

高血圧のゲノム医学 —遺伝因子と環境因子の相互作用を考慮に入れた解析—

小原 克彦 名倉 潤 三木 哲郎

要 旨：高血圧をはじめとする多因子疾患の疾患感受性遺伝子の検討では、遺伝因子・環境(危険)因子の相互作用を考える必要がある。ケース・コントロール研究では相加・相乗モデルからの逸脱を、またコホート研究では、サブグループ解析、GLM解析、ロジスティック解析法などによる検討が進められている。多因子疾患の発症を考慮すると、環境因子を考慮に入れた候補遺伝子の探索は、重要なアプローチであると考えられる。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2004, 44: 179-182)

Key words: Essential hypertension, Complex disease, Gene-environmental interaction, Generalized linear model, Logistic regression analysis

はじめに

高血圧は、遺伝因子と環境因子とが複雑に関連して発症する、いわゆる『complex disease』の代表的なものである。その疾患感受性遺伝子については、精力的な探索がなされているにもかかわらず、あらゆる集団に対して常に一定した効果を示す遺伝子の存在は明らかではない。本シンポジウムでは、本態性高血圧を含む多因子疾患におけるゲノム解析のうちの、遺伝因子・環境因子の相互作用を考慮した解析の有用性について、われわれの成績を含めて概説する。

高血圧疾患感受性遺伝子

確実な高血圧感受性遺伝子が同定できない理由は色々と存在するが、大きくは以下の3つの可能性が考えられる。①血圧に対する大きな効果を有する遺伝子が存在しない。一つ一つの遺伝子の影響は非常に弱い。しかしこれまでのすべての研究においても、このような強力な遺伝子の存在が完全否定されたわけではない。②遺伝子の効果に対する複雑な調節系が存在する(環境因子や他の遺伝子の作用により一つの遺伝子の効果が小さくなる)。③量的形質としての血圧への遺伝的な効果の問題¹⁾。

遺伝因子・環境因子の相互作用

高血圧をはじめとする『common disease』に対する遺伝学的アプローチには多くの方法論が存在するが、そのなかでもケース・コントロール研究は最も精力的に行われているもののひとつである。一般的には、各集団における遺伝子頻度の比較が行われるが、対象集団においては、遺伝・環境両因子の不均一性が存在するため、遺伝因子・環境(危険)因子の相互作用を考える必要がある²⁾。

ケース・コントロール研究における遺伝因子と環境因子の相互作用の解析

遺伝因子と環境因子の効果から、それぞれの相互効果・相乗効果モデルを算出し、実際の観察が、それらのモデルからはずれている部分を遺伝因子と環境因子との相互作用としてとらえる(Table 1)³⁾。

サブグループにおける 遺伝因子・環境因子相互作用

特定の環境因子(危険因子)を有する群において(環境因子をそろえて)遺伝因子の比較を行う方法である。一般住民における高血圧の感受性遺伝子を検討した成績をTable 2に示す⁴⁾。全体では有意な相関は認められな

Table 1 An example of interaction between gene-environmental factors

Family history	Maternal smoking	Cases (n)	Controls (n)	Odds ratio
Yes	Yes	14	7	20.3
Yes	No	11	20	6.52
No	Yes	118	859	1.34
No	No	203	2,143	1

Additive model $1.34+6.52-1=6.86$ Multiplicative model $1.34 \times 6.52 = 8.74$

The odds ratios of the family history and maternal smoking for clubfoot are shown.

The actual ratios for the joint exposure (20.3) are higher than expected; higher than both an additive (6.86) and a multiplicative model (8.74) of interaction.

Quoted from ref. 3).

