



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

CYP11B2遺伝子多型と食塩感受性心肥大

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 伊佐治, 真子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14943

氏名(本籍)	伊佐治 真子 (岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 1322号
学位授与日付	平成 15年 1月 15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	CYP11B2 遺伝子多型と食塩感受性心肥大
審査委員	(主査) 教授 安田 圭吾 (副査) 教授 藤原 久義 教授 森田 啓之

論文内容の要旨

本態性高血圧の約10~20%に認められる低レニン性高血圧や食塩感受性高血圧においては、アルドステロンの生成から効果発現までの各ステップに存在する頻度の高い遺伝子多型が、単独であるいは総体的にその病因に関連する可能性が考えられる。さらにアルドステロンには心筋線維化や心肥大を起こす直接作用も報告されており、これらの遺伝子多型が血圧のみならず、心機能や心肥大と関連する可能性も示唆される。アルドステロン合成酵素遺伝子(CYP11B2)にはこれまでにいくつかの多型が報告されているが、特に注目すべきはプロモーター領域の-344C/T多型である。また、CYP11B2の第3エクソンに位置するLys173Arg(K173R)は-344C/Tと連鎖することが報告され、低レニン性高血圧症との関連も示唆されている。さらにCYP11B2の第2イントロンの塩基配列のほとんどが、近接する11 β -水酸化酵素遺伝子(CYP11B1)の塩基配列に置き換わった遺伝子転換(gene conversion)多型(intron 2 conversion)があり、この遺伝子転換は、-344Tとの関連においてのみ認められるとされている。近年、これらの遺伝子多型と、血圧や心室構造、心機能との間の関連が報告されているものの、一致した結論には至っていない。本研究では、日本人におけるCYP11B2 遺伝子多型の頻度、さらにこれらの多型と血圧、尿中電解質およびアルドステロン排泄量、心エコー計測所見との関連について検討した。

研究対象と方法

岐阜大学医学部付属病院第3内科の内分泌・高血圧外来に通院中の高血圧患者、自衛隊岐阜病院および松波総合病院を受診した検診者から無作為に890名を抽出した。遺伝子多型の検出は、PCR-RFLP法により行った。これら対象について、遺伝子多型の頻度を解析した。また、各遺伝型間における身体計測データ、ホルモンデータ、心エコー計測データについて比較解析を行い、さらに各々の遺伝型において、電解質、ホルモンデータと心エコー計測データとの間の相関について解析した。

研究結果と考案

1)CYP11B2の-344C/T多型とintron 2 conversion多型との間には連鎖不均衡が確認され($P < 0.001$)、intron 2 conversion(+)アリルは-344Tアリルとの関連においてのみ認められた。また、正常血圧群、高血圧群に分けた場合、-344C/T多型、intron 2 conversion多型ともアリル頻度差を認めなかった。

2)低レニン性高血圧群と高レニン性高血圧群とに分けて検討した場合、低レニン性高血圧群においてconversion(+)アリルの頻度が絶対数としては多かったが、-344C/T多型に関しても、intron 2 conversion多型に関しても有意なアリル頻度差を認めず、低レニン性高血圧と特定のアリルとの関連は確認できなかった。

3)-344C/T多型およびintron 2 conversion多型に関して、各遺伝型における血圧、Na排泄率、Kクリアランス、尿中アルドステロン排泄量に有意な差はなかった。

4)-344CT遺伝型の拡張終期心室中隔厚(IVST)および相対的左室壁厚(RWT)は、-344TT遺伝型に比し有意に大きく($P = 0.0149$ および $P = 0.0225$)、同様にintron 2 conversion多型に関しても、(-/+型)においては(+/+型)に比し、IVST($P = 0.0138$)、左室後壁厚(LVPWT)($P = 0.0228$)、RWT($P = 0.0176$)が有意に大であった。

5)各多型間での比較における心エコー計測値と尿中Na、K排泄との関連では、-344C/T多型については、-344CC遺伝型においてのみ、左室心筋重量(LVM)と24時間尿中Na排泄量(uNa)($P = 0.011$)およびK排泄量(uK)($P =$

0.006)との間に有意な正相関を認めた。同様に左室拡張終期径(LVEDD)についても、-344CC遺伝型においてはuNa(P=0.011), uK(P=0.008)と有意な正相関を認めたが、-344CTおよび-344TT遺伝型においては相関を認めなかった。intron 2 conversion多型での同様の解析では(-/-)型においてLVEDDとLVMがuNa(P=0.043およびP=0.031), uK(P=0.012およびP=0.006)と有意な正相関を示した。

以上の結果より、*CYP11B2*多型の-344Cおよびintron 2 conversion(-)アリルと、求心性心肥大のパラメーターの間には弱い相関が認められた。また、-344CCおよびintron 2(-/-)遺伝型においては、心筋重量・左室拡張終期径と尿中Na・K排泄量との間に有意な正相関を認め、食塩負荷時の心肥大のリスクファクターと成り得ると考えられた。一方、これまでに報告された-344C/T多型のアリル頻度分布には人種差が認められており、この人種差が、食塩摂取量の人種差と相まって、これまでの報告結果が一致しない原因の一つと考えられる。今後、*CYP11B2*多型が高血圧や心肥大の病因として果たす役割を解明するために、スピロラクトンやレニン・アンギオテンシン系阻害薬投与による臨床的介入研究が必須と考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 伊佐治真子は、アルドステロン合成酵素遺伝子 (*CYP11B2*) の-344C/T多型およびintron 2 conversion多型に関し、-344CCおよびintron 2(-/-)遺伝型が求心性心肥大および食塩負荷時の心肥大のリスクファクターと成り得ることを明らかにした。本研究の成果は、高血圧や心肥大の病因として遺伝子多型が果たす役割を明らかにすることにより、各個人の遺伝的背景に応じた生活指導や治療薬の選択が可能となることを示唆する知見であり、臨床内分泌学の発展に少なからず寄与するものと認められる。

{主論文公表誌}

CYP11B2 遺伝子多型と食塩感受性心肥大

岐阜大学医紀 50:3-6 平成14年11月