が血中アディポネクチン値に及ぼす影響について検討を行った。

## B. 研究方法

本研究は、対象は65歳以上の外来通院女性のうち無投薬観察期間の設定が可能な軽症高血圧例（高血圧群）とし、1ヶ月の観察期間の後3ヶ月間のオルメサルタンによる降圧治療を行った。また比較のために65歳以上の外来通院患者のうち正常血圧であるものを正常血圧群とした。ただし、対照群にはARBによる介入は行わなかった。いずれの群においても降圧薬の中断が困難な例、二次性高血圧、糖尿病例 (FBG  $\geq$  126

mg/dL、または糖尿病治療中)、腎機能障害例(血清クレアチニン $\geq 1.2$  mg/dL)、肝機能障害、入院例は除外された。すべての症例は事前に臨床背景として年齢、Body Mass Index (BMI)、喫煙習慣、飲酒習慣について調査を行った。またオルメサルタンによる治療の前後では血中代謝因子として高感度CRP (hs-CRP)、空腹時血糖値 (FBG)、血中インスリン値 (FIRI)、血中アディポネクチン値、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、尿酸、HOMA Insulin resistance index [ FBG (mg/dL) X FIRI (ng/mL) / 405 として算出 ]などを測定、評価した。高血圧群と正常血圧群を比較するとともに、これらの比較をBMI別にBMI正常群 (BMI $<22$ )、BMI正常高値群 ( $22 \leq \text{BMI} < 25$ )、BMI高値群 ( $25 \leq \text{BMI}$ )の各カテゴリーで行った。統計学的方法は高血圧群と正常血圧群の2群間比較においては連続変数についてはMann-Whitney U test、カテゴリー減数についてはChi-square testを用い、0.05未満のp値を有意と判定した。また各因子の独立有意性については多重ロジスティック回帰分析を用いた。倫理面への配慮としては、当該病院の倫理委員会の承認を受け、参加者には事前の説明と同意を得た。さらに本研究において遺伝子情報は収集しなかった。

### C. 研究結果

研究対象のうち高血圧群は40例(平均年齢 $72 \pm 5$ 歳)、治療前血圧は $159 \pm 19/83 \pm 12$ mmHgであり治療後は $136 \pm 16/70 \pm 12$ mmHgと有意な低下がみられた。一方、正常血圧群は52例(平均年齢 $72 \pm 5$ 歳)であった(表1)。血中アディポネクチン値は正

常血圧群では $15.1 \pm 9.6$   $\mu\text{g/mL}$ であったのに対し、高血圧群では $9.9 \pm 6.2$   $\mu\text{g/mL}$ であり、オルメサルタンの治療により $14.2 \pm 5.7$   $\mu\text{g/mL}$  ( $p < 0.001$ )へと有意に増加した。HOMA-IRは正常血圧群では $1.5 \pm 1.0$ であったのに対して、高血圧群ではオルメサルタンの治療により $1.9 \pm 1.3$ から $1.7 \pm 1.1$  ( $p = 0.017$ )へ減少した。また高感度CRPは正常血圧群で $65 \pm 52$   $\mu\text{g/dL}$ であったのに対して高血圧群ではオルメサルタンの治療により $93 \pm 83$   $\mu\text{g/dL}$ から $71 \pm 55$   $\mu\text{g/dL}$  ( $p = 0.006$ )へと有意に低下した。BMI正常群 ( $\leq 22$ )、BMI正常高値群 ( $22 < \text{BMI} \leq 25$ )、BMI高値群 ( $25 <$ )で比較するとBMI正常群においては高血圧の有無やオルメサルタンの治療にかかわらず血中アディポネクチン値に差異はみられなかった。一方、BMI正常高値群およびBMI高値群では高血圧例で血中アディポネクチン値の低下がみられ、オルメサルタンの治療により有意な血中アディポネクチン値の増加が認められた(図1)。またオルメサルタンによるHOMA-IRの改善作用および高感度CRPの改善作用はいずれも正常高値群のみで有意であった。追跡した代謝関連因子のなかでオルメサルタンの治療により統計学的に有意に変動したものはHOMA-IR(低下)、血中アディポネクチン値(上昇)、高感度CRP(低下)であった(表2)。

### D. 考察

これまでも高血圧症例の血中アディポネクチン値が低下していることが報告されていたが、本研究でも高齢女性においても同様の知見が確認された。しかしながら、BMIの層別に解析された例は少なく、本研

究によって BMI 正常群における血中アディポネクチン値は高血圧の有無によって大きな影響を受けないが、BMI 正常高値以上の症例で血中アディポネクチン値が高血圧の有無に影響されることが明らかにされた意義は大きい。つまり、内臓脂肪の蓄積の初期の段階から高血圧は相乗的にメタボリック症候群を加速させる可能性を示唆しているものと考えられる。さらに、この傾向をアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるオルメサルタンによる介入が遮断することを示唆する知見が得られたことは、BMI 正常高値以上の症例に対する高血圧治療のテーラーメイド医療を具現化する大きな基礎データとなるものと考えられる。また、アディポネクチン以外にも動脈硬化進展や心血管疾患発症に関与する高感度 CRP やインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR についてはオルメサルタンによる介入で BMI 正常高値群のみであったが、それぞれ改善が得られた意義も大きいと考えられる。むしろ、BMI 正常高値群が高血圧治療のステップの中でメタボリック症候群の上流を遮断するための重要なターゲットとなりうることを示唆しているものと思われる。ただ、本研究の限界としては、高齢女性を対象としていることからメタボリック症候群の初期に当たる若年者への応用にはさらなる知見の積み重ねが必要である点、女性を対象としていることから動脈硬化進展の大きい男性での知見が不明である点、比較的短期間の観察であることから長期間の代謝関連因子に及ぼす影響が不明である点、アウトカムが代謝関連因子であることから心血管疾患の発症や生命予後については推測の域を出ない点、などがあげられる。

