

氏名	まつながてつろう 松永哲郎
学位(専攻分野)	博士(人間・環境学)
学位記番号	人博第355号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科共生人間学専攻
学位論文題目	Association of genetic variation in the G-protein, adrenoceptor, and renin-angiotensin system with autonomic nervous function (Gタンパク質, アドレナリン受容体, レニン-アンジオテンシン系における遺伝子多型と自律神経機能との関連解析)
論文調査委員	(主査) 教授 津田 謹 輔 教授 森谷 敏 夫 助教授 林 達 也

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、高血圧、心疾患、肥満などの循環器・代謝疾患の遺伝要因（Gタンパク質、アドレナリン受容体、レニン-アンジオテンシン系における遺伝子多型）と自律神経機能との関連性について、若年健常者を対象に、心拍変動のパワースペクトル解析を用いて調べたものである。

循環器・代謝疾患の発症や進展には、自律神経系の機能異常が密接に関連しており、これには様々な遺伝要因の関与が示唆される。自律神経機能の評価には、非侵襲的かつ鋭敏な測定法である心拍変動のパワースペクトル解析を用いている。

Chapter 2とChapter 3では、Gタンパク質の遺伝子多型 [β 3-subunit (GNB3) のC825T多型・ α -subunit (GNAS1) のT393C多型] と自律神経機能との関連性を検討している。Gタンパク質は α 、 β 、 γ の3つのsubunitから構成され、極めて多数の神経伝達物質やホルモンの細胞膜受容体を介したシグナル伝達のmediatorとして働いている。最近GNB3及びGNAS1両遺伝子に遺伝子多型が同定され、高血圧、肥満等との関連性が報告された。しかし、生体での多型の機能性についてはほとんど不明であった。心拍変動解析の結果、両遺伝子多型のTアリル保有者の交感-副交感神経バランスは交感神経優位に偏位していることが明らかになった（GNB3は立位時、GNAS1は仰臥位時）。また、立位への体位変換後の自律神経活動の経時的な変化をみると、GNB3多型のTホモ保有者では、立位への体位変換後の交感神経亢進の持続時間が長いことが認められた。一方、GNAS1多型のTアリル保有者においては、起立に伴う交感-副交感神経の反応性の減弱が認められた。これらの知見は高血圧患者の自律神経動態と類似する点が多く、両Gタンパク質遺伝子多型が自律神経への影響を介して高血圧発症の潜在的リスクとなる可能性が示唆された。

Chapter 4とChapter 5では、 α アドレナリン受容体と β アドレナリン受容体の各サブタイプにおける遺伝子多型について検討している。交感神経系における情報伝達は、 α および β アドレナリン受容体（AR）を介して行われる。現在までにARの各サブタイプで複数の遺伝子多型が同定されており、各種代謝疾患・循環器疾患との関連が多数報告されている。今回、心臓自律神経機能との関連が強く示唆される α_{1A} -AR (347: Arg → Cys), α_{2A} -AR (-1291: C → G, DraI RFLP: 6.7-kb → 6.3-kb), α_{2C} -AR (De1322-325: 4 アミノ酸 Insertion/Deletion), β_1 -AR (49: Ser → Gly, 389: Arg → Gly), β_2 -AR (16: Arg → Gly, 27: Gln → Glu) 多型について、自律神経機能への影響を検討した。解析の結果、若年時よりすでに、複数のARの遺伝子多型が交感-副交感神経バランスまたは自律神経活動に差異をもたらすことが明らかになった。例としては、 α_{1A} -AR多型のCysアリル保有者において、副交感神経優位を有していた。 β_2 -AR多型では、16Gly保有者で仰臥位時の交感優位及び拡張期・平均血圧の高値が認められた。さらに、 β_2 -AR Arg16Gly多型と β_1 -AR Arg389Gly多型との相互作用も見られ、両多型の重複により、自律神経機能への影響が顕著に現れることが確認された。これら知見は、ARの遺伝子多型が自律神経機能に影響を有し、関連疾患の発症・進展に関与する可能性を示唆するものである。

Chapter 6では、レニン-アンジオテンシン系（RAS）の構成因子における遺伝子多型について検討している。RASは、自律神経系との相互作用において、血圧や循環器機能を調節している。現在までにRASを構成する各componentに遺伝

子多型が同定され [angiotensinogen (AGT) Met235Thr, angiotensin I-converting enzyme (ACE) 挿入/欠失, angiotensin type 1 receptor (AT₁R) A1166C, AT₂R A1675G], 高血圧や循環器疾患との関連が多数報告されている。しかし、自律神経機能への影響は不明であった。心拍変動解析の結果、AGT の Thr ホモ保有者で交感神経優位が見られ、また姿勢変化に伴う交感-副交感神経の反応性の減弱が認められた。さらに ACE 挿入/欠失多型との相互作用も検出された。AT₁R 多型では、C アリル保有者で、立位時の交感神経活動値の上昇が見られた。以上より、RAS 遺伝子多型が RAS と自律神経との相互作用に対して個人差をもたらす事が示された。これら知見はいずれも、高血圧や心不全の病態生理と密接に関連することが考えられる。

