

1. 遺伝因子

2) ヒト高血圧の遺伝素因

荻原 俊男*

ヒト本態性高血圧は典型的な生活習慣病であり、環境因子および遺伝因子からなる多因子病である。高血圧は最大の心血管病リスクであり、その予防と制圧は国家プロジェクトであるミレニアム計画における生活習慣病の遺伝子解析の最終目標の一つである。

高血圧のなかでも極めて稀な家族性高血圧は単一遺伝子の異常によって発症するものであり、糖質コルチコイド奏効性アルドステロン症(アルドステロン合成酵素と11β水酸化酵素遺伝子のキメラ)、リドル症候群(尿細管上皮Naチャンネルβ,γサブユニット遺伝子)、AME(ミネラルコルチコイド過剰症候群、11β水酸化ステロイド脱水素酵素遺伝子)などでは原因遺伝子が解明されている。

本態性高血圧の遺伝子解析は罹患同胞対法などによるゲノムスクリーニングによって2番、5番、6番、11番、15番他多数箇所に遺伝子座位の存在が示唆されている。一方、候補遺伝子の検討は主として多数例のケースコントロール研究によってなされ、従来より知られている大部分の昇圧系、降圧系にかかわる遺伝因子が候補として挙げられている。なかでもレニン-アンジオテンシン系の遺伝因子と高血圧の検討が多くなされている。アンジオテンシノーゲン(AGT)遺伝子はAGT/M²³⁵T多型が有名である。Kunzらのメタアナリシスおよび我々自身の検討でもAGT遺伝子は高血圧家族歴と関連が濃い。変換酵素ACEI/D多型はDD型が心筋梗塞、心肥大などのリスクとして注目されているが、血中、組織中のACE濃度を上昇させることは明らかである。最近、多数例の検討によりO'Donnellらおよび我々は男性においてのみDD型は明らかに高血圧リスクであることを見出した。

Gene analysis for human hypertension

TOSHIO OGIHARA Department of Geriatric Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine



*おぎはら・としお：大阪大学大学院医学系研究科加齢医学教授。昭和43年大阪大学医学部卒業。昭和49年アリゾナ大学内科。昭和59年大阪大学医学部助教授。昭和63年現職。主研究領域/高血圧、老年医学。

Key words

本態性高血圧
遺伝子
アンジオテンシノー
ジェン
ゲノムスクリーニング

はじめに

高血圧の予防，治療には個々の病態，環境因子に対する反応性，降圧薬の反応性，副作用の出かたなどに応じたオーダーメイドあるいはテーラーメイドと呼ばれるきめ細かい対策が求められる時代となっている．このような対応に必要な情報として，その個人が固有に持ち合わせている遺伝子が究極的な情報と考えられる．本態性高血圧の病因，病態を遺伝子レベルで解明することにより，早期診断や予防のみならず，創薬や副作用軽減，QOL (quality of life) の向上など計り知れない貢献が期待される．

単一遺伝子の異常による家族性(遺伝性)高血圧については既に多くの疾患において原因遺伝子が明らかにされている．一方，本態性高血圧は多因子疾患であり，環境因子と，少なくとも 10 数個は存在する高血圧遺伝子との相互関係から発症するものと考えられている．

1. 家族性(遺伝性)高血圧

極めて稀な家族性(遺伝性)高血圧は単一遺伝子の異常によるものである(表1)．グルココルチコイド奏効性アルドステロン症(GRA ; glucocorticoid remediable aldostero-

nism) は，高アルドステロン，低レニン，低カリウム血症を示す高血圧で，グルココルチコイド投与による ACTH 抑制で病態は是正される．この原因は Lifton ら¹⁾によりアルドステロン合成酵素と 11 β 水酸化酵素が合体したキメラ遺伝子が原因であることが明らかにされた．

Liddle 症候群は低レニン，低アルドステロン，低カリウム血症を示す疾患である．本疾患は腎尿細管 Na チャネルの β サブユニットあるいは γ サブユニット遺伝子の異常で起こる．ミネラルコルチコイド過剰症候群(AME ; syndrome of apparent mineralocorticoid excess)は甘草(リコリス)摂取時の病態と類似した高血圧であるが，これは 11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素(11 β OHSD)2型遺伝子の異常により，腎尿細管ミネラルコルチコイド受容体においてコルチゾールから不型性コルチゾンへの変換が障害されていることが明らかとなった．最近 Lifton らは高血圧のスクリーニングにより，新しい疾患であるミネラルコルチコイド受容体異常症を報告した．

