

○ 医療総合検索 ○ MT記事検索 ○ 添付文書 ○ 医療判例

検索



ようこそ 新藤 先生

- 会員情報変更
- ログアウト
- ホーム
- MT Pro記事
- Medical Tribune記事
- Q&Aコミュニティ
- 学会カレンダー
- 医療求人情報
- ホーム
- MT本紙記事
- M3345501
- ヘルプ
- 文字サイズ
  - 小
  - 中
  - 大

[2000年11月9日 (VOL.33 NO.45) p.50]

## 第2部 第23回日本高血圧学会特集 分子生物学・遺伝学

～加齢に伴う食塩味覚低下～  
ATII 2型受容体遺伝子多型の関与を示唆

老年者では食塩味覚低下による食塩過剰摂取が高血圧易発症に関与している可能性があるが、大阪大学加齢医学の桜井昌禄氏らは、食塩味覚と老年者高血圧発症に対する遺伝的素因について調査し、アンジオテンシン (AT) II 2型受容体遺伝子多型の関与が示唆されることを報告した。



桜井昌禄氏

## C3123A多型間で有意差

方法は、65歳以上でMMS（Mini Mental State Examination）24以上の非痴呆189例を対象とし、血圧140/90mmHg以上または長期降圧薬療法を受けている109例を高血圧症と診断し、血圧関連因子の遺伝子多型について検討した。味覚閾値は若年者50例をコントロールとして、鹹味、甘味、酸味および苦味を濾紙法を用いて6段階で評価、血圧は自由食塩摂取時と7g/日食塩制限4週間後に測定した。なお、味覚異常をもたらすACE阻害薬およびAII受容体拮抗薬投与例は除いた。

まず、高齢者では若年者に比べ、4味覚が有意に障害されており、さらに高血圧群では非高血圧群に比べ鹹味のみ有意に障害されていた。そこで、鹹味味覚障害度と食塩制限による血圧降下度との関係を見ると、食塩制限4週間後の収縮期および拡張期血圧とともに、その降下度と鹹味障害度との間に有意な相関関係を認めた。

次に、鹹味味覚と遺伝子多型との関係について、ATII 2型受容体遺伝子C3123A多型で検討したところ、高血圧群で男女ともに遺伝子多型間に有意差が認められた。特に女性のAA型ではCC型に対し、男性のA型ではC型に対し食塩濃度に換算して約3倍の鹹味味覚障害が認められた（45ページ図参照）。C3123A多型と食塩制限による血圧降下度との関係では、高血圧群、非高血圧群ともに遺伝子多型間に有意差は見られなかった。

以上の結果から、桜井氏は「ATII 2型受容体遺伝子多型が加齢に伴う食塩味覚の低下に関する可能性が考えられる」と述べた。

## PPAR $\gamma$ が血圧調節に関与 ノックアウトマウスの解析から

ステロイドホルモン核内レセプタースーパーファミリーの1つであるperoxisome pro-liferator activated receptor (PPAR) cが、血圧調節に関与している可能性のあることが、群馬大学第二内科の斎藤勇一郎氏らによって示された。



斎藤勇一郎氏

## 血管内皮機能が異常

PPARは血管内皮細胞に存在し、フィブラート系薬剤、チアゾリン系薬剤、プロスタグランジンなどと結合、さらにretinoid X receptorなどと結合して、安定な二量体をつくり、さまざまな遺伝子の発現調節に関与している。PPARの1つ、PPARcは特に脂肪細胞の分化、レプチン合成の抑制、インスリン抵抗性の改善、血圧下降などに関与する可能性があると見られている。

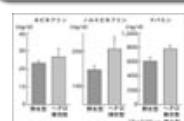
最近、PPARcのdominant negative mutationを有する家系が発見され、その家系では若年発症の高血圧と重症の糖尿病が認められることが報告されたが、高血圧発症のメカニズムは明らかにされていない。また、PPARcは動脈硬化になんらかの影響を及ぼす可能性が指摘されているが、血管への影響については不明な点が多く残されている。

そこで今回、斎藤氏らは、東京大学糖尿病代謝内科の研究チームと共同で、PPAR $\gamma$ ノックアウトマウスを用い、その血管内皮機能、血圧異常などを解析した。PPAR $\gamma$ ノックアウトマウスは、PPAR $\gamma$ のexon1部分をネオマイシン耐性遺伝子で置換して作製した。そのヘテロ接合型では野生型に比べて、PPAR $\gamma$ の発現がほぼ半分に低下していた。

