

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253059

研究課題名(和文) 家庭血圧に基づく高血圧発症・降圧薬反応性を規定する遺伝的要因に関する疫学・介入研究

研究課題名(英文) Population studies regarding genetic background on progression of hypertension and antihypertensive drug effect based on self-measured home blood pressure

研究代表者

今井 潤 (Imai, Yutaka)

東北大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：40133946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、介入試験「HOMED-BP」、高血圧の観察疫学「大迫研究」、高齢者コホート研究「SONIC」より得た家庭血圧という高精度な血圧表現型ならびに疾患発症・臓器障害などの情報と、新たに収集した遺伝子情報をもとに、高血圧の新規発症や降圧薬反応性を規定する遺伝子を探索した。その結果、HOMED-BPより降圧薬反応性に関連するSNPを複数発見し、一部は外部研究でreplicationが取れた。また、大迫研究などから家庭血圧の日間変動性に関する遺伝子を複数同定し、SONIC研究の80歳集団においては先に発見したSNPのうちABCC9がARB投与下の収縮期血圧レベルと関連していることを報告した。

研究成果の概要(英文)：We conducted a genome-wide association study regarding blood pressure level, antihypertensive drug effect, and day-to-day blood pressure variability based on self-measured home blood pressure. We collected participant-level individual data from the HOMED-BP trial, Ohasama study, and SONIC study. Genotyping was performed by 500K DNA microarray chips, and genotype imputation was performed with 1000 Genomes dataset (CHB+CHS+JPT) as a reference; we finally obtained >6M single nucleotide polymorphisms (SNPs) for the analysis. Based on the original 500K dataset, SNPs in PICALM, TANC2, NUMA1 and APCDD1 are associated with CCB responses, and those in ABCC9 and YIPF1 are associated with ARB responses. Our study for the first time provided an information on gene polymorphisms relating to home blood pressure such as antihypertensive drug effect, and our approach might be a step in moving towards the personalized treatment of hypertension based on “out-of-office” blood pressure.

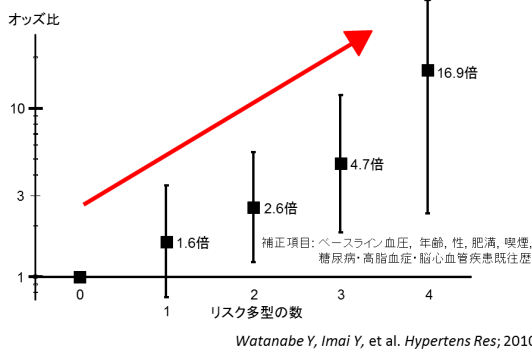
研究分野：循環器の疫学

キーワード：社会医学 循環器・高血圧 遺伝子 臨床薬理学 遺伝子疫学

1. 研究開始当初の背景

高血圧に対する治療戦略の根幹は、高血圧の一次予防、二次予防にある。高血圧の新規発症と降圧薬に対する反応性は遺伝と環境要因で規定される。我々は家庭での自己測定血圧(家庭血圧)が、優れた血圧表現型であり高い予後予測能を有していることを大迫研究、Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Device of Blood Pressure (HOMED-BP)研究などから明らかにして来た。また家庭血圧の小児や妊婦における有用性も、東北スタディや Babies and their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period (BOSHI)研究から証明して来た。一方、大迫研究では家庭血圧に基づいた高血圧発症が、高血圧関連遺伝子の集積によって強く予想し得ることを明らかにした(図1)。

図1 高血圧リスク遺伝子多型の数と高血圧発症リスク



これまでの、遺伝子を用いた高血圧の関連性解析研究では、主に外来随時血圧が用いられて来た。しかし、随時血圧は相対的に信頼性に乏しい。また、家庭血圧は自由行動下血圧と並んで、夜間血圧レベルや早期高血圧、血圧変動などの多様な表現型を含んでおり、それぞれが高血圧の予後や臓器障害と強い関連を有することがわかっている。家庭血圧に基づいた高血圧の関連性解析には精度の高い結果が期待されるが、そうした研究自体が国内外に皆無といって良い状況にあった。

