

氏名(本籍)	やま ぎし かず まさ 山 岸 良 匡 (群 馬 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 3239 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Interactions of angiotensinogen T174M and alpha-adducin G460W gene variants and sodium intake on blood pressure levels in community-based samples of Japanese (日本の地域住民における angiotensinogen T174M 及び alpha-adducin G460W 遺伝子多型と食塩摂取状況の血圧値に及ぼす相互作用)
主 査	筑波大学教授 博士(医学) 大久保 一 郎
副 査	筑波大学教授 保健学博士 加 納 克 己
副 査	筑波大学教授 医学博士 戸 村 成 男
副 査	筑波大学教授 医学博士 山 口 巖

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

日本人は伝統的に食塩の摂取量が多く、本態性高血圧のうち食塩が関与するものの割合も、欧米白人に比べ高いとされる。このため、わが国ではここ30年間、地域における減塩運動と薬物療法を含めた高血圧管理が展開され、食塩摂取量、高血圧有病率、脳卒中年齢調整死亡率の減少に寄与してきた。しかしながら、日本人の食塩摂取量は昭和61年を底に近年は横ばい傾向が続いており、従来の減塩教育に加えて、さらに減塩運動を支援するための新たな技術の必要性が高まっている。一方、近年の遺伝子解析に関する技術の急速な進展により、1990年代より本態性高血圧と遺伝子多型との連鎖研究や関連研究が進み、数多くの候補遺伝子が挙げられている。しかしながら、これらの過去の関連研究の多くは、臨床例を対象とした症例対象研究であり、地域住民などの一般集団を対象とした研究は少ない。さらに、本態性高血圧の危険因子である body mass index (BMI)、飲酒量、食塩摂取状況等を考慮した研究は極めて少ない。これらの状況を鑑み、地域においてより効果的な減塩対策の方法を開発するため、茨城県内に一農村において、高血圧関連遺伝子として特に食塩摂取との関連が示唆されている2つの遺伝子多型に着目し、本態性高血圧の遺伝・環境要因の相互作用 (gene-environmental interaction) を検討することを目的とした。

(対象と方法)

対象集団は茨城県 K 町の 2001 年度の基本健康診査を受診した 30～74 歳の男女合計 2,972 名である。全ての受診者に対し、3名の医師が遺伝子多型の概要と検査の詳細を説明し、同意の得られた 2,823 名 (95%) を研究対象とした。分析遺伝子多型は angiotensinogen T174M 多型および alpha-adducin G460W 多型とし、分析には allele specific PCR 法を用いた。現在および過去の食塩摂取状況を検討するため、全対象者に食塩アンケートを実施し、99%の対象者から回答を得た。さらに、食塩摂取量をより定量的に把握するため、1982年より2001年まで24時間蓄尿検査を実施し、検体の得られた 1,491 名 (53%) について、尿中ナトリウム排泄量、尿中カリウム排泄量および尿中ナトリウム/カリウム比を算出した。統計解析は共分散分析を用い、多型ごとの収縮期および拡張期血圧値の多

変量調節平均値を、BMI、飲酒および食塩摂取状況（尿中ナトリウム、カリウム排泄量、尿中ナトリウム／カリウム比、過去および現在の食塩アンケート）別に比較した。本研究の実施にあたっては、筑波大学医の倫理特別委員会の承認を得た。

（結果）

angiotensinogen T714M多型と収縮期および拡張期血圧症との関連は、全集団を対象とした場合には認められなかった。しかしながら、女性および男女計の若年群（35～54歳）では、TT群はTM+MM群に比べ有意に拡張期血圧の平均値が高かった。BMI区別では、女性および男女計のBMIの低い群（23.5kg/m²未満）において、TT群はTM+MM群に比べ有意に拡張期血圧の平均値が高かった。これらの関係は男性では有意でなかったが、女性と同様の傾向が認められた。対象者を、BMIが低く、かつ非飲酒群に限定した場合でも、TT群はTM+MM群に比べ有意に拡張期血圧が高かった。（76.2vs74.0mmHg, p=0.003）。そこで、これらの対象者において、尿中ナトリウム、カリウム排泄量、尿中ナトリウム／カリウム比、および食塩アンケートの結果別に分析を行った。尿中ナトリウム排泄量の高い群（164.5mmol/day, 9.6g食塩相当量以上）、尿中カリウムは排泄量の低い群（50.4mmol/day, カリウム2.0g未満）、尿中ナトリウム／カリウム比の高い群（3.22以上）、過去および現在の食塩スコアの高い群において、TT群はTM+MM群に比べいずれも有意に拡張期血圧の平均値が高かった。対象者をさらに30～54歳の若年群に限った場合、これらの関連は尿中ナトリウム排泄量および食塩スコアの高い群においてさらに強かった。

alpha-adducin G460W多型と収縮期および拡張期血圧値との関連は、全集団を対象とした場合には認められなかった。年齢別の分析では、男性の高年群（55～74歳）では、GW群はGG群に比べ収縮期血圧の平均値が高かった。BMI区別および飲酒区別の分析では、いずれの区分でもG460W多型と血圧値との関連は明らかでなかった。しかしながら、対象者をBMIが低く、かつ非飲酒群の男性に限定した場合、WW群はGG群に比べ有意に収縮期血圧の平均値が高かった（128.5 vs 122.6mmHg, P=0.004）。男性において、尿中ナトリウム、カリウム排泄量、尿中ナトリウム／カリウム比、および食塩アンケートの結果別に分析を行ったところ、尿中のナトリウム排泄量の高い群（190.8mmol/day, 11.2g食塩相当量以上）において、WW群はGG群に比べ有意に収縮期血圧の平均値が高かった。尿中カリウム排泄量の低い群（51.8mmol/day, カリウム2.0g未満）、尿中ナトリウム／カリウム比の高い群（3.68以上）、過去の食塩スコアの高い群のいずれにおいても、WW群はGG群に比べ拡張期血圧の平均値が高い傾向が認められた。

（考察）

angiotensinogen T714M多型は、若年者、非肥満者および非飲酒者において、拡張期血圧と関連が認められた。またalpha-adducin G460W多型は、男性の高年者、非肥満者および非飲酒者において、収縮期血圧と関連が認められた。これらの関連は、食塩摂取量の高い者においてより明らかであった。また、今回の結果から、angiotensinogen alpha-adducin 遺伝子多型と血圧値との関連を検討する際に、BMIや飲酒状況、食塩摂取状況を十分に考慮する必要性が示された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本態性高血圧と遺伝子多型との関連研究は従来より行われてきたが、研究対象を臨床例ではなく地域住民とし、かつ危険因子との関連を検討したところに本研究の獨創性がある。その結果、angiotensinogen T714M多型は若年者、非肥満者および非飲酒者において拡張期血圧と、またalpha-adducin G460W多型は男性の高年者、非肥満者および非飲酒者において、収縮期血圧と関連が認められた、これらの結果は地域において減塩指導をはじめとする

保健指導において、遺伝子多型と生活習慣の特性を組み合わせることによる、住民一人一人に対するきめ細かな質の高い指導を行うことができることを示唆し、社会医学的観点から高く評価できるとともに、臨床医学的にも今後の高血圧治療指針に影響を与えうる価値の高い論文である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。