

助成番号 0835

食塩感受性高血圧患者における減塩および利尿剤投与の有用性に関する検討 (G蛋白共役型受容体キナーゼ4型遺伝子多型を用いた オーダーメイド医療の可能性について)

眞田 寛啓¹, 谷田部 淳一¹, 谷田部 緑², 渡辺 毅³¹JA 福島厚生連ヘルスサイエンスリサーチ,²福島県立医科大学医学部薬理学講座, ³福島県立医科大学医学部内科学第三講座

概要 【目的】我々は、日本人における検討にて、食塩感受性高血圧とG蛋白共役型受容体キナーゼ4型(GRK4)に存在する単一塩基遺伝子多型(SNP)と相関があることを報告した(Clin. Chem. 2006 52: 352-360)。今回の研究では、GRK4の遺伝子多型によって、食塩感受性群と食塩非感受性群を予測し、各群において減塩効果およびサイアザイド系利尿薬(インダパミド1mg/日)の効果を比較検討した。

【方法】対象は、高血圧治療ガイドライン2004改訂版に基づいて未治療の患者(n=157名 年齢54.2±5.0歳 男44名 女113名)を抽出し、インフォームドコンセントの得られた患者からのDNA提供を受けて、GRK4(R65L, A142V, A486V)の変異を解析した。変異解析結果から推定食塩感受性群(SNPs>3)、推定食塩非感受性群(SNPs<3)に分類した。両群に対して減塩指導し(食塩<6.0g/日)、さらに降圧不十分な際にはサイアザイド系利尿剤を少量(インダパミド1mg)投与した。推定食塩摂取量は早朝第二尿を用いて測定した。

【成績】GRK4の遺伝子多型によって、推定食塩感受性群[eSS n=46, Age 58 years(40, 64)]推定食塩非感受性群[eNSS n=111, Age 54 years(43, 64)] [Median (min, max)]を推定した。各群とも減塩指導により推定一日食塩摂取量が6g未満となった対象はいなかった。推定一日食塩摂取量は、減塩指導によりeSSで12.6 g/day(8.2, 16.8)から10.5 g/day(7.2, 14.8)、eNSSで12.2 g/day(8.7, 16.8)から9.8 g/day(7.0, 14.6)と減少した。減塩により血圧はeSSで147(138, 158)/91(80, 104)mmHgから140(136, 160)/90(76, 100)mmHgに低下したが、eNSSで146(140, 160)/92(84, 102)mmHgから144(136, 160)/92(80, 100)mmHgと低下傾向を示した。さらにインダパミドの内服により血圧はeSSで13(122, 146)/86(76, 94)mmHg、eNSSで138(128, 150)/90(75, 102)mmHgと低下した。eSSにおいて減塩およびインダパミドの降圧効果はeNSSと比較して大であった。

【結論】GRK4の遺伝子多型による食塩感受性の推定は減塩およびサイアザイド系利尿剤の効果を推定するマーカーとして有用である可能性が示唆された。

1. 研究目的

高血圧など生活習慣病は多因子疾患と位置づけられ、その成因は均一でなく、発症には遺伝要因と環境要因との複雑な相互作用のもとに発症すると考えられている。アンジオテンシンIIやエンドセリンなどは昇圧因子であり臓器障害的に、またドパミン、アドレノメデュリン、ナトリウム利

尿ペプチドなどは降圧因子であり臓器保護的に働く。これらの昇圧因子と降圧因子のバランスの破綻が高血圧の成因であり臓器合併症のメカニズムと考えられる。これらの因子の調節には全てG蛋白質共役型受容体が深く関与している。

高血圧は、本邦において約4,000万人にのぼり、日本

人の死因の約3分の1を占める脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の発生原因になっている。数々の大規模臨床試験の結果から、降圧目標血圧は年々低下し、多くの患者では作用機序の異なる多剤併用療法が必須である。しかし、多くの臨床家は降圧剤の選択の際に経験に基づいて処方していると思われる。最近は、発達した遺伝子診断法を用いたオーダーメイド医療が注目されている。我々は、日本人における検討にて、食塩感受性高血圧とG蛋白共役型受容体キナーゼ4型(GRK4)に存在する単一塩基遺伝子多型(R65L, A142V, A486V)との関連について報告した¹⁾。

食塩は我々の食生活において不可欠な調味料として最も重要であるが、本態性高血圧診療においては、しばしば減塩指導が行われる。しかしながら、対象者の食塩感受性には個人差があり、一律に厳しい減塩を強いることは適切でない場合もあると考えられる。今回の研究では、GRK4など高血圧関連遺伝子多型による遺伝子診断によって、食塩感受性群を予測し、減塩および利尿薬の効果を非食塩感受性群と比較する。減塩指導、利尿薬投与による血圧コントロールの改善が大きく期待される食塩感受性患者を、高血圧関連遺伝子多型から予測可能であるかどうかを検討することを目的とする。