2. 研究の目的

本研究では、家庭血圧に基づいた大規模介入試験「HOMED-BP 研究」、過去 30 年近く続けられてきた高血圧の観察疫学「大迫研究」、高齢者コホート研究「Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians, Investigation with Centenarians (SONIC)」より得た家庭血圧という高精度な血圧表現型と、この間に集積し、かつ研究期間内に新たに収集した疾患発症予後、臓器障害、危険因子、降圧薬情報、遺伝子検体をもとに、高血圧の新規発症・降圧薬に対する反応性を規定する遺伝子を、Genome Wide Association Study (GWAS)により同定する。さらに、これらの候補遺伝子が実際に降圧薬感受性などを規定しているかどうか、replication study によ

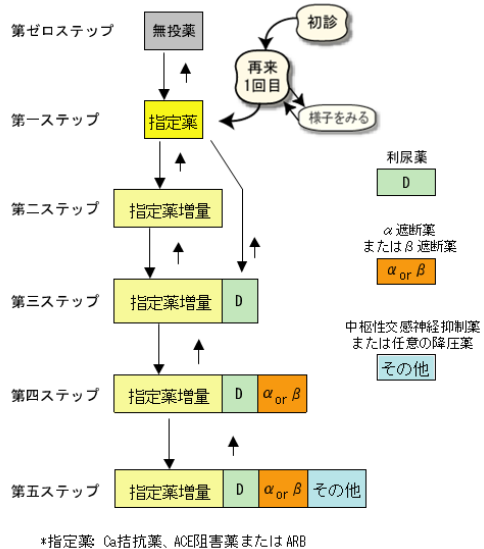
って検証する。

3. 研究の方法

(1)HOMED-BP 研究

本研究の対象は、40 歳以上 80 歳未満の軽症～中等症の本態性高血圧患者である。対象患者は、専用の家庭血圧計で、降圧薬を服用しない状態で家庭血圧を毎日測定し、次の外来受診時に正式に文書によるインフォームド・コンセントを得て登録された。その後、3 系統の第一選択薬(カルシウム拮抗薬(CCB)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と、家庭血圧に基づいた 2 階層の降圧目標レベル(高値目標群:125~135/80~85mmHg、低値目標群:125/80mmHg 未満)について、それぞれ独立にホストコンピュータ(サーバ)によって完全無作為化割付され、第 1 ステップ(降圧薬の単剤使用)として治療ならびに試験追跡が開始された。以後、外来受診時に患者が持参した家庭血圧値が毎回ホストコンピュータに転送され、ホストコンピュータは患者の朝の家庭血圧値と降圧目標レベルによって、第 2~第 5 ステップまで図 2 のようにステップ上下の指示を出した。また、過降圧の際はステップダウンを指示するなど、ホストコンピュータは血圧値・処方内容に応じて主治医の降圧治療をナビゲートした。

図 2: HOMED-BP 研究における処方ステップの推移



ただし HOMED-BP 研究では、この治療内容の最終決定権が常に主治医の手に委ねられ、ステップに従わない降圧薬の処方も可能な限り許容して柔軟に治療ならびに試験が進められるように設計された。この HOMED-BP 研究の中で、改めて同意取得した対象者より採取した血液検体から合計 50 万 SNP の DNA マイクロアレイを用いて GWAS を施行し、高血圧の病態の遺伝的要因を家庭血圧と組み合わせで解析した。また、既報の日本人の遺伝子型に関する情報に基づいて、今回収集した検体におけるジェノタイプの数学的補完

(imputation)を実施した。

(2)大迫研究

本研究は、家庭血圧測定をはじめとする高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である。大迫研究では、内服薬や食事の影響を最小限に留めることと尿意の影響を除外する観点から、朝・起床後の家庭血圧測定は服薬前・朝食前・排尿後とし、安静時間は実務的に2分とした。晩の家庭血圧については、まず測定することを優先し、就寝直前の測定という緩やかな条件を設定した。本研究の中で、未治療本態性高血圧患者にARB(カンデサルタン、アジルサルタン、またはイルベサルタン)を単剤投与し、家庭血圧により降圧効果を評価した250名余りにおいて、同意を取得した上で遺伝子検体を収集し、家庭血圧で評価した場合の降圧反応性や血圧変動性に関連する候補遺伝子の解析を実施した。また、厚生労働省より提供を受けた人口動態調査に係る調査票情報(厚生労働省発統0521第1号)に基づき追跡調査を実施した。さらに、岩手県脳卒中登録事業(岩手県医師会)より提供を受けた情報をもとに脳卒中発症に関する分析を行った。

