

高血圧の素因遺伝子の解明

●岩井直温

国立循環器病センター研究所生化学部・病院高血圧内科（現 疫学部）

〈研究の目的と進め方〉

対象として吹田研究コホートをを用いる高血圧素因遺伝子30種類程度に関し、遺伝的変異を検索の上、TaqMan法を用いて、遺伝型を決定、アソシエーション研究を行う。関連の認められた場合、変異の生物学的意義も明らかとする。

〈研究開始時の研究計画〉

候補遺伝子に関して96人でシーケンスを行い、見出された変異のLDを調査し、頻度の高い代表的(TaqSNP)変異を選び出す。これらに関して3600人を対象に遺伝型を決定し、血圧レベルとの相関を観察する。相関が観察された場合、変異の生物学的意義付けを試みる。

〈研究期間の成果〉

1. ALDH2遺伝子がアルコール摂取量を支配することを介して男性の血圧レベルに影響を与えていることを明らかとした。
2. アミロライド感受性ナトリウムチャンネル・ガンマ・サブユニット遺伝子及びアルファ・サブユニット遺伝子が高血圧の素因であることを示した。
3. 中鎖脂肪酸の代謝酵素であるSAH遺伝子がインスリン抵抗性症候群に関与することを示した。
4. ABCA1遺伝子のプロモーター領域の変異が、コレステロールレベルに影響を及ぼすことを示した。
5. HOXM1遺伝子が女性の高血圧と関連する可能性を示した。
6. キマーゼ遺伝子に機能喪失変異が存在し、日本人でその頻度の高いことを示した。しかし表現型との相関は見出されなかった。

〈国内外での成果の位置づけ〉

吹田サンプルは3600人あり、当時としては最大の解析数を誇ったため、反響は大きかった。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

Common allele/ common disease 仮説を検定するには、3600人というサンプル数は、不十分であった。Multiple rare allele/ common disease 仮説の可能性が高いように感じている。

〈今後の課題〉

更に大きなデータベースの必要性、究極には全ゲノムシーケンスの必要性を感じる。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. Tsujita Y, Iwai N, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Tamaki S, Kinoshita M, Mannami T, Ogata J, Baba S. Lack of association between genetic polymorphism of CYP11B2 and hypertension in Japanese: The Suita

Study. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 105-109.

2. Iwai N, Baba S, Mannami T, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Ogata J. Association of sodium channel α -subunit promoter variant with blood pressure. *Hypertension.* 2001; 38: 86-89.
3. Takagi S, Baba S, Iwai N, Fukuda M, Katsuya T, Higaki J, Mannami T, Ogata J, Goto Y, Ogihara T. The aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for hypertension in Japanese but does not alter the sensitivity to pressor effects of alcohol: The Suita Study. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 365-370.
4. Takagi S, Goto Y, Nonogi H, Baba S, Iwai N. Genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (T(-788)C) genes in Japanese patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1339-1340.
5. 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: 1941-1948.
6. Iwai N, Baba S, Mannami T, Ogihara T, Ogata J. Association of sodium channel α subunit promoter variant with blood pressure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 80-85.
7. 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: 41-47.
8. Mizutani K, Sugimoto K, Okuda T, Katsuya T, Miyata T, Tanabe T, Higaki J, Ogihara T, Yamori Y, Tsujita Y, Tago N, Iwai N. Kynureninase is a novel candidate gene for hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 135-140.
9. Okuda T, Sumiya T, Mizutani K, Tago N, Miyata T, Tanabe T, Kato H, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Tsujita Y, Iwai N. Analyses of differential gene expression in genetic hypertensive rats by microarray. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 249-255.
10. Takagi S, Iwai N, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. Relationship between ABCA1 genetic variation and HDL cholesterol level in subjects with ischemic heart diseases in Japanese. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 369-370.
11. Okuda T, Sumiya T, Iwai N, Miyata T. Difference of gene expression profiles in spontaneous hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats from two sources. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 296: 537-543.
12. Okuda T, Fujioka Y, Kamide K, Kawano Y, Goto Y, Yoshimasa Y, Tomoike H, Iwai N, Hanai S, Miyata T.

- Verification of 525 coding SNPs in 179 hypertension candidate genes in the Japanese population: identification of 159 SNPs in 93 genes. *J. Hum. Genet.* 2002; 47: 387-394.
13. Takagi S, Iwai N, Yamauchi R, Kojima S, Yasuno S, Baba T, Terashima M, Tsutsumi Y, Suzuki S, Morii I, Hanai S, Ono K, Baba S, Tomoike H, Kawamura A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese men. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 677-681
 14. Ono K, Mannami T, Baba S, Tomoike H, Suga S, Iwai N. A single-nucleotide polymorphism in C-type Natriuretic Peptide gene may be associated with hypertension. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 727-730.
 15. Takagi S, Iwai N, Baba S, Mannami T, Ono K, Tanaka C, Miyata T, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. A GPVI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese. *Atherosclerosis.* 2002; 165: 397-398.
 16. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T, Kita Y, Okumura T, Iwai N, Kinoshita M, Ueshima H. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki Study). *Hypertens. Res.* 2002; 25: 843-848.
 17. 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: 131-134.
 18. Iwai N, Mannami T, Tomoike H, Ono K, Iwanaga Y. An Acyl-CoA synthetase gene family in chromosome 16p12 may contribute to multiple risk factors. *Hypertension.* 2003; 41: 1041-1046.
 19. Ono K, Mannami T, Iwai N. Association of a promoter variant of the haeme oxygenase-1 gene with hypertension in women. *J. Hypertens.* 2003; 21:1497-1503.
 20. Benjafeld AV, Iwai N, Ishikawa K, Wang WY.S, Morris BJ. Overweight, but not hypertension, is associated with SAH polymorphisms in caucasians with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2003; 26: 591-595.
 21. Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, Kokubo Y, Tomoike H, Komamura K, Shioji K, Yasui N, Tago N, Iwai N. Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension. *Hypertens. Res.* 2003; 26: 685-689.
 22. Iwanaga Y, Mannami T, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Association analyses between polymorphisms in the GJA4 gene cluster and myocardial infarction in Japanese. *Thromb. Haemost.* 2003; 90: 1226-1227.
 23. Ono K, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Shioji K, Iwai N. Heterozygous disruption of CMA1 does not affect blood pressure. *J. Hypertens.* 2004; 22:103-109.