

本態性高血圧症の発症、進展に関与する遺伝因子の解明

●荻原 俊男 ◆勝谷 友宏

大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学

＜研究の目的と進め方＞

本態性高血圧症は、複数の遺伝因子、環境因子がモザイクのように複雑に病態に関与する多因子疾患であり、重篤な循環器合併症の主要因となる。我が国には約3000万人の高血圧患者が存在するが、原因不明の本疾患に対しては、血圧値のみを指標とした対症療法が行われているに過ぎず、降圧療法による合併症予防効果は既に限界に達している。本研究では、遺伝子型と表現型の関連を検討するassociation studyの手法を用いて、SNPs (single nucleotide polymorphisms)の意義を多角的に検討する試みを行った。

＜研究開始時の研究計画＞

1) 高血圧部会によるゲノムスクリーニングへの貢献

ゲノム医科学高血圧部会の一員として、高血圧診断基準を揃えた上で、検体および基本的情報を集約し、多型解析センター等を活用することにより、数千人規模の検体(ケース・コントロール)の数百箇所のSNPsを検討し、日本人高血圧感受性遺伝子同定を目指す。既に、3省庁合同ヒトゲノム解析倫理指針に基づいた検体収集が進められており、高血圧部会全体で解析可能な候補遺伝子座位絞り込みを行うとともに、遺伝因子間相互作用の検討なども行う。

2) 医療機関受診者および地域住民集団における感受性遺伝子解析

- ・H研究：大阪大学医学部附属病院の老年・高血圧内科外来、および関連病院の患者で、文書によるインフォームドコンセントを得た者とする。各種血液生化学的検査、尿検査、眼底、心電図検査に加え、頭部MRIによる脳虚血性病変評価、PWV(フクダ電子製PWV100)・加速度脈波(フクダ電子FCP3166)・プルチスモグラフィー(D.E.Hokanson社製EC-5R)による非侵襲的動脈硬化検査、超音波診断装置を用いた頸動脈のIB解析(AROKA社製)、心臓超音波検査による冠動脈予備能評価などを行う。また、2次スクリーニング提供サンプルの高血圧関連解析の結果に基づき、候補遺伝子の絞り込みを行う。
- ・O研究：1987年に開始された東北地方O町における大規模疫学研究。世界保健機構(WHO)における家庭血圧のグローバルスタンダード設定にも貢献したことで有名。遺伝子解析のインフォームドコンセントを得た1247名の家庭血圧測定者、802名の24時間自由行動下血圧測定者のDNAを用いて、高血圧の発症、合併症への進展、血圧日内変動、血圧日間変動、白衣効果、早朝高血圧、血圧の年次推移など血圧に関するあらゆる指標に対する遺伝因子の影響を検証する。特に、高血圧部会におけるゲノムスキャンで得られた高血圧感受性遺伝子の検証を行う。
- ・TS研究：北海道T町、S町における大規模疫学研究。インスリン抵抗性と高血圧の関連を示した疫学研究として世界的にも知られる。
- ・A研究：都市部A市における健診機関とA市医師会との

共同研究。同一地区の一般集団(n=5,800)と高血圧(n=300)、正常血圧(n=300)者検体の収集を目指す。DNA抽出を実施し、ゲノムスキャン結果の最終的な確認のためのサンプルとして活用する。また詳細な生活習慣に関する問診との関連解析により、環境・遺伝相互作用を検討する。

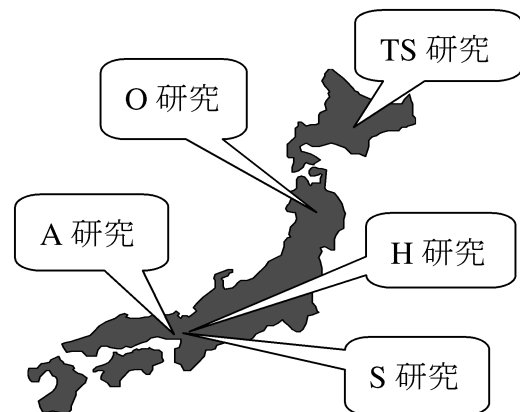


図1 本研究における各疫学集団の地理的状況
(H研究は医療機関受診者ベースの症例対照研究)

- ・S研究：大阪のベッドタウンであるS市において1989年に開始された疫学研究。一般住民より無作為抽出され、50%以上の参加率、90%を越える追跡率を誇る。頸動脈エコーや血中ホモシスチン濃度測定など、一般住民健診に加えて豊富な中間型表現型が収集されている。本研究では、4000人を越える一般住民集団として解析に使用する。

3) 倫理面への配慮

ヒトの遺伝子解析研究については、3省庁合同の倫理指針に従い、H研究、O研究、TS研究、A研究、S研究全てを盛り込んだ形で、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分な配慮を行うことと、検体の保存と将来にわたって検体を使用すること、ゲノム網羅的に解析をし、共同研究施設への送付も行うこと、連結可能匿名化を実施することを盛り込んだ研究計画書を、大阪大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会の承認を得た上で、文書による同意を得ながら研究を実施している。また、検体送付の際には、共同研究先との間に検体授受に関するMTAを交わしている。また前向きコホート研究であるA研究については、アンケート調査等を含むため、疫学研究に関する倫理指針に則り、大阪大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けた上で実施している。

＜研究期間の成果＞

1) 高血圧部会によるゲノムスクリーニングへの貢献

個別研究よりも、部会全体への試料提供に力を注ぎ、10万個のSNPs、3万個のマイクロサテライトマーカー

を用いた一次、二次、三次スクリーニングに最大数のサンプルを提供した。特にDNA量が多量に必要な1次、2次スクリーニングのために、新たな研究計画書を作成し、多くの被験者に対し、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの説明と理解を地道に求める努力を重ね、その善意に支えられる形で、やや量の多いDNA採血への御協力を得ることが出来た。特に、一次、二次と同じケース・コントロールのデザインを同一地域内で実現するために、数年をかけて準備を行ったA研究が三次スクリーニングの対象集団となったことで、統計学的パワーを高め、信頼に足るデータを得る原動力になったことは、本研究の最大の成果と言えよう。ミレニアム・ゲノム・プロジェクト終了時点までに、数個の遺伝子への絞り込みを完了しており、現在、高血圧部会全体での論文化作業の最終段階となっている。