降圧因子であるドパミンは、腎近位尿細管細胞において産生され、同細胞に存在するドパミン1(D1)受容体を介してナトリウムの再吸収を抑制し、結果としてナトリウムの排泄に深く関与している。腎近位尿細管細胞は糸球体で濾過されたナトリウム、重炭酸の大部分を再吸収し、この過程で Na^+ が基底膜側にある Na^+, K^+ -ATPase(Na^+ ポンプ)によって細胞外へ運びだされ細胞内外の濃度勾配を形成し、さらに刷子縁膜上の Na^+/H^+ 交換輸送体(NHE3)および基底膜上の $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 共輸送体(NBC-1)によって管腔から細胞内へ再吸収される。これらの輸送体の制御にドパミンが関連している。

本態性高血圧患者において、ドパミンによるナトリウム利尿反応が正常者に比べ低下しており、本態性高血圧症のモデルラットにおいても、同様にドパミン作用低下が認められることをすでに報告し、この原因は主に腎近位尿細管におけるドパミン刺激による情報伝達異常であるとの仮説に基づき研究を行い、SHRの近位尿細管細胞、ならびにヒト高血圧患者の腎組織より初代培養した近位尿細管

細胞を用いた実験系において、WKYおよび正常血圧患者の近位尿細管細胞と比較し、ドパミン刺激に対するcAMP産生能の低下を認めた²⁾。また、高血圧患者からの近位尿細管細胞においては、D1受容体の高リン酸化状態にあることが判明し、さらにG蛋白共役型レセプターキナーゼ4(GRK4)が、D1受容体をリン酸化することを確認した。このGRK4の活性上昇によって、ドパミン受容体が高リン酸化状態となり、それによって引き起こされる受容体とG蛋白質の共役障害が、情報伝達異常の原因となっていると考えられる¹⁾。平成16年度のプロジェクト研究で助成を受け報告したように、GRK4遺伝子多型を三つ以上持つ患者は食塩感受性の可能性が高く、サイアザイド系利尿剤の効果が大きく期待される群と予測される¹⁾。現在の降圧薬選択は、その降圧効果の面においては未だに経験的に判断されているといえる。一方で、多数の大規模臨床試験では、十分な降圧を得ることが最も重要であることが示されており、効率的な降圧のためには、降圧薬の効果が事前に予測されることの意義は大きい。日常診療において、食塩感受性患者に対し、利尿剤投与が行われていないために降圧を困難にしている例が多数存在することも問題と考えられる。同時に、食塩非感受性であっても厳しい減塩指導が行われることで、服薬等、治療に対するコンプライアンスを低下させている例も少なからず存在する。食塩感受性の推定により、減塩指導、降圧薬選択を適切かつ効率的に行うことが可能となると予測される。また、費用対効果の面から、食塩感受性群を的確に診断し、薬価の安い利尿剤で治療することは、昨今の医療財政問題解決の一手段として重要であると考えられる。

2. 研究方法

2.1 対象

対象は、高血圧治療ガイドライン2004改訂版に基づき未治療で且つ糖尿病および慢性腎臓病のない患者174名を抽出し、受診時血圧が140/90 mmHg以上で、さらに家庭血圧を一ヶ月測定し平均血圧が135/85 mmHg以上であった患者157名(年齢 54.2 ± 5.0 歳 男44名 女113名)とした。17名は白衣高血圧と判断し除外した。対象からインフォームドコンセントを得たうえでDNAの提供を受けて研究をすすめた。

2.2 遺伝子解析

患者全血より DNA を抽出 (BDtract Genomic DNA Isolation kit, Maxim Biotech) し、GRK4 (*R65L*, *A142V*, *A486V*)^{3,4)}、angiotensinogen [AGT] (*A-6G*・*M235T*)⁵⁾、angiotensin II type I receptor [AT1R] (*A1166C*)⁶⁾、plasminogen activator inhibitor-1 [PAI1] (*4/5G*)⁷⁾ および CYP11B2 (aldosterone synthase *C344T*)⁸⁾ の単一塩基遺伝子多型 (SNPs) を LightCycler™ Master Hybridization Probe Kit (Roche) を用いて GRK4 の遺伝子型を決定した。また、angiotensin-converting enzyme [ACE] の挿入/欠失多型 (I/D)⁹⁾ を PCR 法で決定し、 α アデュシン (ADD *G460W*)¹⁰⁻¹²⁾ は PCR-RFLP 法にて決定した。GRK4 の遺伝子多型の解析結果からの SNP が 3 個以上あるものを推定食塩感受性群 (eSS)、3 個未満のものを推定食塩非感受性群 (eNSS) とした。