(3)SONIC研究

SONICは、日本国内の多施設で実施されている高齢者の長期縦断疫学研究である。このうち大阪大学を中心とするグループは、兵庫県内で住民基本台帳から無作為に抽出された70(±1)歳、80(±1)歳、90(±1)歳、そして100歳以上の4つの年齢層においてベースラインデータを収集し、医学的側面だけでなく保健介護、心理面など多角的な情報の検討と追跡を続けている。今回、兵庫県内でのSONIC研究に参加した70(±1)歳、80(±1)歳を対象に、末梢血よりDNAを抽出し、TaqMan PCRにてARBとCCB感受性遺伝子としてそれぞれ有力な遺伝子型を決定し、ARB、CCB服用時の血圧値の差を遺伝子型ごとに比較検討した。

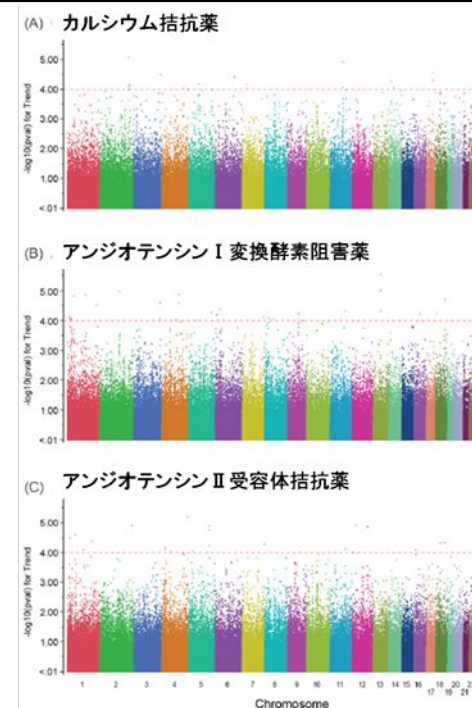
4. 研究成果

(1)HOMED-BP研究とGEANE研究

本研究では、ARB、ACE-I、CCBがそれぞれ無投薬の状態から単剤で投与されて多剤併用となるまでの期間(2~4週間)における各薬剤の降圧効果を評価し、同意を得た各群それぞれ100名弱の対象者についてGWASを実施し、3薬剤の降圧効果関連SNPを探索した。結果は図3に示す通り、多重比較補正を行った有意水準 $p < 10^{-7}$ を超えるp値を示す有意なSNPは見つからなかったが、 $p < 10^{-5}$ を超える関連性の強いSNPが各薬剤で複数認められた。続いて本解析で同定されたSNPについて、国立循環器病研究センターが中心となって全国の大学・医療センター計24施設が降圧薬感受性遺伝子多型同定のために行った多施設共同研究(GEANE研究: Gene Evaluation for ANti-hypertensive drug Effect)で得られた家庭血圧のデータを用いて、ARBとCCBの降圧効果に対して本研究とほぼ同一の50万SNP

のDNAマイクロアレイを用いてGWASを施行した結果とHOMED-BP-GENEサブスタディの結果

図3: 薬剤群ごとの、収縮期家庭血圧の降圧度に関連するSNPのマニハットプロット。: $p < 10^{-5}$ の関連性の強いSNPが3薬剤に複数存在する。



果を照合し、各SNPの降圧効果差の再現性を検証した。その結果、 $p < 0.05$ の有意水準を満たすSNPを複数確認した。このうちABCC9 rs1283807では、遺伝子多型間に明らかなARBの降圧効果の差異を認めた。

(2)HOMED-BP研究と大迫研究

補完した689万SNPの情報を用いて、家庭血圧の日間変動性を分析したところ、*BMPER*、*KATNBL1*、*LOC105371547*が朝の家庭血圧変動性に、*PLEKHA7*、*LOC101927156*、*C15orf41*、*CPPED1*が晩の家庭血圧変動性に、それぞれ交絡因子で調整後も強い関連性($p < 10^{-7}$)を示した。これらの変化は変動性情報として、血圧レベルの影響を排した指標であるvariability independent of the mean (VIM)を用いた場合も同様であった。

また、大迫研究での予後情報に基づいた分析の結果、家庭血圧値および家庭血圧日間変動が認知機能低下を予測すること、しかし脳卒中発症・循環器疾患死亡のリスク予測に関しては血圧平均値を超える有用性を持たなかったこと、そして家庭血圧と24時間血圧の両者の測定により同定された部分白衣高血圧・部分仮面高血圧が、いずれも高い脳卒中発症リスクを有していたことを、それぞれ解明した。