## E. 結論

高齢女性においても高血圧例では血中アディポネクチン値の低下がみられ、オルメサルタンによる降圧治療は BMI 正常高値以上の肥満例において血中アディポネクチンの改善をもたらすと共に、特に BMI 正常高値群で高感度 CRP と HOMA-IR の改善をもたらすものと考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanda T, Saegusa S, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M. Reduced-energy diet improves survival of obese KKA y mice with viral myocarditis: induction of cardiac adiponectin expression. *Int J Cardiol* 2007;119:310-318.
- 2) Morimoto S, Nakahashi T, Orimo H, et al. The Japanese Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis (2006 Edition) (abridged) *Osteoporosis Japan* 15:351-355, 2007
- 3) Kanda T, Takahashi T, Sumino H, Nakahashi T, Iwai K, Morimoto S, Matsumoto M. Hepatocyte growth factor and visfatin in elderly bedridden patients. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:963-965.
- 4) Saegusa S, Yu F, Takahashi T, Sumino H, Moriya J, Kawaura K, Yamakawa J, Ito

T, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M, Kanda T. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression. Cardiovasc Drugs Ther 2007;21:155-160.

5) Nomura K, Murai H, Nakahashi T, Morimoto S, Mashiba S, Wato Y, Takahashi T. Outbreak of norovirus gastroenteritis in elderly evacuees after the 2007 NOTO Peninsula Earthquake in Japan. J Am Geriatr Soc (JAGS) 2008;56:361-363.

6) Yu F, Chen R, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K,

Matsumoto M, Kanda T. Candesartan improves myocardial damage in obese mice with viral myocarditis and induces cardiac adiponectin. Int J Cardiol 2008;in press.

2. 学会発表

Takahashi T, Nomura K, Honda H, Nakahashi T, Kanda T, Morimoto S. Seroprevalence of human metapneumovirus in elderly inpatients in Japan 2007. 10 2007 IDSA Annual Meeting (Infectious Disease Society of America) San Diego

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

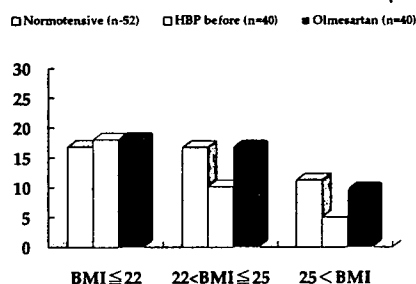
表1 高血圧群と正常血圧群の臨床背景

	正常血圧群 (n=52)	高血圧群 (n=40)	P <sub>c</sub>
年齢: 歳	72 ± 5	72 ± 5	0.887
収縮期血圧: mmHg	126 ± 10	148 ± 8	0.000
拡張期血圧: mmHg	77 ± 8	86 ± 8	0.000
脈圧: mmHg	49 ± 9	62 ± 10	0.000
脈拍: bpm	67 ± 10	71 ± 9	0.073
BMI: kg/m <sup>2</sup>	22.3 ± 2.7	24.1 ± 2.8	0.130
喫煙: n (%)	0 (0)	4 (10)	0.069
アルコール: n (%)	12 (23)	15 (38)	0.132

表2 オルメサルタンによる代謝因子の変化

	Before	3 months	P <sub>c</sub>
BMI: kg/m <sup>2</sup>	24.1 ± 2.7	24.0 ± 2.7	0.559
Glucose: mg/dL	92 ± 12	90 ± 8	0.251
Insulin: mIU/L	8.3 ± 4.9	7.9 ± 4.5	0.382
HOMA-IR	1.9 ± 1.3	1.7 ± 1.1	0.017
Adiponectin: μg/mL	9.9 ± 6.2	14.2 ± 5.7	<0.001
hs-CRP: μg/dL	93 ± 83	71 ± 55	0.006
Albumin: g/dL	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	0.385
T-Chol: mg/dL	212 ± 34	212 ± 30	0.838
HDL-C: mg/dL	50 ± 10	49 ± 11	0.323
LDL-C: mg/dL	137 ± 31	137 ± 31	0.925
Triglycerides: mg/dL	125 ± 52	127 ± 53	0.208
Uric acid: mg/dL	5.6 ± 1.5	5.5 ± 1.6	0.253

図1 オルメサルタンのアディポネクチン値に及ぼす影響



# 厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業) 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

分担研究者 檜垣實男 愛媛大学大学院病態情報内科学講座 教授  
研究協力者 大蔵隆文 愛媛大学大学院 病態情報内科学講座 准教授

研究要旨：高血圧性臓器障害の進展には、血圧に加えて様々なサイトカインが深く関与している。本研究では動脈硬化促進因子であるオステオポンチン (osteopontin; OPN) と動脈硬化抑制因子であるアディポネクチン (adiponectin; ADN) の関連を本態性高血圧患者で検討し、OPN と ADN は負の相関関係にあることを明らかにした。このことは、各々の規定因子であるアンジオテンシン II や CRP を低下させることが、これらの物質を介して動脈硬化に対して抑制的に作用することが示唆された。

