

本態性高血圧症の遺伝マーカー

新潟大学医学部小児科学教室（主任：内山 聖教授）

内 山 聖

Study on Genetic Markers for Essential Hypertension

Makoto UCHIYAMA

*Department of Pediatrics,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Makoto UCHIYAMA)*

Studies on genetic markers for essential hypertension are useful in planning to prevent normotensive children from developing hypertension in adult life. Urinary kallikrein or dopamine excretion has been reported to be a good genetic marker in adults, however, either was not low in children with a family history of essential hypertension, suggesting that these endocrinological factors may not be genetic markers for essential hypertension. On the other hand, a family history of essential hypertension significantly influenced erythrocyte sodium transport (number of sodium pump sites and erythrocyte Na/K flux ratio). Therefore, abnormal sodium transport in erythrocytes may present biochemical markers of essential hypertension and may have a significant relevance to the development of hypertension in adult life.

Key words: genetic marker, essential hypertension, normotensive children, erythrocyte sodium transport

遺伝マーカー, 本態性高血圧症, 正常血圧小児, 赤血球膜ナトリウム輸送

はじめに

本態性高血圧症は家族集積性がみられ、基礎血圧の類似性は1卵性双生児が2卵性双生児より高いなどの事実

から、遺伝が高血圧発症に重要な役割を果たしていると考えられている。実際、私どもは中学生時代に血圧測定を受けた約200名を対象に20～25年後の予後調査を行った結果、高血圧家族歴が小児期から成人までの高血圧の

Reprint requests to: Makoto UCHIYAMA,
Department of Pediatrics, Niigata
University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部小児科学教室

内 山 聖

持続、あるいは成人以降の高血圧発症に強く関わっているという、従来の考えを裏付ける成績を得た¹⁾。

遺伝的発症機序についてはいくつかの仮説があげられており、一定のものはないが、高血圧発症機序の解明や早期予防対策を目的とした遺伝マーカーの研究が小児でも行われつつある²⁾。今回は、成人本態性高血圧症の発症要因と考えられている主な異常をとりあげ、高血圧素因との関連および遺伝マーカーとしての有用性について考察した。

1. 腎カリクレインーキニン系

カリクレインは血漿中に存在するキニノーゲンに作用し、キニンを遊離する。キニンは微量で血圧降下作用や平滑筋収縮作用、毛細血管透過性亢進作用などの生理活性を示す。カリクレインには、血漿カリクレインと各種臓器に存在する組織（腺性）カリクレインがあり、両者は物理化学的にも酵素学的にも性質が全く異なる。腎にも組織カリクレインが存在して腎カリクレインーキニン系を構成しており、尿中カリクレイン排泄は腎カリクレインーキニン系機能を反映する。

高血圧家族歴を持つ小児の尿中カリクレイン濃度は家族歴のない小児に比べ有意に低下しており、血圧値との間に密接な関連がみられたとの報告がある³⁾。また、成人本態性高血圧者でも排泄低下がみられることから⁴⁾、腎カリクレインーキニン系の活性低下が本態性高血圧症の成因であり、かつ有力な遺伝マーカーと考えられている。

しかし、私どもの成績では、尿中カリクレイン排泄はNa摂取の影響を受け、さらに、血圧が高い小児ではむしろ排泄が増加していた⁵⁾。また、高血圧家族歴を持つ小児において尿中カリクレイン排泄は必ずしも低下しておらず⁶⁾、早期尿カリクレイン濃度も正常であった。したがって小児期は、この系が本来もっているナトリウム(Na)排泄作用および血管拡張(降圧)作用が高血圧家族歴の有無よりも前面に立つため、遺伝マーカーとはなり得ないと考えられる。

ところで、成人の本態性高血圧症で観察される尿中カリクレイン排泄低下は、病態に直結したのではなく、高血圧による腎障害の初期徴候であるという報告もみられる⁷⁾。一方、私どもの検討では、小児期は高血圧による腎障害を来しにくいという成績が得られている⁸⁾。本態性高血圧小児において、腎カリクレインーキニン系がNa利尿や降圧作用の面で正常機能を保っている理由の一つと考えられる。

2. 腎ドーパミン系

食塩感受性本態性高血圧症では、食塩負荷時でも腎ドー

パミン活性が亢進しないために水・Naが貯溜しやすく、血圧が上昇しやすいことが指摘されており⁹⁾、高血圧の一因と考えられている。さらに、このような腎ドーパミン活性低下は先天的な異常である可能性も指摘されている¹⁰⁾。