2. 本態性高血圧の原因遺伝子

- 1) ゲノムスクリーニングによる血圧関連遺伝子座位
疾患遺伝子の解析法にはマーカー遺伝子を

表1 遺伝性高血圧の原因遺伝子

遺伝性高血圧	原因遺伝子	染色体座位
鉱質コルチコイド受容体異常症	鉱質コルチコイド受容体	4q31.1
糖質コルチコイド奏効性アルドステロン症(GRA)	11 β 水酸化酵素/ アルドステロン合成酵素	8q21-22
11 β 水酸化酵素欠損症	11 β 水酸化酵素(CYP11 β 1)	8q21
17 α 水酸化酵素欠損症	17 α 水酸化酵素(CYP17)	10q24.3
AME(New症候群)	11 β 水酸化酵素脱水素酵素	16q22
Liddle症候群	上皮Naチャネル β , γ サブユニット	16p13-p12
Gordon症候群(PHAI)	?	1q31-32, 17p11-q21
短指症を伴う高血圧	?	12p12.2-p11.2

使用したゲノムスクリーニング法と、候補遺伝子との関連を検討する方法とがある。ゲノムスクリーニング法は、血圧が二項分布に従う量的形質であることを使用したもので、血圧値と有意な相関を示す染色体の領域(QTL; quantitative trait loci)を狭めていく手法である。高血圧の兄弟・姉妹のアリル共有の頻度が、高血圧遺伝子近傍では推定値よりも高いことを利用した罹患同胞対法(affected sib-pair method)や、兄弟・姉妹内での高血圧発症の有無を利用した discordant sib-pair methodにより、2番、5番、6番、11番、15番、17

番、18番などにQTLの存在が報告されている(表2)³⁻⁵⁾。

2) 候補遺伝子多型と高血圧

候補遺伝子の解析は、多数の患者(高血圧)群と正常血圧群における遺伝子多型の頻度を比較する関連研究(association study)で行われている。表3に示すように多くの遺伝子多型と高血圧の関連が報告されている。レニンアンジオテンシン系に関わる遺伝子、交感神経系関連遺伝子、肥満、脂質、糖代謝関連遺伝子、電解質輸送系関連遺伝子など、従来より昇圧系、降圧系因子として知られているも

**表2 遺伝子座位マーカーを用いたゲノムワイドスクリーニングによる血圧に
関係する遺伝子座位**

血圧と関係する遺伝子領域	近傍に存在する候補遺伝子
有意差が認められた座位 2p22.1-21 5q33.3-34 6q23.1-24.1 11q(D11S934) 15q25.1-26.1 17q12-21 18q(D18S858)	Na-Ca 交換体 1, カルモジュリン 2 B ₂ アドレナリン受容体 ホスホランパン, エストロゲン受容体 ROMK(パーター症候群の原因 K チャネル) アミノペプチダーゼ N 甲状腺ホルモン受容体など, ACE ? 家族性起立性低血圧症遺伝子
示唆される座位 1q42-43(AGT) D2S1334, D2S441 D3S2387 D4S3248 D5S617 D7S2195 D9S301 D10S1243 D11S2019 D15S657, D16S402 D16S3396 D17S1303, 17q21(PHA) D18S843 D20S470, 478, 482, 2052 D21S1446	アンジオテンシノーゼン 膜 Ca 輸送 ATPase NO 合成酵素 3, アミロライド結合蛋白 1 AII 受容体様蛋白 1, アンジオテンシナーゼ C コリン受容体, アポリポ蛋白調節蛋白 サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 偽性低アルドステロン症 IIb 型 α _{1D} - 交感神経受容体, パソプレッシン

Krushkal J, et al. *Circulation* 1999; 99: 1407.

Xu X, et al. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1694.

Sharma P, et al. *Hypertension* 2000; 35: 1291.

Pamkow JS, et al. *Hypertension* 2000; 36: 471.

Levy D, et al. *Hypertension* 2000; 36: 477.

表3 本態性高血圧症との関連が示唆される候補遺伝子とその染色体座位一覧

染色体座位	遺伝子名
1p36.2	ANP
1q32	レニン
1q42-q43	アンジオテンシノーゼン
3q21-q25	AT ₁ 受容体
4p16.3	α -アジュシン
5q31	糖質コルチコイド受容体
5q32-q34	β_2 受容体
7p15-p13	グルコキナーゼ
7q36	eNOS
8p22	LPL
8p12-p11.2	β_3 受容体
8q21	アルドステロン合成酵素
10q24-q26	α_2 受容体
11p15.5	チロシン水酸化酵素
12p13	G 蛋白 β_3 サブユニット
16p13.11	SA
16p13-p12	Na チャネル β サブユニット
17q23	ACE
17q25	グルカゴン受容体
19p13.2	インスリン受容体
19p13.2-13.1	LDL 受容体
19q13.3	グリコーゲン合成酵素
19q13.3	PGI ₂ 合成酵素
19q	カリクレイン