### A. 研究目的

近年、アルドステロン(ALD)が血圧調節のみでなく、炎症惹起ホルモンとして組織障害に関与していることが明らかになってきた。これまで私たちは、ALD が直接炎症性サイトカインであるオステオポンチン(OPN)を誘導し(Irita J, Hypertension 2008)、ALDの過剰状態により発症する原発性アルドステロン症患者において、血漿OPN値が本態性高血圧患者よりも高値であること(Irita J, Am J Hypertens. 2006)、さらに、本態性高血圧患者においても血漿OPNはALDによって規定され、頸動脈硬化と関連することを報告した。OPNは、ALDに加えてアンジオテンシンII(AII)やCRPによって規定されることが報告されている。最近私たちは、動脈硬化抑制作用を有するアディポネクチン(ADN)がアンジオテンシン受容体拮抗薬によって増加することを報告した(Watanabe S, Clin Ther. 2006)。本研究では、動脈硬化促進因子であるOPNと抗動脈硬化因子であるADNとの関連を検討した。

### B. 研究方法

対象は本研究の意義を理解され、文書により同意を得られた本態性高血圧患者を対象とした。30分間仰臥位安静の上、クレアチニン、空腹時血糖、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、血清ALDおよび血清CRPを測定した。血漿OPNおよび血清ADNは酵素免疫吸着法で測定した。

(倫理面の配慮)本研究に関しては、研究内容を十分に説明し、同意の得られた患者を対象としている。そして今後、薬剤感受性に関して、遺伝子解析を行う予定である。このためヒトの遺伝子解析については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者に人権および利益の保護の取り扱いについて十分配慮を行うことと、検体を保存し将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ研究計画書を作成し、愛媛大学倫理委員会で承諾を得た。また個人情報情報は匿名化している。さらに、共同研究機関である国立循環器病センターでも倫理委員会で承認済みである。また、ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済

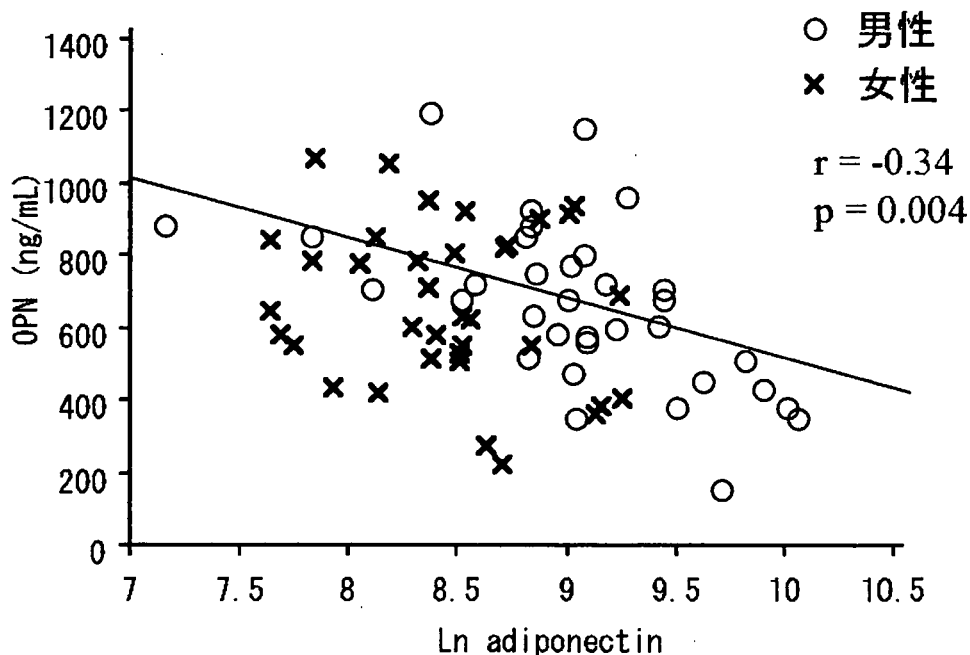
産業省告示第1号)を遵守する。

### C. 研究結果

対象患者は71人、男性37人、女性34人、平均年齢は $58 \pm 11$ 歳だった。血漿OPN値と関連する因子は、ALDとCRPであった。血清ADN関連する因子は、性別、体重、中性脂肪、HDLコレステロールおよびALDとCRPであった。OPNを規定する因子を明らかにするため年齢、BMI、クレアチニン、空腹時血糖、HDLコレステロール、ALDおよびCRPを独立因子として重回帰分析を行うと、CRPが独立した規定因子( $\beta = 0.251$ ,

$p = 0.034$ )であった。さらにADNを規定する因子を明らかにするため年齢、性別、BMI、クレアチニン、空腹時血糖、中性脂肪、HDLコレステロール、ALDおよびCRPを独立因子として重回帰分析を行うと、性別、中性脂肪およびALDが独立した規定因子(それぞれ $\beta = -0.470$ ,  $-0.359$ , と $-0.203$ ,  $p < 0.0001$ )であった。次にOPNとADNとの関連を検討したところ、血漿OPN濃度と血清ADN濃度は有意の負の相関が認められ、この関係は性別とCRPで補正しても認められた(図)。