2) 医療機関受診者および地域住民集団における感受性遺伝子解析

・H研究：本研究では、ケース・コントロール研究を中心として、候補遺伝子と詳細な臨床情報の関連解析を実施することにより、テラーメイド医療への応用可能な様々な知見を得ることが出来た。代表的論文毎に概説する。(番号は文献番号に対応)

1. レニン-アンジオテンシン系を阻害するACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の使用頻度が急速に増加している。しかしながら、レニン-アンジオテンシン系亢進に関与するACE遺伝子多型やアンジオテンシノーゲン遺伝子(AGT)多型と降圧効果の関連には不明な点も多い。今回、降圧薬の慢性投与中の患者における降圧度とレニン-アンジオテンシン系多型の関連を検討した。その結果、降圧薬の種類に関わらずACE/DD型保有者が降圧薬治療抵抗性であることが判明した。
2. レプチンは食餌摂取量やエネルギー消費を司るホルモンであり、肥満や脂質代謝への影響が数多く報告されている。今回、3' 非翻訳領域の4塩基繰り返し配列の短いもの(Class I)と長いもの(Class II)の2群に分け、高血圧罹患との関連解析を行った結果、高血圧患者ではClass Iをホモ接合体に有する確率が13.5%と正常血圧者における3.4%よりも有意に(p=0.0027)高値であった。
3. 欧米白人において肥満と関連する遺伝子多型としてUCP2(uncoupling protein 2)遺伝子プロモーターの-866G/A多型が検討されている。H研究において高血圧罹患との関連解析を行った結果、Aアリル頻度は正常血圧群で46.6%であったのに対し、高血圧群では51.8%と有意に高いことが示された。
4. 腎・尿細管における水・電解質代謝に関連する遺伝子、酸化ストレスや臓器合併症に関連する遺伝子について、候補遺伝子アプローチにより検討した。遺伝性低血圧症であるギテルマン症候群の原因遺伝子として知られるTSC (thiazide sensitive Na-Cl cotransporter) 遺伝子のgain of functionが高血圧リスクとなるという仮説を検証すべく多型解析を実施した結果、Arg904Gln多型が高血圧に対してオッズ比：1.8(95%信頼限界：1.1-3.0)、若年発症の女性では3.3 (1.4-8.0)に達することがわかった。
5. 肝細胞増殖因子(HGF)は、血管新生作用を有し、閉塞性動脈硬化症の遺伝子治療への応用が期待されている。血中のHGF濃度は高血圧関連合併症の重症度とも関連することから、本研究では、HGF遺伝子多型の高血圧有病率への影響を検討した。その結果、イントロ

ン13に存在するC/A多型のCC保有者は、1.71倍(1.02-2.93)高血圧罹患リスクが高まることが明らかになった。

6. 脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの中で、アディポネクチンは内臓脂肪の増加に伴い減少するとされ、糖尿病発症リスクとの関連が指摘されている。今回、冠動脈疾患患者を用いてケース・コントロール研究により、血中濃度を著明に減少させるIle164Thr(I164T)多型のIT型保有者頻度が、冠動脈疾患患者で2.8%と健常者における0.8%よりも有意に高く、この影響は交絡因子補正により消失しなかった。
7. 糖尿病や冠動脈疾患リスクを高めるアディポネクチン濃度の低下と関連するとされる2つの遺伝子多型、I164TとG276Tの高血圧に対する影響を検証した。血中濃度との関連はI164T多型のみに認められ、IT型保有者ではTT型保有者の半分以下のアディポネクチン濃度を呈するとともに、高血圧罹患リスクが有意に上昇した。さらに、インスリン抵抗性の有無に関わらず、正常血圧の範囲でも血圧とアディポネクチン濃度の間には有意な相関が認められた。
8. 尿酸値の上昇と心血管病リスクの増悪の関わりに注目が集まっている。非肥満、正常血圧、正常尿酸値の219名の男性を5年間追跡した群において、アドレナリン受容体遺伝子多型の検討を行ったところ、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体遺伝子Lys418Asn多型のAsn418保有者において、有意な尿酸値、ノルアドレナリンの上昇が認められたが、インスリン抵抗性の増悪は認められなかった。
9. $\beta 2$ や $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型が肥満や心血管病リスクとなるとする報告が相次いでいる。我々は160名の非肥満、正常血圧男性を5年間追跡した群において、 $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子(ADRB2)Gln27Glu多型が血圧およびBMIの上昇に、 $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子(ADRB3)Trp64Arg多型が血圧上昇に関与することを示した。ADRB2遺伝子多型は交感神経活性亢進を介して、肥満高血圧リスクとしてはたらく可能性がある。
- ・O研究：今回検討した複数の疫学集団の中で、血圧に関する情報が最も多く、特に家庭血圧は感度、特異度共にすぐれた表現型であることがあらためて確認された。今回、論文報告としては取り上げていないが、血圧や心拍数の日間変動、早朝高血圧などは新たな心血管病リスクとして検討を要するものと思われる。
10. エンドセリンは強力な昇圧物質であり、組織レニン-アンジオテンシン系が亢進した病態において、血管内皮で発現亢進することが知られている。エンドセリン遺伝子のLys198Asn多型が肥満者における高血圧感受性を高めることがECTIM研究で示されたが、O研究においても、肥満者のみで血圧を有意に1.8mmHg高めることが示された。
11. アルドステロン合成酵素であるCYP11B2遺伝子のプロモーターに存在する-334C/T多型は、アルドステロン合成亢進と関連し、欧米白人における食塩感受性高血圧リスクとして知られている。今回、O研究において血圧や日内変動との関連を検討した結果、高血圧罹患への影響は認められなかったが、T-344アリル保有者では夜間降圧が小さいことが判明した。同アリル保有者では心血管合併症が多いことから、食塩感受性亢進を介して、臓器合併症リスクを高めている可能性が考えられた。
12. アンジオテンシノーゲン遺伝子(AGT)のM235T多型

