

氏名・(本籍)	環 慎二 (香川県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第346号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成12年3月27日
学位論文題目	Genetic Polymorphism of CYP11B2 Gene and Hypertension in Japanese (日本人における CYP11B2 遺伝子多型と高血圧症)

審査委員	主査 教授	上 島 弘 嗣
	副査 教授	西 山 勝 夫
	副査 教授	木之下 正 彦

論文内容の要旨

【目的】

低レニン型高血圧はレニンレベルに比べてアルドステロンレベルが高い病態とも考えられる。すなわち、アルドステロン生合成に関与する酵素の遺伝子は低レニン型高血圧の候補遺伝子とも考えられる。実際にアルドステロン合成酵素のプロモーター領域の遺伝子多型が血中アルドステロンレベルと関連する、左室重量と関連する、高血圧と関連する等の報告を認める。そこでアルドステロン合成酵素 (CYP11B2 遺伝子) の遺伝子多型が日本人において低レニン型高血圧の候補遺伝子となりうるか、さらには CYP11B2 遺伝子プロモーター領域の新たな遺伝子変異の有無を検討する。

【方法】

当科外来患者850人より DNA が得ることができた。まず、高血圧の家族歴の有る典型的な低レニン3人、正レニン5人、高レニン3人を選び CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域 (-677~-42) の direct sequence を施行して既に報告されている変異以外の遺伝子変異の有無の検索を行った。この研究の対象として、この850人の内より心筋梗塞、脳梗塞、その他の重篤な疾患を持たない者で2回以上血圧が測定できている482人を選んだ。さらに2次性の高血圧の除外ができた50歳以上で血圧が140/85mmHg以下の227名を対照群 (NT群)、動脈硬化性の高血圧を除外するため65歳以下で血圧が160/95mmHg以上の255名を高血圧群 (HTN群) として482人をNT群とHTN群の2群に分けて遺伝子多型と疾患の間の関連を association study を用いて検討した。その内で、降圧療法を受けていない者の中でそれぞれ血清レニン、アルドステロンレベルは97名、M-mode UCG を136名に施行、24時間携帯型血圧計 (ABPM) を65名に装着できた。CYP11B2 遺伝子の exon3 の Lys 173 Arg 多型、プロモーター領域の T (-344) C 多型は PCR 法を用いてそれぞれの遺伝型を決めて遺伝子多型と高血圧、その他のパラメーターとの関連を検討した。

【結果】

CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域 (-677~-42) の direct sequence の結果は既知の T (-344) C、C (-470) T 多型以外の新たな変異を見つけることができなかった。exon3 の Lys 173 Arg 多型、プロモーター領域の T (-344) C 多型、C (-470) T 多型は完全に連鎖していた。そこでプロモーター領域の T (-344) C 多型と疾患との関連を検討することとした。(-344) C allele をもつことは有意に低レニンを示した ($p=0.0017$)。多変量解析では、(-344) C allele を持つことと BMI (body mass index) が大きいことが低レニンの規定因子であった。NT群、HTN群において (-344) C allele を持つ者は有意に HTN群に多く認められた ($p=0.0487$)。logistic analysis では男性であること、BMI が大きいこと、(-344) C allele を持つことが高血圧症と関連していた。ABPM を装着できた者の検討では、(-344) C allele を持つものは夜間の血圧降下を認めない者 (non-dipper) に有意に多く認められた ($p=0.029$)。UCG より求めた各パラメーターと CYP11B2 遺伝子 T (-344) C の間の関連は、(-344) C allele を持つものでは左室拡張末期径/身長が大きくなる傾向を認められた ($p=0.0987$) がその他は特に有意な関連を認めなかった。

【考 察】

CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域において gel shift assay で (-344) C allele を持つと (-344) T allele を持つことに比べて transcriptional factor の SF-1 が 4 倍多く、くっつくという報告がある。以上の結果とあわせて考えると CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域の T (-344) C 多型は transcriptional activity と強く関連して血中アルドステロンレベル、高血圧症という疾患レベルに影響を与えているものと考えられた。

一般に ABPM に於いて食塩感受性の者では夜間の血圧変化が non-dipper を示すといわれている。確かに (-344) C allele を持つものには有意に non-dipper に多く認められた。また、(-344) C allele を持つ者では左室拡張末期径/身長が大きくなる傾向を認められたが、このメカニズムは (-344) C allele が食塩感受性と強く結び付いていることより (-344) C allele が体内食塩バランスと血管内の容量に関わっている可能性があると考えられる。さらにはアルドステロンの間接的な心筋肥大、繊維化に関する作用が左室拡張末期径/身長の拡大をもたらすものと考えられる。以上の結果より、CYP11B2 遺伝子 T (-344) C 多型の食塩感受性への関連が示唆された。

【結 論】

日本人に於いては CYP11B2 遺伝子 T (-344) C 多型の (-344) C allele は低レニン型高血圧と関連しており、CYP11B2 遺伝子 T (-344) C 多型と食塩感受性との関わりが示唆された。すなわち、CYP11B2 遺伝子 T (-344) C 多型の (-344) C allele を持つ高血圧患者では利尿剤が降圧効果をもたらすことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

高血圧症の候補遺伝子にアルドステロン合成酵素 (CYP11B2 遺伝子) がある。

本研究は CYP11B2 遺伝子の高血圧への関与、新たな遺伝子変異の有無を検討したものである。

以下にその結果を示す。

- (1) CYP11B2 遺伝子のプロモーター領域 (-677~-42) に既知の T (-344) C、C (-470) T 多型以外の新たな変異を認めなかった。
- (2) Lys 173 Arg 多型、T (-344) C 多型、C (-470) T 多型は完全に連鎖していた。
- (3) 多変量解析で (-344) C allele、BMI が低レニンの規定因子であった。
- (4) logistic analysis で (-344) C allele、BMI、男性が高血圧症に関連していた。
- (5) ABPM で一般に食塩感受性であるといわれる non-dipper 型に (-344) C allele を持つ者を有意に多く認めた。

以上の結果は CYP11B2 遺伝子の低レニン型高血圧への関与を示したものである。特に (-344) C allele は食塩感受性を示し、この多型を持つ高血圧患者への利尿剤投与の有効性を示唆するものであり、高血圧の病態生理の解明に寄与することが大きい。

よって、本論文は博士 (医学) 学位授与に値するものと評価された。