図、血漿オステオポンチンと血清アディポネクチンとの関連



#### D. 考察

慢性炎症が動脈硬化の危険因子であることが報告されているが、CRPがOPNの独立した規定因子であることが分かった。また、本態性高血圧患者においてOPNとADNはCRPで補正後も有意の負の相関関係が認められた。これまでにOPN、ADNともにAIIの影響を受けることが知られている。したがってOPNとADNの関連は、AIIを介した作用が疑われるが、今後の更なる検討が必要である。しかし、AIIの作用を抑制することおよびCRPを低下させることが、OPNとADNを介して動脈硬化の抑制に有効であることが示唆された。また、これら二つの物質の測定が今後、動脈硬化のバイオマーカーになりうる可能性も示唆された。

#### E 結論

本態性高血圧患者において血漿OPN値と血清ADN値とが相関した。AIIとCRPによってOPNは増加し、ANDは低下する。このためAIIおよびCRPの抑制が動脈硬化抑制に極めて重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertension Research* 2007;30:335-340.
- 2) Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, Abe M, Nishimura K, Kohno N, Inata J, Kuraoka T, Moritani C, Higaki J.

Significance of serum uric acid in patients with chronic respiratory failure treated with non-invasive positive pressure ventilation.

*Internal Medicine* 2007;46:691-697.

- 3) Miyoshi K, Okura T, Fukuoka T, Jitsuo Higaki J. CCAAT/enhancer-binding protein- $\delta$  is induced in mesangial area during the early stages of anti-Thy1.1 glomerulonephritis and regulates cell proliferation and inflammatory gene expression in cultured rat mesangial cells. *Clinical Experimental Nephrology* 2007;11:26-33.
- 4) Manabe S, Okura T, Fukuoka T, Higaki J. Antioxidative effects of azelnidipine on mesangial cell proliferation induced by highly concentrated insulin. *European Journal of Pharmacology* 2007;567:252-257.
- 5) Horie Y, Higaki J, Takeuchi M. Design, statistical analysis and sample size calculation of dose response study of telmisartan and hydrochlorothiazide. *Contemporary Clinical Trials* 2007;28:647-653.
- 6) Nagai T, Ogimoto A, Okayama H, Ohtsuka T, Shigematsu Y, Hamada M, Miki T, Higaki J. A985G Polymorphism of the endothelin-2 gene and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation Journal* 2007; 71:1932-1936.
- 7) Ohshima M, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Kohno N, Higaki J, Naka T. Overexpression of suppressor of cytokine signaling-5 augments eosinophilic airway



inflammation in mice. Clin Exp Allergy 2007;37:735-742.

## 2. 学会発表

- 1) Kurata M, Okura T, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Manabe S, Fukuoka T, Higaki J. Angiotensin receptor blocker not calcium channel blocker reduced plasma osteopontin level in essential hypertensive patients with no cardiovascular events. The 56th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, New Orleans, USA. 2007;March 24-27. [The Journal of American College of Cardiology 2007;49:Suppl I 417A,]
- 2) Kurata M, Okura T, Irita J, Miyazaki T, Enomoto D, Miyoshi K, Manabe S, Fukuoka T, Higaki J. Angiotensin receptor blocker affects plasma osteopontin level by reducing CRP in patients with essential hypertension. The 22nd Annual Scientific Meeting and Exposition, The American Society of Hypertension 2007;May 19-22. Chicago, USA. [The Journal of Clinical Hypertension 2007;9:Suppl 4, A43,]
- 3) Kurata M, Okura T, Miyazaki T, Watanabe H, Kumon Y, Nose M, Irita J, Enomoto D, Manabe S, Okamoto M, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Osteopontin and C-reactive protein co-localize in atherosclerotic plaques the 22nd Annual Scientific Meeting and Exposition, The American Society of Hypertension 2007;May 19-22. Chicago, USA. [The Journal of Clinical Hypertension. 2007;9:Suppl 4, A142,]
- 4) Ohtsuka T, Uetani T, Saito M, Inaba S, Nagai T, Nishimura K, Kurata A, Ogimoto A, Higaki J. Serum matrix metalloproteinase-3 as a novel marker for risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. ESC Congress 2007;Sep 1-5, Vienna, Austria. [European Heart Journal 2007;28:786,]
- 5) Saito M, Okayama H, Nishimura K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Yoshii T, Katsuji Inoue K, Hiasa G, Sumimoto S, Higaki J. Vascular-Coronary Coupling: Large artery atiffness is a determinant of coronary flow velocity reserve. ESC Congress 2007;Sep 1-5. Vienna, Austria. [European Heart Journal 2007;28: 238-239,]
- 6) Nagai T, Ogimoto A, Okayama H, Ohtsuka T, Shigematsu Y, Hamada M, Tetsuro Miki T, Higaki J. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme insertion/ deletion polymorphism and response to cibenzoline in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. ESC Congress 2007;Sep 1-5. Vienna, Austria. [European Heart Journal 2007;28:477,]
- 7) Nagai T, Ogimoto A, Okayama H, Ohtsuka T, Shigematsu Y, Hamada M, Miki T, Higaki J. Association of the endothelin-2 A985G and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. ESC Congress Sep 1-5, 2007, Vienna, Austria. [European Heart Journal 2007;28:798,]
- 8) Irita J, Okura T, Enomoto D, Seiko