- と連鎖不平衡にあるT;31C多型を用いて、O研究参加者の血圧日内変動パターンを解析した。その結果、C+31(=T235)アリル保有者において、夜間降圧の少ないnon-dipperや、かえって血圧が高くなるreverse dipperの頻度が有意に高いことが示された。夜間の血圧高値持続は交感神経活性亢進、食塩感受性の亢進、インスリン抵抗性の増強などと関連が深く、T235アリル保有者においてラクナ梗塞等が多い、自験例における知見ともよく合致するものと思われる。
13. 高血圧感受性遺伝子解析では、レニン-アンジオテンシン系遺伝子多型に関する知見が多く示されている。キマーゼは、アンジオテンシン変換酵素を介さないアンジオテンシンII産生に関与する酵素であるが、高血圧感受性への遺伝的関与については不明であった。血圧に関する複数の測定系をもつ大規模疫学研究であるO研究において、キマーゼ遺伝子多型の意義を検討した結果、血圧との直接の関連は認められなかったものの、HDL濃度と有意な相関が認められた。キマーゼは末梢血管において、HDLの逆転送系に関与していると考えられており、今後は本遺伝子多型の高血圧性臓器合併症への影響に対する検討が必要であると考えられた。
14. α アデュシン遺伝子は、ミラノ高血圧ラットの主効果遺伝子の一つとされ、欧米白人集団におけるケース・コントロール研究では、Gly460Trp多型と食塩感受性高血圧との関連が示されている。しかし、日本人においてはTrp460アリル頻度が高いにも関わらず関連は報告されていなかった。著者らは、家庭血圧、24時間自由行動下血圧の詳細なデータを有するO研究において、本遺伝子多型の意義を検討した結果、低レニン活性の若年者において、Trp460アリルと高血圧の関連が示された。本解析結果は、同遺伝子多型と食塩感受性高血圧の関連をあらためて確認するとともに、本態性高血圧感受性遺伝子解析におけるサブグループ解析の重要性を示すものといえる。
15. 一般に言われるアンジオテンシンIIの生理的作用の大部分は1型受容体(AT1)を介して発揮される。AT1の3'非翻訳領域にあるA1166C多型は高血圧との関連の報告についてはコンセンサスの得られる結果が得られていないが、頸動脈硬化や心肥大、ラクナ梗塞(自験例による)などとの関連の報告はなされている。今回、O研究における検討では、家庭血圧、ABPM、随時血圧のいずれにおいても有意な関連は認められなかった。
16. O研究の高齢者(65才以上)において、内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子(eNOS)T894アリル保有者の収縮期血圧は138.8mmHgとGG型(134.3mmHg)よりも有意($p<0.034$)に低く、脈圧($p<0.025$)、高血圧罹患($p<0.05$)とも有意な関連を示した。さらに、eNOS/T894アリル保有者のMMSEスコアも有意($p<0.01$)に低く、同多型と認知機能低下との関連も示唆された。
- ・TS研究：研究期間中に1,500名を超える対象者から遺伝子解析のインフォームドコンセントを得ることが出来た。既に、アンジオテンシンII-1型受容体遺伝子(AT1)のA1166C多型が、インスリン抵抗性の有無と関連があることを報告しているほか、UCP2遺伝子多型と関連を認めなかったこと(Xu R, Ishikawa K, Katsuya T, Fu Y, Akasaka H, Ikushima M, Chihara Y, Ura N, Shimamoto K, Rakugi H, Ogihara T, Association between senescence-related uncoupling protein 2 gene polymorphisms and abdominal obesity in Japanese subjects: The Tanno Sobetsu Study, Geriatr Gerontol Int 2006;6:15-9)を報告している。さらに現在、メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性有無と関連する複数の遺伝子多型について興味深い知見が得られており、論文報告の準備を進めている。
- ・A研究：今回検討した疫学研究の中で、最大数の検体の収集に成功した。まず地域一般集団として都市部に位置するA市住民の5730名から、遺伝子解析、疫学研究への参加のインフォームドコンセントを得た。さらに、A市医師会で、高血圧群349名、正常血圧群231名の収集に成功した。医師会サンプルは高血圧部会の基準とも合致するextreme case-controlのデザインで収集を行った。A研究では、生活習慣に関する詳細な問診も実施されており、高血圧群に特徴的な自覚症状は「特になし」であるなど、自覚症状や生活習慣などユニークな表現型も多数収集されている。また、生化学的検査の中ではLDHが血圧や高血圧罹患の独立した危険因子であることも認められた。本研究検体を用いた三次スクリーニングの結果、数個の高血圧感受性遺伝子が同定されており、特に再現性の確認されたものについての機能解析、論文化を進めている。
- ・S研究：4000名を超える都市部大規模一般集団のコホート研究において、横断的解析を実施した。
17. Naチャネルの遺伝子変異は単一遺伝性血圧異常症の原因として知られている。今回、Naチャネル γ サブユニットのSNPs検索を行い、新たに4つのSNPsを同定するとともに、S研究の4075名の多型解析を実施した。その結果、-173G/A多型が収縮期血圧、脈圧、高血圧罹患と有意な関連があることが示された。MDCK細胞を用いた遺伝子発現実験でも、発現亢進への影響が確認されたことから、本多型は高血圧感受性遺伝子の一つと考えられた。
18. S研究の4055名において、eNOS遺伝子のGlu298Asp, -786T/C多型を検討したが、高血圧や血圧と有意な関連は認められず、遺伝子発現実験においても-786T/C多型のプロモーター活性への影響は認められなかった。
19. SA遺伝子(SAH)は高血圧自然発症ラットの腎臓で高発現していることから、高血圧原因遺伝子の一つとして検討されてきた。今回、S研究4000人において、SAHの12のSNPsを検証したところ、エクソン12のA/G多型のGアリル保有者において高血圧罹患リスクが2.01倍(1.19-3.35)高めたほか、BMI、ウェスト・ヒップ比、中性脂肪、コレステロールなどとも相関を示した。COS1細胞にSAHを一過性に発現させるとacyl-CoA合成酵素活性を高めることも、G型は特に顕著であることも判明した。よって本多型はメタボリックシンドロームの候補遺伝子の一つと言えよう。
20. アポリポ蛋白Eの ϵ 4アリルは、アルツハイマー病や動脈硬化リスクを高めることで知られているが、脳卒中中易発症性への影響については意見が分かれている。本アリルの日本人一般集団の血圧への影響について、都市部一般住民に対する前向き研究であるS研究を用いて検討を行った。インフォームドコンセントの得られた3997人において、TaqMan PCR法を用いてアポリポ蛋白E遺伝子の ϵ 2, 3, 4アリルを同定し、相関解析を行った結果、 ϵ 4アリル保有の若年者では有意に血圧が低いことが示された。しかし、60歳以上の高齢者では、同アリルの血圧への影響は認められなかった。以上の結果より、動脈硬化リスクの高い ϵ 4アリル保有者で脳卒中中易発症性が認められない理由として、若年