Table 2 An example of the case-control study in a sub-population

	GG (n=229)	GT (n=143)	TT (n=36)	p
SBP (mmHg)	133.6±0.9	135.3±1.1	136.1±2.1	0.31
DBP (mmHg)	75.6±0.4	77.5±0.4	77.8±1.5	0.10
Antihypertensive medication (%)	38.9	40.6	38.9	0.96
	GG (n=229)	GT+TT (n=179)	p	
SBP (mmHg)	133.6±0.9	135.5±0.9	0.14	
DBP (mmHg)	75.6±0.4	77.5±0.7	0.031	

There is a significant difference in diastolic blood pressure between subjects with GG genotype and T carriers in the subgroup population of obese subjects (BMI ≥ 25 kg/m²).

Quoted from ref. 4).

いが、肥満者のみを抽出して解析を行うと有意な関係が認められている。しかし、全体からある危険因子(環境因子)を有しているサブグループを抽出して検討するアプローチは、多重解析の問題をクリアする必要がある。さらに、集団全体において、改めて、環境因子の主効果と遺伝因子との相互作用を検討する必要がある。

連続変数の表現型に対する遺伝因子・環境因子の相互作用

血圧値など、表現型が連続変数として表される場合には、一般化線形モデル(generalized linear model: GLM)を用いて遺伝因子・環境因子の相互作用が検討されることが多い。GLMは、従属因子に対する要因(factor)と

共要因(cofactor)の直線的な関係を検討する解析であり、factorのレベルとcofactorの組み合わせが従属因子(表現型)に直線的に相関しているかを判定する。factorとcofactorの相互作用は、cofactorと従属因子との直線関係がfactorのレベルごとに異なることを意味する。

表現型として頸動脈内膜中膜厚(intima-media thickness: IMT)に対する遺伝因子・環境因子の相互作用を検討したわれわれの成績をFig. 1に示す⁵⁾。年齢とIMTの関係がアンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)多型間で有意に異なり、GLM解析において年齢とACE遺伝子多型の相互作用が内膜中膜厚に対する有意な説明変数となった。このアプローチには、しかし、多重比較(有意差の定義)の問題が残される。

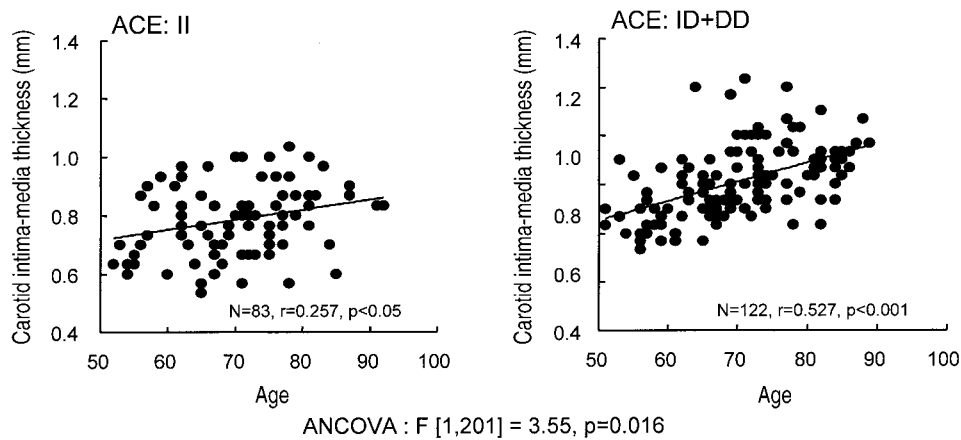


Figure 1 Genotype-dependent linear regression of carotid intima-media thickness on age. Analysis of covariance showed that the two regression lines were significantly different, indicating that the effect of aging on IMT was more marked in ACE D carriers. Quoted from ref. 5).