PPAR $\gamma$ ノックアウトマウス（ヘテロ接合型）を野生型と比較したところ、収縮期血圧が高いこと、アセチルコリンを用いた内皮依存性血管弛緩反応により判定した血管内皮機能の障害が認められること、全身的に一酸化窒素（NO）産生が低下していること、尿中ノルエピネフリンが増加していること（図）が明らかとなった。血管内皮機能の障害は、NO合成阻害薬（L-NAME）により完全に阻害された。

これらの成績から、斎藤氏は「PPAR $\gamma$ ノックアウトマウスでは血管内皮機能の異常があり、またカレコールアミンの増加が血圧上昇に関与していると考えられ、PPAR $\gamma$ が血圧調節に関与している可能性が示唆された」と述べた。

クリックで拡大



図

## ～アドレノメデュリン～ 胎児胎盤循環維持に不可欠

アドレノメデュリン（AM）は、特に血管では平滑筋および内皮細胞で產生される強力な血管拡張作用を有するペプチドである。東京大学循環器内科の新藤隆行氏らは、これまで血管選択的にAMを過剰発現するトランスジェニックマウス（AM-Tg）を作製し、その病態解析を行ってきた。今回、さらにAMノックアウトマウス（AM-KO）を作製し、AMの生理的意義を検討、降圧ペプチドとしての重要性を報告した。



新藤隆行氏

### 過剰投与で胎生期死亡率が低下

AM-Tgには、血管内皮細胞に高い選択性をもって発現しているエンドセリン-1のプロモーターにAMcDNAを結合した導入遺伝子を用い、AM-KOには、AMのプロモーター領域とエクソン1-4を欠失させるtargeting vectorを用いて作製した。

まず、大臍動脈カニューレーションによる観血的圧測定では、AM-Tgは野生型に比べ平均血圧が約15mmHg低下したのに対し、AM-KOへテロ接合型では約10mmHg上昇し、AMの循環調節ペプチドとしての有用性があらためて確認された。

一方、AM-KOへテロ接合型は胎生期致死であり、胎生13.5日目において臍帯動脈、卵黄動脈などの血流不全、胎盤の発育不良などが認められた。そこで、浸透圧ポンプを用いてAMを過剰投与すると、胎生13.5日目の死亡率が80%から20%まで低下した。胎児の血管構築について見ると、胎生初期では大きな血管構築の異常は認められなかったが、胎生中期以降に血管造影を試みたところ、血管の脆弱性が示された。

以上より、新藤氏は「AMの重要性は、過剰発現マウスおよびノックアウトマウスの双方のフェノタイプから示され、機能としての二面性が認められた。すなわち、AMはオートクリンファクターとして血圧調節に重要であるが、胎生期においては胎児胎盤循環維持に不可欠であることがわかった」と述べた。

[検索結果に戻る](#)

[TOPページに戻る](#)

[前のページに戻る](#)

[このページの先頭に戻る](#)





#### 新着掲載記事

- [リラグルチドの便益とリスクを米FDAがレビュー](#) (2/18)
- [千葉大・山本氏らがセコムと死亡時画像病理診断サービスで業務提携](#) (2/18)
- [崖っぷちERドクターの「2つの目」<16>ERと漢方](#) (2/18)
- [料理人は気を付けよう！ 高温油の調理による煙でナフタレン類](#) (2/18)
- [臨床研修制度激変緩和 基幹型指定は2012年度研修まで延長](#) (2/18)

[もっと見る](#)



#### 前回のアクセスランキング

#### **【2月5日～11日掲載分】**

1. [もはや脂質異常症治療薬の枠を超えた？！LDL-C正常範囲のハイリスク患者にも](#)
2. [どんな患者に厳格血糖管理をすると死亡率が上昇しやすいか](#)
3. [佐藤優氏、在ソ連外交官時代の経験踏まえ日医外交に指南](#)
4. [日本人の有病率3%、レストレスレッグス症候群の診断方法とは](#)
5. [エストロゲン単独HRTで喘息発症リスクが増加](#)

[月別ランキングを見る](#)



- [本サイトのご利用について](#)
- [お問い合わせ](#)
- [プライバシーについて](#)
- [会社概要](#)
- [インプレスグループサイト](#)
- [インプレスグループTop](#)