期における高血圧抵抗性が良い影響を与えている可能性が示唆された。本解析結果は、多型の影響が年齢や環境により大きく異なることを示す良い例であると考えられる。

21. 循環器疾患リスクの一つとして、高ホモシステイン血症が重要視されている。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)は、本代謝の律速段階であり、C677T多型のTT型保有者では、血中ホモシステイン濃度が高まることが知られている。本研究では、S研究参加者の中で、遺伝子解析のインフォームドコンセントの得られた男性1554人、女性1693人のMTHFR/C677T遺伝子多型と頸動脈硬化、環境要因との関連を検討した。TT型保有女性では、高血圧に対するオッズ比が1.42(95% 信頼限界: 1.01-1.99)に、50%以上の頸動脈硬化リスクが3.42倍(1.23-9.53)に高まった。さらに、TT型女性では喫煙習慣により、頸動脈肥厚が相乗的に悪化することも示された。TT型女性では禁煙が、脳卒中予防の効果的施策であると考えられる。
22. 高血圧罹患よりも合併症との関連の報告が多いAT1/A1166C多型をS研究参加者において検討したが、高血圧罹患や血圧との関連は認められなかった。
23. 動脈硬化の進展には炎症が関与しており、インターロイキン6(IL6)は中心的な因子の一つである。今回我々は直接塩基配列決定法を用いてIL6遺伝子SNPsを網羅するとともに、S研究において2421名の多型解析を実施した。その結果、-636G/C多型が女性の収縮期血圧と頸動脈硬化と、1691C/G多型が男性の収縮期血圧と頸動脈硬化と有意な関連を示し、両多型を組み合わせたハプロタイプ解析では高血圧罹患との関連も示された。

〈国内外の成果の位置づけ〉

ミレニアム・ゲノム・プロジェクトは、日本中の高血圧の遺伝子解析に関わる各施設が手を携えて試料を収集し、タイピングセンターで膨大な遺伝子多型解析を行った世界に誇る共同研究である。我々も多くの患者様やボランティアの御協力により、多くの試料を提供することができた。これと平行して、古典的なケース・コントロール研究も進め、詳細な血圧に関する表現型や遺伝・環境相互作用を検討することにより、日本人の高血圧感受性のユニークな特徴も少しずつ解明されてきたものと考えられる。ミレニアム・プロジェクトの目標にも掲げられたテラーメイド医療実施のため、我々の本研究における成果の国内外研究における位置づけについて、遺伝子の機能別に考えてみる。尚、本研究の基礎となった自験例における論文や研究期間中に報告した関連する論文については文中に列挙した。

レニン-アンジオテンシン系遺伝子多型

次々に発表される大規模臨床試験から、レニン-アンジオテンシン系抑制が高血圧の進展のみならず臓器合併症の予防にも有効であることが示唆されている。レニン-アンジオテンシン系の律速段階はアンジオテンシノーゲンの産生にあるとされ、アンチセンスやデコイによる一過性の遺伝子発現抑制が一週間にわたる降圧につながることを自験例でも確認されている。1992年にJeunemaitreらがCell誌にアンジオテンシノーゲン遺伝子(AGT)のM235T多型が高血圧重症度や血中アンジオテンシノーゲン濃度と相関を示すことを発表して以来、高血圧感受性遺伝子として最も広く検討されており、研究分担者もニュージーランド白人集団においてT235型が虚血

性心疾患リスクを高めることをLancet誌に報告してきた(Katsuya T, Koike G, Yee TW, Sharpe N, Jackson R, Norton R, Horiuchi M, Pratt RE, Dzau VJ, MacMahon S. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. Lancet. 1995;345:1600-3)。我々も本多型(または連鎖不平衡にあるイントロン1のT+31C多型)がS研究の4000人を越える一般集団において高血圧家族歴と関連することを示した(Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, Iwai N, Asai T, Fukuda M, Takiuchi S, Fu Y, Mannami T, Ogata J, Higaki J, Ogihara T. T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension. Hypertension. 2001;37:281-5)ほか、コアプロモーター領域のC-18T, A-20C多型の重要性(Sato N, Katsuya T, Nakagawa T, Ishikawa K, Fu Y, Asai T, Fukuda M, Suzuki F, Nakamura Y, Higaki J, Ogihara T. Nine polymorphisms of angiotensinogen gene in the susceptibility to essential hypertension. Life Sci. 2000;68:259-72)や、O研究におけるnon-dipper型血圧日内変動との関連(文献#12, 30322111)などを報告してきた。ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの部会内共同研究や、メタ解析などでもAGT/T235(またはコアプロモーター領域のA-6)アリルの高血圧感受性への影響が認められることを考え合わせると、本多型はオッズ比1.1~1.4程度と弱いながらも高血圧感受性遺伝子の一つと断言できそうである。

一方、Nature誌に虚血性心疾患感受性遺伝子として発表されたアンジオテンシン変換酵素遺伝子(ACE)の挿入・欠失(I/D)多型は、ラットゲノムスキャンで候補遺伝子として最も早くから注目を集めながら、ヒト集団では芳しくない結果が相次いでいた。しかし、フラミンガム研究、S研究という数千人規模の大規模集団における検討により、男性特異的に高血圧リスクを高めることが確認された(Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, Ogata J, Ogihara T. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. Circulation. 2000;101:2060-5)。ACE/DD型保有者では、降圧薬反応性が悪く(文献#1, 602091823)、高齢者の肺炎リスクも高いこと(Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, Sakurai S, Onishi T, Ogihara T. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. Am J Med. 2002;112:89-94)が自験例で明らかになっており、コホート研究におけるエンドポイントとの関連が今後の検討課題と思われる。