のが大部分である。特にアンジオテンシノーゼン遺伝子，変換酵素(ACE)遺伝子などレニン アンジオテンシン系関連遺伝子と高血圧あるいは心血管系合併症との関連が注目されている^{6,7)}。

①アンジオテンシノーゼン遺伝子 (AGT)

AGTのエクソン2に存在するM235T多型(メチオニン スレオニン)がパリとソルトレイクの高血圧罹患同胞において、高血圧の重症度、血中アンジオテンシノーゼン濃度と相関することがJeunemaitreらにより報告されて以来、多くの人種、集団で検討された。M125T多型はコアプロモーター領域であるA(-6)G多型と連鎖(連鎖不平衡)していることが知られ、アンジオテンシノーゼン

濃度と多型との関係が説明可能となった。

M235T多型のT235型の頻度は黒人、日本人、白人の順に高く、さらに人類の祖先ともいえる類人猿ではすべてT235型である。T235型は儉約遺伝子(thrifty gene)と考えられ、本来、食塩を体内に保持すべき遺伝子型が進化とともにさらに環境への適応によりその頻度が変化したものと考えられる。ちなみにチンパンジー(T235型)も食塩負荷により血圧が上昇することが知られている。最近、米国で行われた減塩・減量によりT235ホモ型では最も高血圧予防効果が高いことが知られている(TOHP・phase II)。

AGT遺伝子と高血圧の関係はその後の検討で否定的報告もあるが、Kunzのメタアナリシスでは高血圧家族歴のある集団で有意な結果であり、我々も本邦人の多数例における検討で高血圧家族歴と関連することを確認した⁸⁾。

②変換酵素(ACE)遺伝子

SHR SP(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)を用いたゲノムスクリーニングで見出されたQTL(BPSP1)はACE遺伝子近傍であった。ヒトにおいてACE遺伝子のI/D(Insertion/Deletion)多型のD型は虚血性心疾患、心肥大、動脈硬化などとの関連が注目されており、D型ではACE活性が高いことが知られている。

O'Donnelら⁹⁾はFramingham研究においてACE/DDが男性特異的に高血圧リスクを高めることを報告した。我々も本邦人の大規模集団で同様な結果を確認し、男性特異的高血圧疾患感受性遺伝子として注目されている¹⁰⁾。

その他レニン アンジオテンシン系遺伝子としてはレニン遺伝子、アンジオテンシンII受容体(AT1, AT2)遺伝子との関係が検討され、一部の成績でAT1遺伝子との相関が報告されている。

③その他の候補遺伝子

α アデュシン G protein β 3 サブユニットなどが白人の検討で相関が報告されたが、 α アデュシンはオーストラリアおよび我々の検討では否定的であり、G protein β 3 サブユニットは我々の検討では否定的であった。その他表3に示すように多くの候補遺伝子が挙げられているが、決定的なものはまだ知られていない。

3) ポストゲノムとオーダーメイド医療

近い将来、ヒトゲノムプロジェクトが終了し、全染色体の塩基配列の詳細が明らかとなる。この遺伝情報をもとにその機能、病態との関係を解明することがポストゲノムの課題である。本邦でもミレニアムプロジェクトにより数万個のSNP(1塩基多型)の決定と疾患群DNAの収集が始まっている。数万個のSNPと何百という表現型の相互作用を解明するためのバイオインフォマティクスの技術革新も行われつつある。多数のSNP情報に基づき個人の体質、環境に応じた生活指導、服薬管理オーダーメイド医療が可能となる日がいつか来るであろう。

[文献]

- 1) Lifton RP, Dluhy RG, Power M, *et al.* : Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplication and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992 ; 2 : 66 74.
- 2) Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, *et al.* : Liddle's syndrome : heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994 ; 79 : 407 414.
- 3) Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, *et al.* : Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation* 1999 ; 99 : 1407 1410.
- 4) Sharma P, Fatibene J, Ferraro F, *et al.* : A genome-wide search for susceptibility loci to human essential hypertension. *Hypertension* 2000 ; 35 : 1291 1296.
- 5) Levy D, Destefano AL, Larson MG, *et al.* : Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17 : Genome scan linkage results for longitudinal

blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2000 ; 36 : 477 483.

- 6) 檜垣實男, 勝谷友宏, 荻原俊男 : 遺伝疫学 : 高血圧 . 循環器科 2000 ; 48 : 158 162.
- 7) 勝谷友宏, 檜垣實男, 荻原俊男 : 高血圧症の病因遺伝子 . 最新医学 2000 ; 55 : 2437 2442.
- 8) Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, *et al.* : T+31 C polymorphisms of angiotensinogen gene and essential hypertension. *Hypertension* (in press)
- 9) O'Donnell CT, Lindpaintner K, Larson MG, *et al.* : Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 ; 97 : 1766 1772.
- 10) Higaki J, Baba S, Katsuya T, *et al.* : The deletion allele of angiotensin converting enzyme gene increases the risk of essential hypertension in Japanese males : The Suita Study. *Circulation* 2000 ; 101 : 2060 2065.