Chapter 7 では、本論文のまとめを述べている。健常時において遺伝因子の無症候性の影響を検出できた事は循環器疾患の遺伝的背景を明らかにする上で有益な情報だと考えられた。よって、関連疾患の予防には、若年期から、生活習慣に加えて、遺伝子多型等の個人の遺伝的素因を考慮して対策につなげる事も重要であることが示唆された。本研究において対象とされた遺伝子多型は、以前より対立遺伝子頻度による関連解析を中心に高血圧や心疾患などのリスク因子として報告があったが、本研究により心拍変動解析を用いて、これら遺伝子多型が、若年健常者の自律神経機能に影響することが初めて示された。同時に、心拍変動解析が代謝・循環器疾患のリスク因子となりうる遺伝素因の検索に有用であることも示された。

論文審査の結果の要旨

本学位申請論文は、G タンパク質、アドレナリン受容体、レニン-アンジオテンシン系における遺伝子多型と自律神経機能との関連性について、心拍変動のパワースペクトル解析を用いて調べたものである。

本研究の大きな特徴は、対象を若年健常人にしたことである。これにより、疾患による二次的影響を除去でき、遺伝子多型の影響をより鮮明にできたと評価できる。また、自律神経機能解析に心拍変動パワースペクトル解析を用いているが、この方法は、非侵襲的で鋭敏であり、繰り返して検査ができる。さらに、交感、副交感神経機能に分けて分析できる。本論文が計 5 編の英文誌に掲載されたのもこのような点が高く評価されたためと考えられる。

Chapter 2 と Chapter 3 では、G タンパク質 β 3-subunit (GNB3) の C825T 遺伝子多型と α -subunit (GNAS1) の T393C 遺伝子多型と自律神経機能との関連性を報告している。解析の結果、両遺伝子多型の T アリル保有者の交感-副交感神経バランスは交感神経優位に偏位していることを明らかにした。また、起立後の経時的な変化をみると、GNB3 多型の T ホモ保有者では、起立後の交感神経亢進の持続時間が長く、副交感神経活動では回復の遅延が認められている。また、GNAS1 多型の T アリル保有者においては、起立に伴う交感神経および副交感神経の反応性の低下を認めた。このことは、G タンパク質の遺伝子多型が自律神経機能への影響を介して高血圧発症のリスクファクターとなる可能性を示唆している。これらの内容は、*American Journal of Hypertension*; 18:523-529, 2005 および *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*; 31:597-601, 2004 に掲載されている。

Chapter 4 と Chapter 5 では、 α および β アドレナリン受容体について、数種類の遺伝子多型について自律神経機能への影響を検討している。解析の結果、若年健常人において、 α_{1A} -AR, α_{2C} -AR, β_2 -AR の遺伝子多型が自律神経活動への影響を有することを明らかにした。すなわち、 α_{1A} -AR 多型の Cys アリル保有者では、非保有者と比べ、副交感神経指標値が高値を示した。 β_2 -AR 多型では、16Gly 保有者で、安静臥位時の交感神経優位及び収縮期・拡張期・平均血圧の高値が認められた。さらに、 β_2 -AR Arg16Gly 多型と β_1 -AR Arg389Gly 多型との交互作用も見られ、単一の遺伝子多型の解析だけでなく、複数の多型が重なった時の影響を調べる重要性を示唆している。以上から、AR 遺伝子多型が自律神経機能への影響により、関連疾患の発症・進展のリスクファクターとなる可能性を示唆した。したがって、疾患の予防には、若年期から、生活習慣に加えて AR 遺伝子多型を含む個人の遺伝的素因を考慮した対策をとる事も重要であると示唆した。以上の内容は、*Journal of Human Genetics*; 52:28-37, 2007 に掲載されている。

Chapter 6 では、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の構成因子におけるいくつかの遺伝子多型について検討している。その結果、AGT の Thr ホモ保有者で交感神経優位が見られ、また立位への姿勢変化に伴う交感神経および副交感神経の反応性の減弱を認めた。さらに ACE 挿入/欠失多型との相互作用も検出され、AGT 多型の影響がさらに顕著となった。AT₁R 多型では、C アリル保有者で、立位時の交感神経指標値の高値、副交感神経指標値の低値を認めている。このことか

ら、RAS の遺伝子多型が、自律神経への影響を介して、高血圧や心不全の病態生理と関連することを示唆している。*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 91:4676-4681, 2006 にこれらの内容は掲載されている。

Chapter 7 では、本論文全体を通しての結論を述べている。本論文での遺伝子多型は、先行研究ですでに、高血圧や心疾患など代謝・循環器疾患との関連解析が行われていたが、自律神経機能への影響については報告がなかった。また、先行研究の多くが、病院などの患者のデータであり、多くは降圧剤などの投薬治療を受けており、二次的影響が考えられる。生活習慣病は健常人から進展するので、遺伝子多型の影響をみるには、本論文のような健常人を対象とする解析が重要である。本研究により、複数の遺伝子多型が若年健常時よりすでに、自律神経機能への影響を有することが初めて示された。また、心拍変動解析が代謝・循環器疾患の遺伝因子の検索に有用であることも示された。最後に、関連疾患の予防には、若年期から、生活習慣に加えて遺伝子多型などの個人の遺伝的素因を考慮して対策につなげることが重要であると示唆している。

申請者の研究は、遺伝子多型解析を通じて、生活習慣病の予防対策は、2次予防に主眼をおくのではなく、若年健常人の一次予防の重要性を指摘する報告であり、未来のテーラーメイド医療の実現に大きく貢献するものと期待される。本学位論文は、共生人間学専攻認知・行動科学講座にふさわしい内容を備えたものと言える。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成19年1月9日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。