

○SHR が開いた高血圧遺伝子解析研究の過去・現在・未来

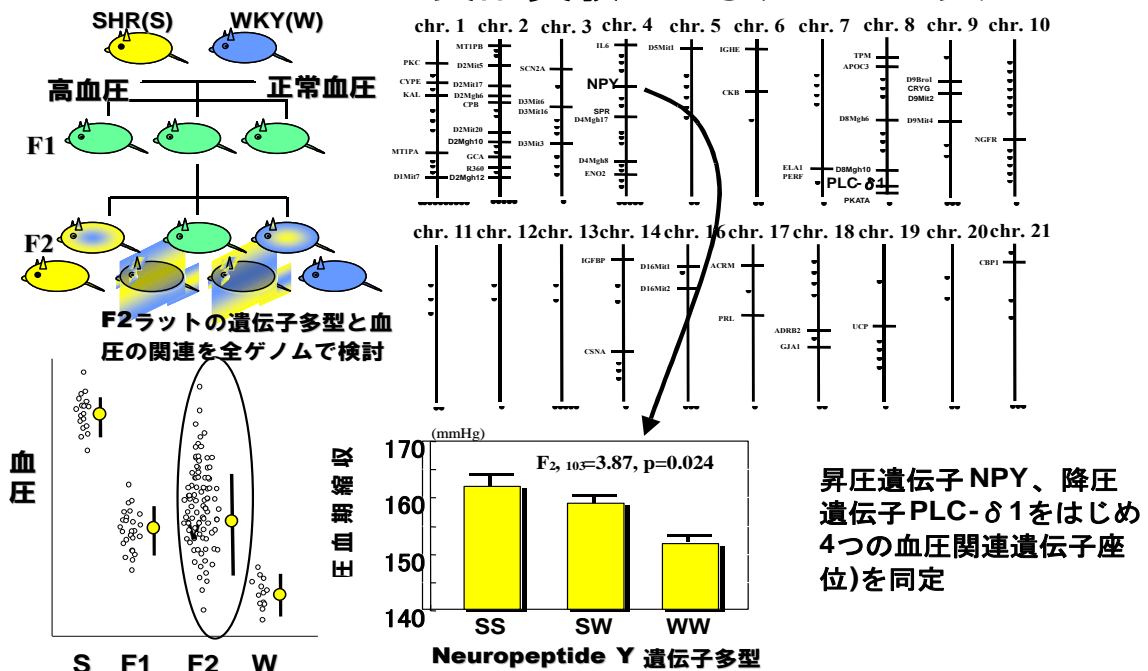
大阪大学名誉教授 大阪府立急性期・総合医療センター 院長

荻原 俊男

今春、平成 19 年 3 月 31 日をもちまして、長らくお世話になりました大阪大学を定年退職し、4 月 1 日より大阪府立急性期・総合医療センターの院長を拝命することになりました。まさに光陰矢の如しを実感するとともに、新しい職場にてフレッシュな気持ちで諸問題に取り組んでおります。

大阪大学卒業後の 39 年間でふり返ってみますと、老年内科の臨床・研究と平行して、研究室の柱として取り組んで参ったのは「本態性高血圧の成因・病態の解明」でありました。直接 RIA によるアルドステロン測定法の開発、アンジオテンシン II アナログの臨床応用と診断法の確立した後、故熊原雄一教授の後任として引き継いだ教室の研究の新しい切り口として、分子生物学的手法を取り入れ、遺伝子レベルからの病態解明、治療法の開発に精力をつぎ込んで参りました。ご存じのように本態性高血圧は環境因子と遺伝因子がモザイクのように絡み合っただけで病態を形成しますので、環境が人為的にコントロール出来、交配実験が可能な高血圧モデルラットは強力な

SHR × WKY 交配実験によるゲノムスキャン



○目次

巻頭言	P1
総会報告	P4
お知らせ	P5


ツールとなったのです。中でも、高血圧自然発症ラット(SHR) はヒト高血圧モデルとして汎用されており、正常血圧コントロールラットとして Wistar-Kyoto ラット(WKY) が利用出来ることから、檜垣實男先生(現、愛媛大学教授)が SHR の血圧関連遺伝子座位のゲノムスキャンを計画しました。

当時は本組織が現在おこなっているような SHR/Izm を安定して供給する体制が整っていませんでしたので、親戚筋にあたり近交系維持が確認された SHR-Sankyo を使うことを決定し、静岡県袋井の三共の研究所から、Spring 8 で有名な兵庫県の西端にある播磨科学公園都市の姫路工業大学に親ラットペアを運び、ここで八木澤仁先生(姫路工業大学准教授)と一緒に F2 世代まで飼育し、百数十匹のラットに小原克彦先生(現、愛媛大学准教授)がカテーテルを留置し直接法で血圧を測定、勝谷友宏先生(大阪大学講師)が全ゲノム上のマイクロサテライトマーカー(芹川忠夫・京都大学教授より供与頂いた)との関連解析を実施しました。その結果、第 4 染色体上の Neuropeptide Y(NPY) 遺伝子座位が昇圧に、第 8 染色体上の phospholipase C- δ 1 遺伝子座位が降圧に作用することが明らかになったのです。その後、これらの領域をはじめとして、多くの施設でコンジェニックラットやコンソミックラットが作成され、多くの候補遺伝子座位が報告されておりますが、なかなかヒト本態性高血圧に直結する遺伝子単離には至っておりません。