Manabe S, Kurata M, Miyoshi K, Fukuoka  
T, Higaki J. The transcriptional  
regulation and functional  
consequences of osteopontin by  
aldosterone in rat renal fibroblasts  
[Hypertension 50: e87, 2007]

- H. 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

# 厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業） 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

分担研究者 三木 哲郎 愛媛大学医学部加齢制御内科 教授

研究要旨：Augmentation Index (AI)は動脈硬化の進展と相関することが知られており動脈硬化にともなう臓器障害を予測する指標にもなる。一方、近年片頭痛が動脈硬化の進展に関与することが報告されるようになり特に中高年での片頭痛患者の管理は動脈硬化疾患の予防にもつながる可能性がある。本研究では動脈硬化の指標としてAIを用い、一般集団における中高年者の片頭痛と動脈硬化の関連について検討を行った。その結果AIは片頭痛患者において有意に高く、多変量解析において片頭痛の存在は独立したAIの説明因子であった。このことから中高年者において片頭痛は動脈硬化の独立した危険因子である可能性が示唆された。

## A. 研究目的

動脈硬化の指標として近年注目されているAugmentation Index (AI)は動脈脈波における入射波成分と末梢からの反射波成分の比率であり、動脈硬化の進展と相関する。AIは動脈硬化の危険因子と密接に関連し、冠動脈疾患の有病率、将来の心筋梗塞の発症とも相関することが報告されている。またAIの上昇に伴い末期腎不全患者の生命予後が低下する報告もあり、AIは動脈硬化にともなう臓器障害を予測する指標ともなる。本研究では動脈硬化の指標としてAugmentation Indexを用い、一般集団における中高年者の片頭痛と動脈硬化の関連について検討を行った。

## B. 研究方法

本研究に関して同意を得た2集団において得られたデータを解析した。(Group A, n=134, 平均年齢68±5歳、Group B, n=138, 68±7歳)。Augmentation indexはHEM-

9000AI (OMRON HEALTHCARE Co. Ltd.)を用い、左橈骨動脈にて非侵襲的に測定した。血圧は右上腕にてオシロメトリック法を用い測定した。頭痛に関しては質問紙を用い、国際頭痛分類に準拠し片頭痛とその他の頭痛に分類した。群間の比較はANOVAを用いて統計解析を行った。AIに関連する要因は多変量解析を用いて検討した。p<0.05を有意基準とした。

(倫理面への配慮)

遺伝子採血もしくは採取DNAは各施設にて匿名化後に国立循環器病センターに集め、遺伝子解析を行う。

## C. 研究結果

片頭痛、その他の頭痛、頭痛なしの3群間で検討を行った。各群の内訳はGroup Aでは片頭痛患者7人(5.2%)、その他の頭痛患者は40人(29.9%)、頭痛のないものは87人(64.9%)であった。Group B

では片頭痛患者23人(16.7%)、その他の頭痛患者は62人(44.9%)、頭痛のないものは53人(38.6%)であった。

3群間の比較では片頭痛患者においてAIが有意に高値であった(Group A : 片頭痛患者  $101 \pm 15\%$ ; その他の頭痛患者  $88 \pm 12\%$ ; 頭痛なし  $86 \pm 12\%$ ,  $p=0.003$ 、Group B : 片頭痛患者  $95 \pm 11\%$ , その他の頭痛患者  $90 \pm 11\%$ , 頭痛なし  $91 \pm 14\%$ ,  $p=0.058$ )。上記2集団をあわせた検討でもAIは片頭痛患者において有意に高かった(片頭痛患者  $97 \pm 12\%$ ; その他の頭痛患者  $89 \pm 11\%$ ; 頭痛なし  $88 \pm 13\%$ ,  $p<0.001$ )。多変量解析において片頭痛の存在は独立したAIの説明因子であった。また降圧薬の影響を除外するため降圧服用歴のない187人を対象とし多変量解析を行ったがAIと片頭痛に有意な相関を認めなかった( $\beta=0.196$ ,  $p=0.002$ )。男女別での分析においても片頭痛はAIと有意な関連を認めなかった(男性  $\beta=0.248$ ,  $p=0.018$ ; 女性  $\beta=0.153$ ,  $p=0.011$ )。

#### D. 考察

片頭痛が動脈硬化の進展に関与することが報告されるようになった。一方AIは心血管系の発症に密接に関わる動脈硬化の評価に有用であることが知られている。今回の検討でも中高年者における片頭痛を有する患者では動脈硬化の非侵襲的検査であるAIが高いことから、片頭痛患者に対するAIの測定で将来の心血管系疾患の発症予防に有用な情報が得られる可能性がある。

#### E. 結論

片頭痛患者では動脈壁硬化の指標であるAugmentation Indexはその他の頭痛、および頭痛のない群に比し有意に高値であった。中

高年者においても片頭痛は動脈硬化の独立した危険因子である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K. Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. *Hypertens Res* 2007;30:577-584.
- 2) Ochi M, Osawa H, Hirota Y, Hara K, Tabara Y, Tokuyama Y, Shimizu I, Kanatsuka A, Fujii Y, Ohashi J, Miki T, Nakamura N, Kadowaki T, Itakura M, Kasuga M, Makino H. The frequency of the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphis at -420 appears to be increased in younger onset type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56:2834-2838.
- 3) Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Yamada K, Nakura J, Kohara K, Miki T, Makino H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care* 2007;30:1501-1506.