2.3 味覚検査

味覚検査は食塩味覚閾値判定試験紙 (食塩含浸濾紙, ADVANTEC 東洋株式会社) ソルセイブを使用した。試験紙の食塩含浸量は 0、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6 mg/cm² の 7 種類である。食塩味覚閾値の判定は食塩含浸量の少ない濃度から順に塩味が判定できるまで行った。

2.4 推定食塩摂取量

推定食塩摂取量は、受診毎に早朝第二尿を持参してもらい、早朝第二尿を用いて、尿中ナトリウム・クレアチニンを測定し、男性は $0.96 \times \sqrt{\{(UNa/UCr/10) \times (15.1 \times BW + 7.4 \times BH - 12.6 \times Age - 80)\}}$ 女性は $0.96 \times \sqrt{\{(UNa/UCr/10) \times (8.6 \times BW + 5.1 \times BH - 4.7 \times Age - 75)\}}$ の補正式を用いて計算した¹³⁾。

2.5 研究プロトコール

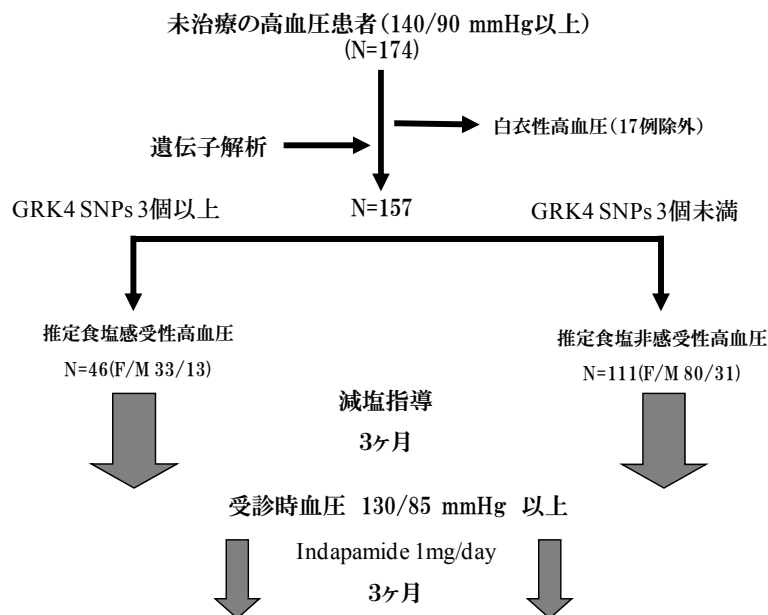
両群に対して推定一日食塩摂取量を WHO および日本高血圧学会が推奨する 6 g 未満とするように減塩指導した。減塩指導後三ヶ月間、受診時毎に推定一日食塩摂取量、および血圧を測定した。降圧目標値である受診時血圧が 130/85 mmHg 以上であれば、少量サイアザイド系利尿剤を (インダパミド 1 mg/日) 投与した。

3. 研究結果

3.1 遺伝子解析の結果

今回の検討で、GRK4 の遺伝子多型の解析結果からの SNP が 3 個以上あるものを推定食塩感受性高血圧群 (eSS 46 名)、3 個未満のものを推定食塩非感受性高血圧群 (eNSS 111 名) とした。eSS 群および eNSS 群において高血圧関連遺伝子 AGT (*A-6G*・*M235T*)、AT1R (*A1166C*)、

Study Flow



PA11 (4/5G)、CYP11B2 (C344T)、ACE の挿入/欠失多型 (I/D)、ADD (G460W) のアレル頻度に有意差はなかった。eNSS と eSS 群における年齢の中央値および男性の割合はそれぞれ 54 歳 (33, 64)、58 歳 (40, 65) 及び 27.9%、28.3%、BMI の中央値は 23.4 kg/m² (18.4, 28.8)、23.0 kg/m² (18.4, 32.0)、ベースラインでの収縮期血圧 (SBP) の中央値は、146 mmHg (140, 160)、147 mmHg (138, 158)、拡張期血圧 (DBP) の中央値は 92 mmHg (80, 100)、91 mmHg (80, 104)、推定一日食塩摂取量の中央値は 12.2 g/day (8.7, 16.8)、12.6 g/day (8.2, 16.8)、推算糸球体濾過量 (eGFR) の中央値は 74.3 mL/min/1.73m² (60.3, 127.6)、74.3 mL/min/1.73m² (60.1, 125.1) およびソルセイブの中央値 0.6 mg/cm² (0.6, 1.4)、0.6 mg/cm² (0.6, 1.4) と有意差はなかった。(Table 1)