(3)SONIC研究

70歳におけるARB内服者145名・CCB内服者228名、ならびに80歳におけるARB内服者182名・CCB内服者361名において候補遺伝子の多型による血圧降下度を個々に分析し

た。その結果、*ABCC9* で、80 歳集団への ARB 投与による収縮期血圧レベルに有意な差異を認めた($p < 0.05$)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, Staessen JA, Imai Y, HOMED-BP Study Investigators. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. *Journal of the American Heart Association*. 5,e002995,2016. 査読有. DOI: 10.1161/ JAHA.115.002995
2. Morris BJ, Chen R, Donlon TA, Masaki KH, Kamide K, Ryuno H, Gondo Y, Rakugi H, Willcox BJ, et al. (他 16 名 12,24 番目) Association analysis of FOXO3 longevity variants with blood pressure and essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2015 Oct 16. 査読有. DOI: 10.1093/ajh/ hpv171 (*in press*)
3. Setoh K, Terao C, Tabara Y, Takahashi M, Mishima M, Matsuda F, et al. (他 12 名 5 番目) Three missense variants of metabolic syndrome-related genes are associated with alpha-1 antitrypsin levels. *Nature Communications*. 6,7754,2015. 査読有. DOI: 10.1038/ncomms8754
4. Kato N, Loh M, Tabara Y, Katsuya T, Ohkubo T, Rakugi H, Miki T, van der Harst P, Kooner JS, Chambers JC, et al. (他 234 名 39 番目) Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nature Genetics*. 47,1282-1293,2015. 査読有. DOI: 10.1038/ng.3405
5. Saw WY, Liu X, Khor CC, Takeuchi F, Katsuya T, Kimura R, Nabika T, Ohkubo T, Tabara Y1, Yamamoto K, Yokota M; Japanese Genome Variation Consortium, Teo YY, Kato N. Mapping the genetic diversity of HLA haplotypes in the Japanese populations. *Scientific Reports*. 5,17855,2015. 査読有. DOI: 10.1038/srep17855
6. Takeuchi F1, Isono M, Yamamoto K, Yokota M, Akiyama K, Katsuya T, Kim HS, Park JE, Jang Y, Lee JY; AGEN Consortium, Lee JY, Kato N. Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east Asian individuals. *Circulation Journal*. 79,830-838,2015. 査読有. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0841
7. Matsumoto A, Satoh M, Ohkubo T, Hirose T, Metoki H, Asayama K, Totsune K, Hosokawa T, Imai Y, et al. (他 9 名 4,9,11,12,14,18 番目) Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 63,1333-1338,2014. 査読有. DOI: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.113.01819
8. Kamide K, Asayama K, Katsuya T, Ohkubo T, Hirose T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Obara T, Hanada H, Thijs L, Kuznetsova T, Noguchi Y, Sugimoto K, Ohishi M, Morimoto S, Nakahashi T, Takiuchi S, Ishimitsu T, Tsuchihashi T, Soma M, Higaki J, Matsuura H, Shinagawa T, Sasaguri T, Miki T, Takeda K, Shimamoto K, Ueno M, Hosomi N, Kato J, Komai N, Kojima S, Sase K, Miyata T, Tomoike H, Kawano Y, Ogihara T, Rakugi H, Staessen JA, Imai Y; GEANE study group; HOMED-BP

- study group. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics*. 14, 1709-1721, 2013. 査読有. DOI: 10.2217/pgs.13.161
9. Noguchi Y, Asayama K, Staessen JA, Inaba M, Ohkubo T, Hosaka M, Satoh M, Kamide K, Awata T, Katayama S, Imai Y; HOMED-BP study group. Predictive power of home blood pressure and clinic blood pressure in hypertensive patients with impaired glucose metabolism and diabetes. *Journal of Hypertension*. 31, 1593-1602, 2013. 査読有. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328361732c
 10. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 61, 61-69, 2013. 査読有. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138

[学会発表](計 11 件)

1. 大久保孝義, 佐藤倫広, 浅山敬, 神出計, 田原康玄, 尾形宗士郎, 杉本研, 勝谷友宏, 樂木宏実, 今井潤, HOMED-BP study group. Genome-wide association study of day-to-day blood pressure variability in pre-treated hypertensive patients: the HOMED-BP study. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016 年 3 月 19 日, せんだい青葉山交流広場(宮城県仙台市).
2. 村上慶子, 佐藤倫広, 浅山敬, 保坂実樹, 松田彩子, 井上隆輔, 目時弘仁, 宇津木(坪田) 恵, 菊谷昌浩, 村上任尚, 今井潤, 大久保孝義. 閉経後女性における生殖関連要因と脳卒中発症との関連: 大迫研究. 第 26 回日本疫学会学術総会, 2016 年 1 月 22 日,

米子コンベンションセンター(鳥取県米子市).