そこで我々は、ヒトにおける症例・対照研究(case-control study)を用いた関連解析、大規模遺伝疫学研究に着手し、東北大学の今井潤教授と大迫研究および HOMED-BP 研究、国立国際医療センターの加藤規弘部長および尼崎市医師会の先生方と尼崎研究、札幌医大の島本和明教授と端野・壮警研究など、複数の遺伝疫学研究を立ち上げるとともに、愛媛大学の三木哲郎教授を班長とするミレニアム・ゲノム・プロジェクトの高血圧部会の一員として、ヒト本態性高血圧のゲノムスキャンにも取り組んできました。既にマイクロサテライトマーカーによるスキャン結果は、横浜市大の梅村敏教授らのグループが代表して *Hypertension* 誌に報告されていますが、尼崎研究を第 3 次スクリーニングに用いた SNPs(single nucleotide polymorphisms)解析の最終結果は、まもなく論文の形で発表される予定です。ゲノムスキャンの一方で、古典的な相関解析も一定の成果をあげており、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型をはじめとする食塩感受性遺伝子のリスク型頻度が日本人で高く、減塩が効果的な生活習慣変容となることを示す興味深いデータなども得られています。現在は、末梢血トランスクリプトーム情報を加味した遺伝薬理的検討など、具体的にテーラーメイド医療に活用できるゲノム情報の収集を目指して、杉本研先生(大阪大学特任助教)などが精力的に新しい解析方法の確立を図っています。

さて、末筆となりましたが、昨年度に主催した第 21 回国際高血圧学会(ISH2006)には多くの先生にご参加、ご協力をいただき誠に有難うございました。高血圧の成因・病態の解明は、高血圧に起因・関連する脳卒中をはじめとする合併症の予防に直結することから、高血圧予防は全世界共通の課題となっています。学会最終日には ISH の Alderman 会長と共に、高血圧制圧のための世界的戦略の必要性をアピールした福岡宣言を発表しました。

福岡宣言 2006年10月19日



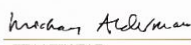
The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
October 15 - 19, 2006 FUKUOKA, JAPAN

高血圧制圧のための世界的戦略 福岡宣言


2006年10月19日

- 脳卒中や心臓発作などの心血管疾患は、世界の全死因の約30%を占めており、その割合は癌や感染症よりも高い。また、WHOがカバーしている範囲では、脳卒中の62%および心臓発作の49%が高血圧によるものである。
- 高血圧症の患者数は全世界で9億7200万人と推定されている。これは成人の26.4%に相当する。内訳は、先進国が3億3300万人、発展途上国が6億3900万人である。このことは、先進国ばかりでなく発展途上国においても、高血圧症の管理が重大な課題であることを如実に示している。
- 高血圧症の予防や治療に関連して、これまで主として先進工業国でさまざまな研究・調査が行われてきたが、そこで得られた知見は発展途上国にもおおよそあてはまるものである。
- 血圧の上昇は、高血圧症と診断されるレベルに達してなくても、心血管病の重要な危険因子であり、人類全体が対処せねばならない根本的な問題である。加齢に伴う血圧の上昇を防ぐことがまず第一歩である。
- 高血圧症の予防および治療の目的は、血圧を厳格にコントロールすることにより、心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントの発生を抑制し、合併症ならびにそれによる死亡を防ぐことである。
- 高血圧症であるにもかかわらず、適切な治療を受けていない人は多く、血圧コントロールに成功していない人も多いという実態を重視すべきである。
- 高血圧症の治療の第一歩は非薬物療法である。禁煙、減量、減塩、運動、節酒、カリウム補充、低脂肪食、野菜の多い食事を心がけ、健康的なライフスタイルを実践することは、血圧コントロールに役立つ。
- 非薬物療法でコントロール不良な高血圧症に対しては、厳格に血圧をコントロールするために薬物による治療を積極的に行うべきである。
- 上記の目的を達成するため、各国の政府および医療従事者は、広く人々に対して、高血圧についての正しい情報を提供すると同時に、人々が適切な医療サービスにアクセスできるような努めをするべきである。

この宣言は高血圧制圧のための世界的戦略の第1歩である。



国際高血圧学会理事長
マイケル・アルダマン



第21回国際高血圧学会会長
荻原徳男

- ・ 脳卒中の 62%、心臓発作の 49%が高血圧が原因
- ・ 高血圧患者数は、全世界で 9 億 7200 万人
- ・ 血圧上昇は、高血圧と診断されるレベルに達して
いなくても危険
- ・ 加齢に伴う血圧上昇の予防が第一歩
- ・ 適切な治療を受けていない高血圧患者が多い
- ・ 血圧コントロールに成功していない患者も多い
- ・ 治療の第一歩は非薬物療法
- ・ 積極的な薬物治療による厳格な血圧コントロール
- ・ 政府、医療従事者による正しい情報の提供と適切な医療サービスへのアクセス確保

また学会の中では、SHR に纏わる多くの研究成果が発表されましたし、引き続いて京都で開催されたサテライトミーティング(西尾一郎・家森幸男・Dominiczak 会長)でも、次世代を睨んだ活発な討議が交わされたと伺っております。SHR 等疾患モデル共同研究会の活動が、高血圧研究のみならず医学の発展に益々重要な位置を占めることを信じて疑いませんし、今後とも微力ながら協力申し上げる所存です。