小児における私どもの検討では、尿中ドーパミン排泄量は高血圧家族歴を持つ群でむしろ有意に増加していた。また、尿中ドーパミン排泄量は尿中Na排泄率と有意の正相関を示し、腎ドーパミン系が本来のNa利尿作用を発揮している可能性が考えられた。しかし、尿量や尿中ノルエピネフリン排泄量は高血圧家族歴の有無による有意差を認めなかった。次項で述べるように、家族歴を持つ小児にはNa貯留傾向があるので¹¹⁾、腎ドーパミンはNa利尿を促進するために代償的に増加・作動している可能性も考えられる。

尿中ドーパミン排泄はノルエピネフリンとの比で判断すべきとの考えがあるので、私どもも検討したところ、高血圧家族歴を持つ小児は尿中ドーパミン排泄量単独では高値を示したものの、ノルエピネフリン比による評価では正常値を示した。しかし、少なくとも低下はなかったため、「本態性高血圧症は腎ドーパミン活性の先天的な低下が原因」という仮説の根拠になっている成人本態性高血圧症における成績¹⁰⁾は、高血圧の進展により腎ドーパミン系が二次的に障害された結果である可能性も否定できない。

3. 腎Na・水調節能

食塩の過剰摂取が本態性高血圧症の発症あるいは進展に大きな役割を担っていることは疫学的に明らかであるが、昇圧機序については不明な点が多い。食塩感受性は個々の人間や人種により異なり、遺伝的素因に基づいている可能性が指摘されている¹²⁾。

私どもの成績では、生理食塩水を点滴静注(15ml/kg/60分間)すると、高血圧家族歴を持つ小児は有意に低い尿中Na排泄率を示した¹¹⁾。すなわち、高血圧自然発症ラットやヒト成人で報告されている腎Na排泄能低下が小児期に同様に存在することを示唆する成績といえる。なお、ヒト成人では、食塩水負荷により流血中にNa-K ATPaseインヒビターが増加するためにNaが貯留する可能性が指摘されているが¹³⁾、小児では同じ負荷方法を用いてもインヒビターの増加はみられない¹⁴⁾。

また、強い利尿作用を持つ心房性Na利尿ペプチド(hANP)は高血圧家族歴を持つ小児で有意に高く、尿中Na排泄率と負の相関を示した¹¹⁾。したがって、hANP増加はNa排泄能低下を代償するための機転と考えら

れる。

4. 赤血球膜 Na 輸送

1) 高血圧素因との関連

近年、ヒト本態性高血圧症の発症機序の1つとして、成人例¹⁵⁾だけでなく小児例でも赤血球膜 Na 輸送の異常が指摘されている¹⁶⁾¹⁷⁾。赤血球膜 Na 輸送の異常により細胞内 Na 濃度が増加すると、浸透圧勾配による Na の細胞内流入が減少する。これにともない Na-Ca 交換ポンプ機能が低下し、細胞内 Ca 濃度が増加することが知られている。この結果、血管平滑筋は攣縮し、末梢血管抵抗が増加して血圧が上昇すると考えられている。

私どものその後の研究では、本態性高血圧症家族歴を持つ小児にも、本態性高血圧者と全く同じ赤血球膜 Na 輸送異常が Na-K 共輸送 (Na/K flux 比) と Na ポンプのいずれの輸送系にも見い出されている¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

成人本態性高血圧症では、カリウムを投与すると血圧が低下することが確かめられており、機序として細胞膜 Na 輸送機能の改善が考えられている²¹⁾。しかし、私どもの検討では、赤血球膜 Na 輸送はカリウム摂取量の影響をほとんど受けない¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾。また、生理食塩水を負荷した時と同様に、食塩の過剰摂取により流血中に Na-K ATPase インヒビターが増加する可能性が報告されている¹³⁾、摂取食塩量を変化させた私どもの検討では、赤血球膜 Na 輸送に有意の変化はない¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾。すなわち、私どもが観察した小児期における赤血球膜 Na 輸送異常は食事の影響による二次的な現象とは考えがたい。