3. 勝谷友宏, 森下竜一, 樂木宏実. 古典的な血圧関連遺伝子の現在における位置づけについて. 第 38 回日本高血圧学会総会. 2015 年 10 月 11 日. 愛媛県県民文化会館(愛媛県松山市).
4. Kamide K, Ryuno H, Oguro R, Nakama C, Yokoyama S, Kabayama M, Takeya M, Takeda M, Takami Y, Itoh N, Takeya Y, Yamamoto K, Sugimoto K, Rakugi H. Association of longevity gene polymorphism, FOXO3A SNP, with hypertension in Japanese older subjects -SONIC study-. 第 38 回日本高血圧学会総会, 2015 年 10 月 10 日, 愛媛県県民文化会館(愛媛県松山市).
5. Satoh M, Kikuya M, Hosaka M, Asayama K, Inoue R, Metoki H, Utsugi M, Obara T, Hirose T, Hara A, Totsune K, Hoshi H, Mano N, Imai Y, Ohkubo T. Long-term stroke risk in the general population due to true and partial white-coat hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements. 25th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2014 年 6 月 15 日, Athens (Greece).
6. 神出計, 小栗亮輔, 中間千香子, 横山世里奈, 龍野洋慶, 樺山舞, 杉本研, 池邊一典, 榎藤恭之, 樂木宏実. 高齢者高血圧治療における降圧薬感受性遺伝子の関与 -SONIC 研究-. 第 57 回日本老年医学会学術集会・総会. 2015 年 6 月 13 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
7. Ohkubo T. Current status of ambulatory BP variability. 25th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension Satellite Symposium, 2014 年 6 月 13 日, Athens (Greece).
8. 大久保孝義. 脳卒中の大規模コホート研

究：大迫研究。第55回日本神経学会学術大会，2014年5月24日，福岡国際会議場（福岡県福岡市）。

9. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. 第36回日本高血圧学会総会，2013年10月24日，大阪国際会議場(大阪府大阪市)。
10. Asayama K, Hara A, Nomura K, Ohkubo T, Hosaka M, Satoh M, Imai Y, Staessen JA, HOMED-BP study group. Home blood pressure variability affected by antihypertensive drug classes. Scientific Meeting BHC, 2013. 2013年10月5日，Gent (Belgium)。
11. Hosaka M, Asayama K, Metoki H, Satoh M, Obara T, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y. The velocity of antihypertensive effect of candesartan /hydrochlorothiazide combination and incremental dose of candesartan evaluated by daily serial morning home blood pressure measurements. ESC Congress 2013, 2013年9月4日，Amsterdam (Netherlands)。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

今井 潤 (IMAI, Yutaka)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：40133946

(2)研究分担者

三木 哲郎 (MIKI, Tetsuro)

京都大学・医学研究科・特任教授
研究者番号：00174003

田原 康玄 (TABARA, Yasuharu)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00268749

樂木 宏実 (RAKUGI, Hiromi)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20252679

勝谷 友宏 (KATSUYA, Tomohiro)
大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：30311757

大久保 孝義 (OHKUBO, Takayoshi)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：60344652

野出 孝一 (NODE, Koichi)
佐賀大学・医学部・教授
研究者番号：80359950

神出 計 (KAMIDE, Kei)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80393239

河野 雄平 (KAWANO, Yuhei)
帝京大学・福岡医療技術学部・教授
研究者番号：90118076

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90257452

(3)連携研究者

浅山 敬 (ASAYAMA, Kei)
帝京大学・医学部・講師
研究者番号：80431518

目時 弘仁 (METOKI, Hirohito)
東北医科薬科大学・医学部・教授
研究者番号：20580377

戸恒 和人 (TOTSUNE, Kazuhito)
東北福祉大学・総合マネジメント学部・教授
研究者番号：10217515

廣瀬 卓男 (HIROSE, Takuo)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：20599302

(4)研究協力者

Jan A. Staessen