質 疑 応 答

座長(三木) どうもありがとうございました。荻原先生には最新のデータを含めて、わかりやすく説明していただいたと思います。それでは何かコメント、ご質問がございますでしょうか。

中元藤茂(奈良県医師会) よく勉強しなければわからないことも多々あるのですが、初歩的なことで一つ教えていただきたいと思います。先生は「本態性高血圧は典型的な生活習慣病である」というように書いておられますが、私はこの「本態性」という言葉の使い方が少しわからないのです。私自身は本態性と申しますと、生まれながらに高いのかという感じを受けます。それから『Lancet』か何かで「黒人は白人より大体血圧が高い」というような論文を読んだのです。それには、黒人が社会においていろいろハンディキャップを受けて、白人より社会的なストレスが多いために血圧にも影響するのではなからうか、

というようなことが書いてあったと思います。こういうものはやはり本態性の中に入れるべきかどうか、言葉の定義を教えてくださいたいと思います。

荻原 高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症というような、いわゆる生活習慣がその発症に関係していて、しかもその背景には複数の遺伝子が関係しているという病気を、いわゆる生活習慣病(lifestyle disease)として、従来の成人病といわれていたものが生活習慣病に置き換えられているわけです。したがって高血圧は代表的な生活習慣病です。

それでは「本態性」という言葉ですが、これは英語でいう essential hypertension,あるいは primary hypertension の訳が本態性ということで、他の病気でもそうですが、従来から原因がわからない場合が本態性といわれています。ですから高血圧の場合も、本態性高血圧は原因のわからない高血圧ということで、そのような言葉の使い方をしているわけです。私が学生の頃、山村先生の講義がありまして「本態性高血圧というのは、本態不明性高血圧と理解すればよいのだ」といわれたことを覚えています。これは今でも同じでありまして、遺伝子で解析されてはおりますが、決定的な遺伝子はまだわかっておりませんので本態は不明です。

もう一つは黒人の問題ですね。これについては家森先生のお話にも出てくると思いますが、もともとアフリカで食塩の摂取の少ないワイルドな生活をしている人たちは、血圧は決して高くないわけです。それが次第に白人の生活習慣を取り入れたり、あるいはアメリカへ渡りますと、食塩が非常に過剰になります。この angiotensinogen の T 型の話に入りますと、黒人はその頻度が非常に高いのです。これは人間の進化にも関係していることでありまして、もともと海から陸に上がった生物は食塩はありませんでした。それでむしろ塩

分を保持しなければいけないような遺伝子が多いわけで、そういったものの名残が黒人だといってよいのではないかと思います。それが白人の生活習慣を取り入れたりして、食塩の摂取がふえますと、もともと食塩を保持しようという遺伝子型になっていきますので、食塩に非常に反応しやすいですし、おそらくストレスに対しても反応しやすいと思います。そういうことで黒人は高血圧が多いということは先生がおっしゃる通りです。

中元 その論文には、食塩ではなくて、その人の生きている社会からのストレスによるというような結論が書いてあったと思います。それで私は面白いと思ったのです。今の先生のお話に関係して、白衣高血圧症というのは、原因は心理的なものである、ということがわかっているのではないのでしょうか。やはり本態性に入れてよろしいのでしょうか。

荻原 白衣高血圧を本態性高血圧に含めるかどうかということは、今井先生のお話でうかがいたいと思いますが、白衣高血圧をいわゆる高血圧から鑑別しなければならないというのが現在の臨床だと思います。ですから、白衣高血圧は本当の高血圧ではないという意味では、本態性高血圧とは違うと考えてよいと思います。

座長 糖尿病の原因遺伝子では、研究が進むと、それまでは飢餓などを守るために必要な遺伝子であった儉約遺伝子が、文明社会の現在になって、逆にその儉約遺伝子が悪いことをしている、つまり糖尿病の発症に関与しているということですが、高血圧もやはりそういう傾向があるのでしょうか。

荻原 angiotensinogen の遺伝子が、いわゆる儉約遺伝子(thrifty gene)ではないかという考え方もあるということです。先程人類の進化の話をしました。チンパンジーは100% T 型なのです。チンパンジーに食塩を食べさせると血圧が上がるということはわかって

いまして、やはり最初の頃の人類というのは
食塩を保持しようということで、食塩を保持
するのはいわゆる儉約遺伝子だろうと考えて

います。

座長 ありがとうございます。