上記の2つの遺伝子多型に比し、これまでBenetosらにより動脈硬化の指標の一つとされるPWV(pulse wave velocity)との関連が指摘されていたアンジオテンシンII-1型受容体遺伝子(AT1)のA1166C多型は、心肥大(Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, Miki T, Higaki J, Ogihara T. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. Am J Hypertens. 1998;11:316-21)やラクナ梗塞のリスクは高める(Takami S, Imai Y, Katsuya T, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, Satoh H, Hisamichi S, Higaki J, Ogihara T. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. The Ohasama study. Am J Hypertens. 2000;13:121-7)ことを報告してきたが、本研究においては、O研究でも(文献#15, 602091819)、S研究でも(文献#22, 602091834)高血圧との直接の関連は認めら

れず、ACEを介さないアンジオテンシンII産生を司るキマーゼの遺伝子(CMAI)多型も、HDLコレステロール逆輸送系への影響は認められたものの、やはり血圧とは関連を示していない(文献#13, 303221123)。また、H研究において、ブラディキニンB2受容体遺伝子多型が血圧には影響を及ぼさないが、心肥大リスクを高めることを報告している(Fu Y, Katsuya T, Matsuo A, Yamamoto K, Akasaka H, Takami Y, Iwashima Y, Sugimoto K, Ishikawa K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res.* 2004;27:933-8)。

日本人における食塩感受性遺伝子多型

アンジオテンシノーゲン遺伝子(AGT)以外の候補遺伝子として欧米で比較的高いコンセンサスの得られているものに、 α アデュシン遺伝子(ADD1)のGly460Trp多型、アルドステロン合成酵素遺伝子(CYP11B2)、G蛋白 β 3サブユニット遺伝子(GNB3)がある。今回のH研究、O研究、S研究においてリスク頻度を白人と比較検討すると、AGT/T235アレルが81% (白人では45%)、ADD1/Trp460アレルが57% (白人では15%)、CYP11B2/T-344アレルが69%(白人では50%)、GNB3/T825アレルが52%(白人では25%)と全て有意($p<0.01$)に高値であった(文献#24, 404061417)。いずれの遺伝子多型も食塩感受性を高めると推定され、日本人は食塩感受性の強い民族であることが再認識された。また高血圧感受性を検討する際に、家庭血圧のような特異度の高い指標の利用や、漠然と高血圧群全体で解析するだけでなく血漿レニン活性や年齢などで層別化することにより、感受性遺伝子多型の僅かな影響を鋭敏に検出できる(文献#14, 303221100)ことも一連の検討から明らかになった。これらの統計学的パワーを高める工夫は、ミレニアム・ゲノム・プロジェクト全体にも生かされており、ゲノムスキャンで用いられたextreme case-controlの手法の成否は国外からも注目を集めている。

一方、食塩と水分バランスの調整は、主に腎・尿細管レベルで担われており、各種チャネルや共輸送体の遺伝子異常が遺伝性血圧異常症の原因となることが広く知られている。例えば、遺伝性低血圧症の一つであるギテルマン症候群の原因は、サイアザイド感受性NaCl共輸送体遺伝子(TSC)の機能喪失型変異で惹起されるが、自験例で本遺伝子異常を確認したギテルマン症候群の症例は、最終的には高血圧を呈した(Ogihara T, Katsuya T, Ishikawa K, Matsuo A, Rakugi H, Shoji M, Yasujima M. Hypertension in a patient with Gitelman's syndrome. *J Hum Hypertens.* 2004;8:677-9)。この事実は、遺伝子の影響が相対的なものであり、年齢や他の交絡因子により大きく変化することを示すものと言える。TSCの機能獲得型遺伝子多型(Arg904Gln)は、女性のみで高血圧感受性を高めるが、リスクアレル保有者ではサイアザイド感受性が高いことも確認されており(文献#4, 602091826)、食塩感受性アレル保有者では減塩や少量の利尿薬投与の効果が高いことが示唆される。

酸化ストレス関連遺伝子多型

内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子(ENOS)の多型は、冠攣縮性狭心性や虚血性心疾患のリスクとして有名である。我々もO研究においてENOS/Glu298Aspが高血圧罹患と関連を示すのみならず、脈圧上昇や認知機能障害のリスクとなることを報告した(文献#16, 602100002)。

循環器疾患リスクとして最近注目されている高ホモシスチン血症は、ホモシスチン代謝の律速段階となるメチレンテトラヒドロ葉酸の遺伝子(MTHFR)C677T多型と葉酸摂取量で規定される。本研究でもS研究において、MTHFR/TT型保有者における血中ホモシスチン濃度高値を確認し、女性高血圧罹患との有意な関連を報告するとともに、喫煙習慣を有するTT型女性では頸動脈内中膜厚(IMT)が増加することを示した(文献#21, 404061447)。これは喫煙に対する反応性が遺伝子多型で異なることを示唆するだけでなく、喫煙習慣を有するTT型女性では禁煙が効果的な脳卒中予防につながることを示すものと言える。

この他にも、酸化ストレス蓄積により遺伝子変異を促すことから発癌リスク遺伝子として知られるHOGG1(8-oxoguanine DNA glycosylase)遺伝子多型が、高血圧感受性を高めることや、内皮機能維持の担い手の一つで血管新生作用も有する肝細胞増殖因子遺伝子(HGF)のC/A多型も高血圧感受性と関連を示す(文献#5, 602091823)などの興味深い知見も得ている。酸化ストレスは高血圧に伴う臓器合併症への進展のステップのみならず、高血圧発症など早期の段階でも重要な役割を担っていると考えられており、遺伝子多型に応じた酸化ストレス消去系を勧案することが、テーラーメイド医療の入口となる可能性がある。