したがって、細胞膜 Na 輸送異常は高血圧が発症する以前の小児期に（恐らく先天的に）すでに存在し、有力な遺伝マーカーの1つと考えられる。

2) 予後との関連

私どもは、小児期の本態性高血圧症は成人本態性高血圧症に進展する可能性が高いことを調査、報告した²³⁾。しかし、成人本態性高血圧症に進展する率は高血圧小児の20%弱であり、別の観点からすると、小児本態性高血圧症の大部分は正常血圧にもどると解釈される。したがって、今後、成人の本態性高血圧症の予防対策を積極的に推進するためには、小児本態性高血圧症のうち将来も高血圧が持続するタイプを早い時期に見分ける方法を見出すことが重要な課題と思われる。

前述のように、赤血球膜 Na 輸送異常は成人高血圧者だけでなく¹⁵⁾、高血圧素因を持つ小児にも認められることから¹⁹⁾²⁰⁾、本態性高血圧症の有力な遺伝マーカーと考えられている。De Mendonca ら²⁴⁾は3種類の高血圧自然発症ラットを用い、まだ血圧が上昇しない幼若

期からすでに赤血球膜 Na/K flux 比は低値を示し、その後の高血圧進展と密接な関わりがあったことを確かめているが、ヒトで長期間にわたり追跡した報告はない。

私どもは前述の疫学調査に加え、かつて高血圧であった人達を対象に現在の血圧と赤血球膜 Na 輸送の関連を検討した²⁵⁾。その結果、現在も高血圧が持続している群は Na/K flux が有意に低く、さらに、有意ではなかったものの、赤血球膜 Na ポンプ受容体数も低値を示した。赤血球膜 Na 輸送異常の原因として、前項でも述べたように、食塩の過剰摂取により流血中に Na-K ATPase インヒビターが増加する可能性が報告されている¹³⁾、アンケートによる食事調査の結果や12時間尿中 Na 排泄量は予後とは無関係であった。したがって、ヒトにおいても、赤血球膜 Na 輸送異常が成人以降の高血圧の進展に大きく関わっている可能性が示唆された。今後は、赤血球膜 Na 輸送を検討した正常血圧者の予後調査が必要と考えるが、小児は血圧上昇まで数十年という長い年月が予測されるので、この点に関しては20~30代を対象とした内科領域の研究成果を待ちたい。

5. その他の因子の検討

私どもは、ほかにリンパ球 β 受容体²⁵⁾や血小板カルシウムポンプ受容体²⁶⁾等の検討も行っているが、今のところ遺伝マーカーとして有意の成績は得られていない。

おわりに

本態性高血圧症の遺伝マーカーの研究は、高血圧発症機序の解明や早期予防対策を講ずる上で有用と思われる。特に、小児は環境要因の影響をあまり長い年月受けておらず、しかも発症予防のための対策の時間が十分あるので、遺伝的素因を探る対象としては最適と考えられる。成人では尿中カリクレイン排泄低下や尿中ドーパミン排泄低下がよく知られた遺伝マーカーであるが、小児を対象とした私どもの検討では、否定的な成績が得られている。一方、赤血球膜 Na 輸送諸因子の異常は、小児期における高血圧家族歴及び成人以降の高血圧進展と密接に関連しており、最も信頼性が高い高血圧遺伝マーカーと考えられる。

参考文献

- 1) 内山 聖, 大塚武司, 堺 薫: 本態性高血圧中学生の長期予後と関連要因の分析. 日本小児科学会雑誌, 96: 1690~1695, 1992.
- 2) 内山 聖: 小児期における原発性高血圧の遺伝的要因. 小児科の進歩7 (小児科学年鑑 1987~88),