- 4) Osawa H, Ochi M, Tabara Y, Kato K, Yamauchi J, Takata Y, Nishida W, Onuma H, Shimizu I, Fujii Y, Miki T, Ohashi J, Makino H. Serum resistin is positively correlated with the accumulation of metabolic syndrome factors in type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology*, 2007, in press.
- 5) Osawa H, Yamada K, Tabara Y, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Shimizu I, Kawamoto R, Fujii Y, Miki T, Ohashi J, Makino H. The G/G genotype of a single nucleotide polymorphism at -1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene. (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2alpha. *Clinical Endocrinology* 2007;25: in press.
- 6) Suzuki Y, Ohkubo N, Aoto M, Maeda N, Cicha I, Miki T, Mitsuda N. Participation of caspase-3-like protease in oxidation-induced impairment of erythrocyte membrane properties. *Biorheology* 2007;44:179-190.
- 7) Tabara Y, Igase M, Osawa H, Makino H, Miki T, Kohara K. Resistin, Glomerular Filtration Rate, and Insulin Resistance. *Hypertension Research* 2007; in press.
- 8) Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tacibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Makino H, Kohara K. Reduced high-molecular weight adiponectin and elevated hsCRP are synergistic risk factor for metabolic syndrome in a large scale middle-aged to elderly population: the J-SHIP study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; in press.
- 9) Tabara Y, Yuasa T, Oshiumi A, Kobayashi T, Miyawaki Y, Miki T, Kohara K. Effect of acute and long-term aerobic exercise on arterial stiffness in the elderly. *Hypertension Research* 2007;30: 895-902.
- 10) Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogiwara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H. High-resolution mapping for essential hypertension using microsatellite markers. *Hypertension* 2007;49:446-452.

## 2. 学会発表

- 1) 第49回日本老年医学会学術集会(平成19年6月20-22日、北海道)
1. 伊賀瀬道也、田原康玄、永井勲久、名倉潤、城戸知子、小原克彦、三木哲郎  
3TMRIを用いた脳ドック受診者にみられる脳内微小出血と無症候性脳梗塞との関連性の検討
2. 田原康玄、伊賀瀬道也、城戸知子、三木哲郎、小原克彦  
転倒リスクとしてのメタボリックシンドローム

3. 田原康玄、伊賀瀬道也、城戸知子、三木哲郎、小原克彦 Ankle-Brachial Index に対する下腿筋の影響
- 2) 第14回日本遺伝子診療学会大会 (平成19年7月27-28日、松山)
1. 安部道子、名倉潤、山本美由紀、田原康玄、小原克彦、三木哲郎 Dual-Luciferase Assay法によるCatalase遺伝子C-844T多型の遺伝子発現の検討
  2. 大澤春彦、田原康玄、川本龍一、大橋順、越智正昭、大沼裕、西田互、山田一哉、名倉潤、小原克彦、三木哲郎、牧野英一 一般住民における血中レジスチン濃度、SNP-420、インスリン抵抗性関連因子の解析
  3. 小原克彦、田原康玄、永井勲久、伊賀瀬道也、安部道子、名倉潤、三木哲郎 加齢に伴う脈圧上昇の遺伝的要因：血管壁硬化度指標を中間形質とした検討
  4. 田原康玄、伊賀瀬道也、城戸知子、三木哲郎、小原克彦 Ankle-Brachial Index に対する下腿筋の影響
  5. 富田仁美、川本龍一、田原康玄、伊賀瀬道也、名倉潤、小原克彦、三木哲郎 内臓脂肪蓄積のレプチン受容体遺伝子多型 K109Rに及ぼす影響
  6. 山本美由紀、名倉潤、安部道子、田原康玄、伊賀瀬道也、小原克彦、三木哲郎 Endothelin-1 - 134delA遺伝子多型と遺伝子発現の関連性
- 3) 日本人類遺伝学会 第52回大会 (平成19年9月12-15日、東京)
1. 田原康玄、川本龍一、大澤春彦、名倉潤、牧野英一、三木哲郎、小原克彦 一般地域住民におけるINSIG2遺伝子rs7566605と肥満度との相関
- 4) 第26回日本認知症学会 (平成19年10月17-18日、大阪)
1. Miki T, Yamagata H, Zhang Z, Zhong W, Akatu H, Yamamoto T, Kosaka K. Association study of alpha-synuclein gene polymorphism in autopsy-confirmed degenerative dementia
- 5) 第30回日本高血圧学会 (平成19年10月25-27日、沖縄)
1. 安部道子、名倉潤、山本美由紀、田原康玄、小原克彦、三木哲郎 Dual-Luciferase Assay法によるGNAS1 T393C多型の遺伝子発現の検討
  2. 伊賀瀬道也、田原康玄、永井勲久、城戸知子、越智南美子、名倉潤、小原克彦、三木哲郎 健常者における3TMRI画像を用いた無症候性微小出血の検討：無症候性ラクナ梗塞との相関
  3. 上野高浩、相馬正義、田原康玄、徳永勝士、荻原俊男、蒔田芳男、羽田明、山田美知子、高橋規郎、平和伸仁、梅村敏、三木哲郎 Fatty Acid Binding Protein 3 遺伝子の本態性高血圧症との関連(ミレニアムプロジェクト)
  4. 小原克彦、田原康玄、山崎睦夫、小林達夫、宮崎義徳、三木哲郎 橈骨動脈AIの左右差に関する研究
  5. 田原康玄、伊賀瀬道也、永井勲久、城戸知子、越智南美子、三木哲郎、小原克彦 起立性によるAugmentation indexの変化と無症候性脳梗塞