メタボリックシンドロームと高血圧感受性遺伝子

2005年の日本内科学会では我が国におけるメタボリックシンドロームの診断基準が発表されたが、内臓肥満をキーワードとするこの新しい概念は高血圧感受性遺伝子解析においても重要な役割を担う。高血圧のベースに交感神経活性亢進があることは広く知られているが、同時に肥満、インスリン抵抗性との関連も深い。 β 2アドレナリン受容体遺伝子(ADRB2)多型は肥満とも深く関わるとされるが、我々もADRB2/Gln27Glu多型のGlu27ホモ接合体保有者では、BMI増加に伴う血圧上昇の傾きが他の遺伝子型保有者より有意に大きいことをS研究において観察している。交感神経亢進は血中レプチン濃度も上昇させるが、レプチン遺伝子(LEP)の3'非翻訳領域にある4塩基の繰り返し配列の短いタイプ(class I)をホモ接合体で有する場合に高血圧感受性が増加する(文献#2, 602091845)。レプチン濃度は交感神経活性やインスリン抵抗性とも関連するとされるが、自験例においても、インスリン感受性を有する日本人男性集団において、急激なインスリン濃度の上昇は血漿レプチン濃度を減弱させることを示している(Masuo K, Katsuya T, Ogihara T, Tuck ML. Acute hyperinsulinemia reduces plasma leptin levels in insulin-sensitive Japanese men. *Am J Hypertens.* 2005;18:235-43)。さらに前述したようにADRB2/Gln27Glu多型は肥満に伴う血圧上昇リスクとして作用することを示した(文献#9, 602092233)ほか、ADRB2多型が減量後のリバウンドにも影響することを認めており(Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through polymorphisms in the beta2-adrenoceptor. *Am J Hypertens.* 2005;18:1508-1516)、これらアドレナリン受容体遺伝子多型によって、運動療法と食事療法の選択、降圧薬の選択などが異なる可能性が示唆された。

一方、組織レニン-アンジオテンシン系が亢進した状態では、血管内皮細胞におけるエンドセリン1遺伝子(EDN1)の発現亢進が認められ、特に肥満者で病的な意義

をもつと言われている。実際、EDN1/Lys298Asn多型と高血圧の関連をO研究で検討すると、Asn298アレル保有者は肥満者(BMI $\geq$ 25kg/m²)でのみ高血圧感受性を増加させることが示した(文献#10, 602092155)。本成果は欧米における大規模遺伝疫学研究であるECTIM研究の結果と合致するものであり、高血圧を明確な基準でサブグループ化する重要性をあらためて示すものと言えよう。

さらに、内臓肥満の主要因の一つが脂肪細胞の質の変化に伴うアディポネクチン産生低下にあるとされるが、H研究における検討により、低アディポネクチン血症は高血圧や虚血性心疾患の感受性を増加させる(文献#6, 602091821)だけでなく、インスリン抵抗性が惹起されていないような正常血圧の状態でも血圧とアディポネクチン濃度が負の相関を示すことがわかった(文献#7, 602091831)。特にアディポネクチン遺伝子(ACDC)/I164T多型のT164アレル保有者のように血中アディポネクチン濃度が1/3程度と著しく低値を示す症例では極めて高率に高血圧を発症することから、高血圧の成因にも低アディポネクチン血症に関わる可能性が指摘されている。また、喫煙は酸化ストレス増大によりACDC発現の低下を引き起こし、急性期のみならず慢性的にもアディポネクチン濃度の低下を招くことも最近の検討により明らかになっている(Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. Hypertension. 2005;45:1094-1100)。

メタボリックシンドロームのもう一つの側面である耐糖能低下との関連では、2型糖尿病感受性遺伝子とされるUCP2 (uncoupling protein 2)遺伝子G-866A多型やカルパイン10遺伝子(CAPN10)多型で高血圧との関連が認められている。CAPN10多型は発現量、LDLコレステロール値とも相関を示すことから、メタボリック症候群の成因との関わりが注目される。

高血圧部会との相乗効果

高血圧部会では、ゲノム医科学の意義を共同研究での成果をあげること、と明確に位置づけており、個別研究よりも全体としての効率アップや、検体数の増加などに多くの労力を割いてきた。最終的に日本人12000人のパネルの完成、12万SNPsと3万マイクロサテライトマーカーによる1次スクリーニングに共通した検体の提供(本施設より)、徳永研をタイプングセンターとした850×2の部会内共同研究パネル(本施設より400検体を提供)など本部会独自の成果も認められるようになっている(特許申請「高血圧発症の責任遺伝子群の単離・同定」)。特に、当初のデザインをextreme case & controlとしたことについては、国内外の研究者から賛同が得られており、サンパウロで開かれた国際高血圧学会や米国心臓病会議等でも日本のミレニアム・ゲノム・プロジェクトに対する関心の高さが窺えた。A研究における三次スクリーニングの結果を踏まえた最終的な高血圧感受性遺伝子の発表は、2006年10月に福岡で開催される国際高血圧学会で発表される予定となっている。

表. 本研究も含めた自験例における高血圧関連遺伝子多型一覧

遺伝子名	多型	表現型
ACDC	Ile164Thr	高血圧感受性、虚血性心疾患
ACE	I/D	心筋梗塞、PTCA後再狭窄 男性高血圧、降圧薬反応性↓ 高齢者肺炎
ADD1	Gly460Trp	若年低レニン性高血圧
ADRB2	Gln27Glu	BMI増加に伴う血圧上昇

AGT	Met235Thr	高血圧感受性
	T+31C	高血圧家族歴、Non-dipper
AT1	A1166C	心肥大、無症候性脳梗塞
APOE	・4	若年低血圧、総コレステロール
CAPN10	UCSNP	高血圧感受性、HOMA-R、 LDLコレステロール
CMA1	G3255A	HDLコレステロール
CYP11B1	T-344C	高齢者non-dipper
EDN1	Lys198Asn	肥満高血圧
ENOS(NOS3)	Glu298Asp	認知機能、高齢者脈圧
GNB3	C825T	カリウム、総コレステロール
HGF	C/A (intron 13)	高血圧感受性
LEP	Class I/II	高血圧感受性
MTHFR	C677T	女性高血圧、喫煙・動脈硬化
NPY	G/A(rs5573)	高血圧感受性
OGG1	Ser326Cys	高血圧感受性
SLC12A3	Arg904Gln	女性高血圧、利尿薬反応性
UCP2	G-866A	高血圧感受性