名義変数の表現型に対する遺伝因子・ 環境因子相互作用

高血圧か否かといった名義変数の表現型に対して、連続変数の環境因子と遺伝因子との相互作用を検討する場合は、ロジスティック解析を用いて検討される(環境因子が名義変数である場合はassociation 研究になる)。Fig. 2 にわれわれの成績を示すが、body mass index (BMI)増加に伴う高血圧の頻度は、ET-1 遺伝子多型間で有意に異なっており、2 群間の回帰曲線には有意差が認められた⁶⁾。

中間表現型による解析

目的とする表現型の中間表現型を解析の対象とする方法である。中間表現型のもとにある生理学的な要因を理解することが必要であるが、遺伝的不均一性と環境因子の多様性といった混乱要因を軽減させることが可能になる²⁾。例えば、本態性高血圧の原因は不明であるが、そのなかでも食塩感受性を解析の対象とすることなどがこれにあたる⁷⁾。また、遺伝子型から中間表現型に至る経路は、血圧を上昇させる表現型に対する経路よりもより直接的であると考えられるため、遺伝的な検出率を上げることが期待できる²⁾。

環境因子を変えるような何らかの介入を行い、遺伝子型間のその介入に対する表現型の反応や、代用中間表現型の反応を評価する方法もある⁸⁾。このアプローチ

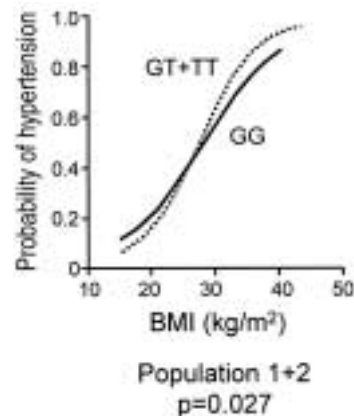


Figure 2 Genotypic variations in relationship between BMI and hypertension.

The regression between BMI and the probability of having hypertension in subjects with GG genotype and T carriers. Subjects with GT and TT genotypes show a steeper slope than those with GG genotype. Quoted from ref. 6).

は、遺伝因子と環境因子の関係を直接評価することが可能であるが、介入を必要とすることで集団への適応は制限される。

おわりに

遺伝因子・環境因子(危険因子)の相互作用を明らかにするための確立した方法論は存在しない。しかし、遺伝子型だけの検討に環境(危険因子)との相互作用を

加えることで、complex diseaseの病因論的なアプローチが可能になると考えられる。データマイニングを含めた、領域の進展が期待される。

文 献

- 1) Staessen JA, Wang J, Bianchi G et al: Essential hypertension. *Lancet*, 2003, **361**: 1629–1641.
- 2) Doris PA: Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension*, 2002, **39** (2 Pt 2): 323–331.
- 3) Botto LD, Khoury MJ: Commentary: facing the challenge of gene-environment interaction: the two-by-four table and beyond. *Am J Epidemiol*, 2001, **153**: 1016–1020.
- 4) Asai T, Ohkubo T, Katsuya T et al: Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. *Hypertension*, 2001, **38**: 1321–1324.
- 5) Tabara Y, Kohara K, Nakura J et al: Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet*, 2001, **46**: 278–284.
- 6) Jin JJ, Nakura J, Wu Z et al: Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension*, 2003, **41**: 163–167.
- 7) Poch E, Gonzalez D, Giner V et al: Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*, 2001, **38**: 1204–1209.
- 8) Brown NJ, Murphey LJ, Srikuma N et al: Interactive effect of PAI-1 4G/5G genotype and salt intake on PAI-1 Antigen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 1071–1077.

Genomic Research in Hypertension: An Approach based on Interaction between Gene-environmental Factors

Katsuhiko Kohara, Jun Nakura, and Tetsuro Miki

Department of Geriatric Medicine, Ehime University School of Medicine

Key words: Essential hypertension, Complex diseases, Gene-environmental interaction, Generalized linear model, Logistic regression analysis

With interaction between gene-environmental factors, an approach to complex diseases including essential hypertension is discussed. These include the 2×4 model in the case-control study, the sub-group analysis, the general linear model analysis, and the logistic regression analysis. Since gene-environmental interaction plays a pivotal role in the pathogenesis of complex diseases, these approaches are likely to be quite useful in detecting susceptible genes to essential hypertension.

(*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2004, **44**: 179–182)