6. 田原康玄、伊賀瀬道也、城戸知子、越智南美子、三木哲郎、小原克彦 老年者の起立性高血圧と血中レプチン濃度
7. 平和伸仁、田原康玄、喜多義邦、勝谷友宏、大久保孝義、楽木宏実、小原克彦、小川桃子、谷津圭介、志和忠志、今井潤、上島弘嗣、荻原俊男、三木哲郎、梅村俊 大規模日本人一般集団サンプルを用いたAngiotensinogen遺伝子M235T多型と高血圧の関係
- 6) 第6回日本加速度脈波・複雑系研究会(平成19年11月17日、名古屋)
1. 田原康玄、伊賀瀬道也、永井勅久、城戸知子、越智南美子、三木哲郎、小原克彦 地域在住中高年者における加速度脈波と動脈硬化性臓器障害との関連
- 7) 第19回血圧管理研究会(平成19年12月1日、京都)
1. 宮下洋、倉澤彰、橋本潤一郎、廣岡良隆、今井潤、河野雄平、小原克彦、砂川健二、鈴木洋通、田原康玄、高沢謙二、竹中恒夫、安田久代、島田和幸 橈骨動脈トノメトリから得られる中心血圧関連指標から見た各降圧薬の評価—他施設横断研究
2. 田原康玄、伊賀瀬道也、城戸知子、越智南美子、三木哲郎、小原克彦 下肢の組成とankle-brachial index
- H. 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神出 計, 河野雄平	オーダーメード医療(SNPを含む)	熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一	高血圧ナビゲーター 第2版	メデイカルレビュース社	東京	2007	74-75