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

インフォームドコンセントを得るまでの環境整備に数年を要した。特にA研究など遺伝子に対する十分な理解が少なかった機関では、説明会を複数回開催し、倫理委員会設置のための情報提供を行うなど、約3年をかけて十分な倫理面への配慮を行った。しかしながら、他機関に比し、倫理審査委員会開催頻度(3ヶ月に1回)が少なく、追加解析機関審査の承認を得るためだけでも莫大な労力と時間を費やした。この理由として、委員会が全学規模で設定され、各委員が多様な分野から人選されているためスケジュール調整が困難であることがあげられる。審査に特化した専門機関(NPOなどでも可と考える)が毎週審査等を行えるようなシステムの構築が望まれる。

また、ゲノムの広場が高い評価を受けているように、国民全体に対して本研究の意義や正しい理解を深めて頂くための、より一層の工夫が必要である。特に、被験者や協力者に対するメリットが明示でき、実際に享受出来るような体制作りも急務である。具体的には、リサーチコーディネーターに対応する遺伝カウンセラーの養成と配属、遺伝子診療部に代表される臨床系の窓口の設置、多因子疾患の解析結果を対象者に還元するためのガイドラインの策定などが望まれる。特に、リスク評価となる高血圧感受性遺伝子解析では、時間をかけて説明を受け協力していただいた被験者に全体の解析結果しか報告出来ないことから、「私の解析結果はどうでしたか?」という頻回の問い合わせに対し全く返答出来ない現況を打破しない限りは、統計学的解析に耐えうる十分な検体数の収集はあり得ないものとする。このためには生活習慣病の遺伝子解析を熟知したカウンセラーやコーディネーターの養成、汎用性のある説明映像(ビデオやDVD)の作成なども必要であり、侵襲性のある検査も含めて外来で「十分な説明と同意取得」を実施できるパラメディカルのプロを養成する課程の設置も考慮する必要があるものと思われる。

第二の問題点は、検体の量、再現性である。今回のゲノムスキャンにおいても、途中で枯渇したり、再度の提出要請に十分に答えられないケースも散見された。このため、高血圧部会として全ゲノム増幅も一部検体について行われたが、これらサンプルにおけるSNPタイプングやマイクロサテライトマーカーの再現性が十分に確認されたとは言い難い。ミレニアム・ゲノム・プロジェクト終了前後より、品質の揃ったキット等も発売されるよう

になったことから、今後はDNA抽出後速やかに保存、増幅を行うことが、多型解析の信頼度や再現性向上の切り札になるものと思われる。

第三の問題点は、SNPやマイクロサテライトマーカーの網羅性である。今回は、欧米で実施されたものや、アレイを使用したものよりも多い数でスクリーニングが実施されたが、それでも直接塩基配列決定でSNPハンティングを実施すると、かなりの数のSNPsが同定され、機能性変異も少なからず認められた。以前はジャンクDNAとも言われた転写やスプライシングに影響のない多型でも、機能への影響を示唆する報告が最近になって相次いでおり、明らかに蛋白質の構造や機能、転写活性に影響する部位を除き、多型部位のみで重要性の軽重を論じるのは難しいかもしれない。

〈今後の課題〉

遺伝子多型の解析対象として高血圧罹患の有無のみを問題とする一次スクリーニングの結果が、本当に血圧、合併症に影響を与えるのか、環境因子との相互作用はどうか等を評価するために、血圧に関して最も多くの表現型を有するO研究、メタボリック症候群の疫学研究として世界に知られるTS研究、新しい遺伝疫学研究のモデルとなるA研究、臓器合併症の評価に詳しいH研究を進めた結果、前述したように食塩感受性や認知機能など、特定の環境曝露下で意味のある遺伝子多型の同定に成功した(文献#5, 404061503)。これら成果は、どの時点でどのような介入を行うことが効果的な施策と言えるのか、を検証するために重要な情報を与えることが期待される。従って、ポストミレニアム・プロジェクトでは、経時的、定量的にこれら遺伝子多型の意義を検証するためのパネルの構築が鍵になると考えられ、本研究で進めている基本データや検体の収集の意義は、具体的な候補遺伝子の顔が見えてより発揮されると言えよう。

既にO研究やTS研究では、15年以上の臨床情報が蓄積されており、遺伝子解析を開始してからでも5年以上の経時的変化と遺伝・環境相互作用の検証が可能となっている。今後は、働き盛りの高血圧感受性遺伝子、高齢者の収縮期高血圧感受性遺伝子、若年者の肥満高血圧感受性遺伝子など、対応の大きく異なる因子を単離、同定する必要がある。このためには、正確に表現型を収集すること、客観的指標に基づき十分な数の母集団をサブグループ化解析すること、中間型表現型を利用することが求められるようになる。既にサイアザイド系利尿薬を用いたトランスクリプトーム解析については基礎的な実験データを呈示しているが(文献#4, 602091826)、今後さらに降圧薬投与における慢性的な遺伝子発現の変化の検討も望まれる。現在我々は電子血圧計を用いた客観的な高血圧治療に関する研究(HOMED-BP研究: Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure)を2005年8月にスタートさせており、降圧薬の選択も含めて、生活習慣改善の動機付けに役立つ補助診断として、遺伝子多型解析を引き続き進めていく予定である。

最後に本研究を中心に支えていただいたゲノム医科学の菅野純夫先生、高血圧部会の三木哲郎先生はじめ多くの共同研究者の先生方、貴重な試料を提供いただいた被験者の皆様に深謝申し上げる次第である。

〈研究機関の全成果公表リスト〉

1) 論文/プロシーディング(査読付きのみに限る)

1. 602091823

Katsuya T, Iwashima Y, Sugimoto K, Motone M, Asai T, Fukuda M, Fu Y, Hatanaka Y, Ohishi M, Rakugi H, Higaki J, Ogihara T. Effects of antihypertensive drugs and gene variants in the renin-angiotensin system. *Hypertens Res.* 2001;24:463-7

2. 602091845

Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, Kawaguchi Y, Ohishi M, Katsuya T, Higaki J, Shimamoto K, Ogihara T. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2909-12

3. 602091829

Ji Q, Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Ono M, Nishino M, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T. A common polymorphism of uncoupling protein 2 gene is associated with hypertension. *J Hypertens.* 2004;22:97-102

4. 602091826

Matsuo A, Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Iwashima Y, Yamamoto K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women. *J Hypertens.* 2004;22:2123-7.