- 前川喜平・今村栄一編, 診断と治療社, 東京, 1987, pp.153~155.
- 3) **Zinner, S.H., Margolius, H.S., Rosner, B. and Kass, E.H.:** Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration in childhood. An eight-year follow-up. *Circulation*, **58**: 908~915, 1978.
 - 4) **Margolius, H.S., Geller, R., Pisano, J.J. and Sjoerdsma, A.:** Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. *Lancet*, **ii**: 1063~1065, 1971.
 - 5) **Uchiyama, M., Otsuka, T., Shibuya, Y. and Sakai, K.:** Influence of blood pressure on urinary kallikrein excretion in essential hypertension in childhood. *IRCS Med. Sci.*, **12**: 863~864, 1984.
 - 6) **Uchiyama, M., Otsuka, T. and Sakai, K.:** Urinary kallikrein excretion in children of parents with essential hypertension. *Arch. Dis. Childh.*, **60**: 974~975, 1985.
 - 7) **Holland, B., Chud, J.M. and Braunstin, H.:** Urinary kallikrein excretion in essential and mineralocorticoid hypertension. *J. Clin. Invest.*, **65**: 347~356, 1980.
 - 8) **内山 聖:** 各種高血圧小児における尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase および alanine aminopeptidase 活性の臨床的有用性について. *臨床生理学雑誌*, **20**: 301~304, 1990.
 - 9) **Kuchel, O., Buu, N.T., Unger, T., Lis, M. and Genest, J.:** Free and conjugated plasma and urine dopamine in human hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **48**: 425~429, 1979.
 - 10) **飯村 攻:** 本態性高血圧症—その成因と疫学. *高血圧*, **12**: 113~127, 1990.
 - 11) **Uchiyama, M.:** Renal sodium handling and plasma atrial natriuretic peptide after saline infusion in children with hypertensive parents. *Jpn. J. Appl. Physiol.*, **21**: 91~95, 1991.
 - 12) **Blaustein, M.P.:** Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: A reassessment and hypothesis. *Am. J. Physiol.*, **232**: c165~c173, 1977.
 - 13) **Mac Gregor, G.A. and De Wardner, H.E.:** Is a circulating sodium transport inhibitor involved in the pathogenesis of essential hypertension? *Clin. Exp. Hypertension*, **3**: 815~830, 1981.
 - 14) **Uchiyama, M. and Sakai, K.:** Significant difference in the effect of acute saline loading on plasma Na-K ATPase inhibitor and blood pressure in children and adults with essential hypertension. *Jpn. J. Nephrol.*, **34**: 91~97, 1992.
 - 15) **Garay, R.P. and Meyer, P.:** A new test showing abnormal net Na and K fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. *Lancet*, **i**: 349~353, 1979.
 - 16) **Uchiyama, M., Satokata, I., Sakai, K., Willems, C.D., Shah, V. and Dillon, M.J.:** Membrane electrolyte transport in children with primary hypertension. In: *Recent Advances in Paediatric Nephrology* (Eds: Murakami, K., et al.) Excerpta Medica, Amsterdam, 1987, pp.133 ~138.
 - 17) **Uchiyama, M., Shah, V., Willems, C.D. and Dillon, M.J.:** Sodium transport in erythrocytes: differences between normal children and children with primary and secondary hypertension. *Arch. Dis. Childh.*, **64**: 224~228, 1989.
 - 18) **内山 聖, Dillon, M.J., 堺 薫:** 本態性高血圧症家族歴を有する正常血圧小児の赤血球膜ナトリウム輸送. *日本小児科学会雑誌*, **90**: 546~548, 1986.
 - 19) **内山 聖, 里方一郎, 相川 務, 鈴木幸雄, 堺 薫:** 赤血球膜ナトリウムポンプユニット数と本態性高血圧症家族歴および尿中ナトリウム排泄の関連. *日本小児科学会雑誌*, **92**: 851~854, 1988.
 - 20) **内山 聖, 堺 薫:** 高血圧遺伝マーカーとしての赤血球 Na/K flux 比の有用性の検討: 本態性高血圧症家族歴, 血清脂質および電解質との関連. *日腎誌*, **30**: 73~77, 1988.
 - 21) **Kinas, S.L.:** The role of potassium in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Kidney Int.*, **39**: 771~786, 1991.
 - 22) **Uchiyama, M. and Satokata, I.:** Erythrocyte Na/K flux ratio in relation to sodium intake and a family history of essential hypertension. *J. Human Hypertens.*, **7**: 47~51, 1993.
 - 23) **Uchiyama, M., Otsuka, T., Shibuya, Y. and Sakai, K.:** Is childhood hypertension a predictor of adult hypertension? *Lancet*, **i**: 1247, 1984.
 - 24) **De Mendonca, M., Grichois, M-L. and Garay,**

- R.P.:** Abnormal net Na⁺ and K⁺ fluxes in erythrocytes of three varieties of genetically hypertensive rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 77: 4283~4286, 1980.
- 25) **Uchiyama, M., Hayakawa, H. and Ogawa, T.:** α - and β -adrenergic receptors in children with essential hypertension. Acta Paediatr. Jpn., 34: 511~515, 1992.
- 26) **Uchiyama, M.:** Long-term follow up of childhood essential hypertension. Presented at The 3rd International Symposium on Juvenile Hypertension, June 9~10th, 1993, London, U.K.
-