研究成果の刊行に関する一覧表(雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamide K, Kokubo Y, Fukuhara S, Hanada H, Yang J, Kada A, Nagura J, Takiuchi S, Horio T, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T.	Protein tyrosine kinase 2 $\beta$ as a candidate gene for hypertension.	Pharmacogenet Genom	17(11)	931-939	2007
Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, Matayoshi T, Hanada H, Kada A, Yang J, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tei C, Miyata T, Kawano Y.	Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension.	J Hum Hypertens	21(11)	883-892	2007
Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T.	Association of genetic polymorphisms of endothelin converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives.	Hypertens Res	30(6)	513-520	2007.
Kato N, Miyata T, Tabara Y, Katsuya T, Yanai K, Hanada H, Kamide K, Nakura J, Kohara K, Takeuchi F, Mano H, Yasunami M, Kimura A, Kita Y, Ueshima H, Nakayama T, Soma M, Hata A, Fujioka A, Kawano Y, Nakao K, Sekine A, Yoshida T, Nakamura Y, Saruta T, Ogiwara T, Sugano S, Miki T, Tomoike H.	High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project.	Hum Mol Genet	17(4)	617-627	2008
Masuo K, Katsuya T, Sugimoto K, Kawaguchi H, Rakugi H, Ogiwara T, Tuck ML	High plasma norepinephrine levels associated with Beta2-adrenoceptor polymorphisms predict future renal damage in nonobese normotensive individuals.	Hypertens Res	30(6)	503-511	2007
Morita A, Nakayama T, Soma M, Mizutani T.	Association between the calcitonin-related peptide alpha (CALCA) gene and essential hypertension in Japanese subjects.	Am J Hypertens	20(5)	527-532	2007
Kosuge K, Soma M, Nakayama T, Aoi N, Satom, Izumi Y, Matsumoto K.	A novel variable number of tandem repeat of the natriuretic peptide precursor B gene's 5'-flanking region is associated with essential hypertension among Japanese females.	Int J Med Sci	4(3)	146-152	2007
Sato M, Nakayama T, Soma M, Aoi N, Kosuge, Haketa A, Izumi Y, Matsumoto K, Sato N, Kokubun S.	Association between prostaglandin E2 receptor gene and essential hypertension.	Prostaglandins LeukotEssent Fatty Acids	77(1)	15-20	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hui P, Nakayama T, Morita A, Naoyuki Sato N, Hishiki M, Saioto K, Yoshikawa Y, Tamura M, Sato I, Takahashi T, Soma M, Izumi Y, Ozawa Y, Cheng Z.	Common single nucleotide polymorphisms in Japanese patients with essential hypertension: aldehyde dehydrogenase 2 gene as a risk factor independent of alcohol consumption.	Hypertens Res	30(7)	585-592	2007
Yatsu K, Mizuki N, Hirawa N, Oka A, Itoh N, Yamane T, Ogawa M, Shiwa T, Tabara Y, Ohno S, Soma M, Hata A, Nakao K, Ueshima H, Ogiwara T, Tomoike H, Miki T, Kimura A, Mano S, Kulski JK, Umemura S, Inoko H.	High-resolution mapping for essential hypertension using microsatellite markers.	Hypertension	49(3)	446-452	2007
Aoi N, Nakayama T, Tahira Y, Haketa A, Yabuki M, Sekiyama T, Nakane C, Mano H, Kawachi H, Sato N, Soma M, Matsumoto K.	Two novel genotypes of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (SLC12A3) gene in patients with Gitelman's syndrome.	Endocrine	31(2)	149-153	2007
Ueno T, Takahashi Y, Matsumoto T, Tsunemi A, Watanabe H, Tahira K, Fukuda N, Soma M, Matsumoto K.	Postprandial plasma lipid levels are influenced by the interaction of functional polymorphisms in the microsomal triglyceride transfer protein and beta3 adrenergic receptor genes.	Med Sci Monit	13(5)	BR112-118	2007
Yoshikawa Y, Nakayama T, Saito K, Hui P, Morita A, Sato N, Takahashi T, Tamura M, Sato I, Aoi N, Doba N, Hinohara S, Soma M, Usami R.	Haplotype-based case-control study of the association between the guanylate cyclase activator 2B (GUCA2B, Uroguanylin) gene and essential hypertension.	Hypertens Res.	30(9)	789-796	2007
Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Saito K, Morita A, Sato I, Takahashi T, Soma M, Izumi Y.	Association study of aromatase gene (CYP19A1) in essential hypertension.	Int J Med Sci	5(1)	29-35	2008
Kohara K, Tabara Y, Nakura J, Imai Y, Ohkubo T, Hata A, Soma M, Nakayama T, Umemura S, Hirawa N, Ueshima H, Kita Y, Ogiwara T, Katsuya T, Takahashi N, Tokunaga K, Tetsuro Miki T.	Identification of hypertension-susceptibility genes and pathways by a systemic multiple candidate gene approach: The millennium genome project for hypertension.	Hypertens Res	31(2)	203-212	2008
Mashimo Y, Suzuki Y, Hatori K, Tabara Y, Miki T, Tokunaga K, Katsuya T, Ogiwara T, Yamada M, Takahashi N, Makita Y, Nakayama T, Soma M, Hirawa N, Umemura S, Ohkubo T, Imai Y, Hata A.	Association of TNFRSF4 gene polymorphisms with essential hypertension.	J Hypertens	in press		2008
Ohta Y, Tsuchihashi T, Arakawa K, Onaka U, Ueno M.	Prevalence and lifestyle characteristics of hypertensive patients with metabolic syndrome followed at an outpatient clinic in Fukuoka, Japan	Hypertens Res	30(11)	1077-1082	2007
Ohta Y, Tsuchihashi T, Onaka U, Eto K, Ueno M.	Usefulness of the $\alpha$ 1-blocker doxazosin as a third-line antihypertensive drug.	Hypertens Res	30(4)	301-306	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohta Y, Fujii K, Ibayashi S, Matsumura K, Tsuchihashi T, Kitazono T, Ooboshi H, Kamouchi M, Hirakata H, Ogata T, Kuroda J, Iida M.	Renal and carotid vascular resistance assessed with doppler sonography	J Clin Ultrasound	36(2)	85-90	2008
Kanda T, Saegusa S, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M.	Reduced-energy diet improves survival of obese KKA y mice with viral myocarditis: induction of cardiac adiponectin expression.	Int J Cardiol	119(3)	310-318	2007
Saegusa S, Yu F, Takahashi T, Sumino H, Moriya J, Kawaura K, Yamakawa J, Ito T, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M, Kanda T.	Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression.	Cardiovasc Drug Ther	21(3)	155-160	2007
Yu F, Chen R, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M, Kanda T.	Candesartan improves myocardial damage in obese mice with viral myocarditis and induces cardiac adiponectin.	Int J Cardiol	in press		2008
Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K.	Migraine is associated with enhanced arterial stiffness.	Hypertens Res	30(7)	577-583	2007
Ochi M, Osawa H, Hirota Y, Hara K, Tabara Y, Tokuyama Y, Shimizu I, Kanatsuka A, Fujii Y, Ohashi J, Miki T, Nakamura N, Kadowaki T, Itakura M, Kasuga M, Makino H.	Frequency of the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphisms at -420 appears to be increased in younger onset type 2 diabetes.	Diabetes	56(11)	2834-2838	2007
Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Yamada K, Nakura J, Kohara K, Miki T, Makino H.	Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population.	Diabetes Care	30(6)	1501-1506	2007
Osawa H, Yamada K, Tabara Y, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Shimizu I, Kawamoto R, Fujii Y, Miki T, Ohashi J, Makino H.	The G/G genotype of a single nucleotide polymorphism at -1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2alpha.	Clin Endocrinol	in press		2007
Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tacibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Makino H, Kohara K.	Reduced high-molecular weight adiponectin and elevated hsCRP are synergistic risk factor for metabolic syndrome in a large scale middle-aged to elderly population: the J-SHIP study.	J Clin Endocr Metab	in press		2008
Okura T, Watanabe S, Mie Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J.	Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and Carotid Atherosclerosis in Patients with Essential Hypertension.	Hypertens Res	30(4)	335-340	2007