5. 602091823

Motone M, Katsuya T, Ishikawa K, Iwashima Y, Sugimoto K, Yamamoto K, Fu Y, Matsuo A, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Association between hepatocyte growth factor gene polymorphism and essential hypertension. *Hypertens Res.* 2004;27:247-51.

6. 602091821

Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1195-200.

7. 602091831

Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004;43:1318-23.

8. 602092225

Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Lys418Asn polymorphism of the alpha2-adrenoceptor gene relates to serum uric acid levels but not to insulin sensitivity. *Hypertension.* 2005;46:144-150.

9. 602092233

Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation.* 2005;111:3429-3434.

10. 602092155

Asai T, Ohkubo T, Katsuya T, Higaki J, Fu Y, Fukuda M, Hozawa A, Matsubara M, Kitaoka H, Tsuji I, Araki T, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y, Ogihara T. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. *Hypertension.* 2001;38:1321-4.

11. 602092042

- Matsubara M, Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Omori F, Fujiwara T, Suzuki M, Michimata M, Hozawa A, Katsuya T, Higaki J, Tsuji I, Araki T, Ogihara T, Satoh H, Hisamichi S, Nagai K, Kitaoka H, Imai Y. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-334T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2001;19:2179-84.
12. 303221111
Fujiwara T, Katsuya T, Matsubara M, Mikami T, Ishikawa K, Kikuya M, Ohkubo T, Hozawa A, Michimata M, Suzuki M, Metoki H, Asayama K, Araki T, Tsuji I, Higaki J, Satoh H, Hisamichi S, Ogihara T, Imai Y. T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2002;15:628-32.
13. 303221123
Fukuda M, Ohkubo T, Katsuya T, Hozawa A, Asai T, Matsubara M, Kitaoka H, Tsuji I, Araki T, Satoh H, Higaki J, Hisamichi S, Imai Y, Ogihara T. Association of a mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2002;25:179-84.
14. 303221100
Sugimoto K, Hozawa A, Katsuya T, Matsubara M, Ohkubo T, Tsuji I, Motone M, Higaki J, Hisamichi S, Imai Y, Ogihara T. alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:1779-84.
15. 602091819
Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto K, Matsuo A, Rakugi H, Tsuji I, Imai Y, Ogihara T. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertens Res*. 2004;27:551-6.
16. 602100002
Katsuya T, Sugimoto K, Hozawa A, Ohkubo T, Yamamoto K, Matsuo A, Ishikawa K, Matsubara M, Rakugi H, Tsuji I, Imai Y, Ogihara T. Genetic risk factors for cerebral infarction using data from a large scale genetic epidemiological study: the Ohasama Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2003;3:150-3.
17. 602092056
Iwai N, Baba S, Mannami T, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Ogata J. Association of sodium channel gamma-subunit promoter variant with blood pressure. *Hypertension*. 2001;38:86-9.
18. 602092035
Tsujita Y, Baba S, Yamauchi R, Mannami T, Kinoshita M, Yamamoto R, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Ogata J, Iwai N. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study. *J Hypertens*. 2001;19:1941-8.
19. 602092020
Iwai N, Katsuya T, Mannami T, Higaki J, Ogihara T, Kokame K, Ogata J, Baba S. Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension. *Circulation*. 2002;105:41-7.
20. 303221133
Katsuya T, Baba S, Ishikawa K, Mannami T, Fu Y, Inamoto N, Asai T, Fukuda M, Higaki J, Ogata J, Ogihara T. Epsilon 4 allele of apolipoprotein E gene associates with lower blood pressure in young Japanese subjects: the Suita Study. *J Hypertens*. 2002;20:2017-21.
21. 404061447
Inamoto N, Katsuya T, Kokubo Y, Mannami T, Asai T, Baba S, Ogata J, Tomoike H, Ogihara T. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid atherosclerosis depending on smoking status in a Japanese general population. *Stroke*. 2003;34:1628-33.
22. 602091834
Ono K, Mannami T, Baba S, Yasui N, Ogihara T, Iwai N. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens Res*. 2003;26:131-4.
23. 602092218
Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogihara T, Tomoike H. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res*. 2005;28:35-41.
24. 404061417
Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res*. 2003;26:521-5.
25. 404061503
Katsuya T, Ogihara T. Future medicine in the post-genome age -Targeting tailored medicine for hypertension-. *JMAJ*. 2003;46:327-32.
- 2) データベース/ソフトウェア
① 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学URL:
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/geriat/www/index.html>
② 大阪大学研究者総覧URL:
<http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/kg-portal/aspi/rx0011s.asp>
- 3) 特許など
① 特願2002-263015号：エンドセリン1遺伝子中の多型を利用した高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子、大阪大学大学院 荻原俊男、国立循環器病センター 河野雄平、万波俊文、宮田敏行、友池仁暢
② 特願2002-263161号：SOD3遺伝子プロモーター中の変異を検出することによる高血圧症の遺伝子診断およびこれに用いるための核酸分子、大阪大学大学院 荻原俊男、国立循環器病センター 河野雄平、万波俊文、宮田敏行、友池仁暢
③ 特願2004-119417号：アンジオテンシン変換酵素遺伝子の挿入／欠失多型の効率的タイピング方法、大阪大学大学院 勝谷友宏、杉本研、赤坂憲、荻原俊男
④ 特許申請中：高血圧発症の責任遺伝子群の単離・同定、大阪大学大学院：荻原俊男、勝谷友宏、愛媛大学：三木哲郎、小原克彦、名倉潤、田原康玄、滋賀医科大学：喜多義邦、上島弘嗣、千葉大学：羽田明、日本大学：相馬正義、中山智祥、横浜市立大学：梅村敏、平和伸二、東京大学：徳永勝士
- 4) その他顕著なもの
荻原俊男、高血圧遺伝子とテラーメイド医療、文部科学省特定領域研究「ゲノム」4領域、ゲノム医科学ネットワーク委員会・統合ゲノム社会との接点委員会編、「ゲノム医科学と社会」p178-192