3. 2 減塩およびサイアザイド系利尿剤の効果

外来での減塩指導 (6 g/日) により推定一日食塩摂取量は、eNSS 群では 12.2 g/day (8.7, 16.8) から 9.8 g/day (7.0, 14.6) に、eSS 群では 12.6 g/day (8.2, 16.8) から 10.5 g/day (6.4, 14.8) に有意に低下 (p < 0.01) したが、WHO あるいは日本高血圧学会が推奨する一日食塩摂取量 6 g 未満となった症例は皆無であった。

3. 2. 1 減塩の効果

減塩により受診時血圧は、eNSS 群の SBP は 146 mmHg (140, 160) から 144 mmHg (136, 160) に、DBP は 92 mmHg (84, 102) から 92 mmHg (80, 100) に低下した (p < 0.05)。eSS 群の SBP は、147 mmHg (138, 158) から 144

mmHg (136, 160) に、DBP は、91 mmHg (80, 104) から 90 mmHg (76, 100) に有意に低下した (p < 0.01)。しかし、今回の減塩指導によって、受診時血圧が若年者および中年者の降圧目標である 130/85 mmHg を達成できた症例はなかった。ついで、両群に対して少量のサイアザイド系利尿剤である indapamide 1 mg/day を投与した。(Table 2, 3)

3. 2. 2 サイアザイド系利尿剤の効果

Indapamide の投与により受診時血圧は、ベースラインの血圧と比較し、eNSS 群の SBP は 138 mmHg (128, 150) に、DBP は 90 mmHg (75, 102) と有意に低下した (p < 0.01)。eSS 群の SBP も eNSS と同様に、ベースラインの血圧と比較し 132 (122, 146) に、DBP は、86 (76, 94) に有意に低下した (p < 0.01)。(Table 2, 3)

3. 2. 3 eNSS 群と eSS 群における減塩指導、Indapamide (1 mg/day) による SBP および DBP の変化

eNSS 群および eSS 群の両群において減塩およびサイアザイド系利尿剤の投与で降圧は認められたがその程度について検討した。減塩指導により推定一日食塩摂取量は eNSS 群で 2.1 g/day (-1.8, 6.8)、eSS 群で 1.4 g/day (-1.1, 8.2) 低下したが eNSS 群でより多くの減塩がなされていたにもかかわらず、収縮期血圧は eNSS 群で 0 mmHg (-14, 16)、eSS 群で 6 mmHg (-4, 25) と有意に eSS 群で大きく低下した (p < 0.01)、しかし、拡張期血圧は eNSS 群で 0 mmHg (-8, 16)、eSS 群で 2 mmHg (-18, 18) と有意な変化を認めなかった。Indapamide の投与により収縮期血圧は

Table 1. Baseline Characteristics of Participants

	N(%) or Median (min, Max)		P-value
	Estimate NSS (n = 111)	Estimate SS (n = 46)	
Age (years)	54 (33, 64)	58 (40, 65)	NS
Sex (Male)	31 (27.9)	13 (28.3)	NS
BMI (kg/m ²)	23.4 (18.4, 28.8)	23.0 (18.4, 32.0)	NS
SBP (mmHg)	146 (140, 160)	147 (138, 158)	NS
DBP (mmHg)	92 (80, 100)	91 (80, 104)	NS
Estimated salt intake (g/day)	12.2 (8.7, 16.8)	12.6 (8.2, 16.8)	NS
Estimated GFR (mL/min/1.73m ²)	74.3 (60.3, 127.6)	74.3 (60.1, 125.1)	NS
Salsave(mg/cm ²)	0.6 (0.6, 1.4)	0.6 (0.6, 1.4)	NS

eNSS 群で 6 mmHg (-10, 30)、eSS 群で 16 mmHg (0, 27) と有意差をもって eSS 群で大きく低下した ($p < 0.01$)、さらに、拡張期血圧も eNSS 群で 4 mmHg (-10, 17)、eSS 群で

6 mmHg (-14, 20) と軽度低下した ($p < 0.05$)。有意な変化を認めなかった (Table 4)。

Table 2. Effect of salt reduction or Indapamide on Blood Pressure in eNSS

Estimate NSS (n = 111)		Median (min, Max)	P-value
Estimated salt intake (g/day)	Baseline	12.2 (8.7, 16.8)	
	Post Intervention	9.8 (7.0, 14.6)	**
SBP (mmHg)	Baseline	146 (140, 160)	
	Salt reduction	144 (136, 160)	*
	Indapamide	138 (128, 150)	**
DBP (mmHg)	Baseline	92 (84, 102)	
	Salt reduction	92 (80, 100)	*
	Indapamide	90 (75, 102)	*

Paired comparison (Wilcoxon sign rank test) compared to baseline. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ vs Baseline.

Table 3. Effect of salt reduction or Indapamide on Blood Pressure in eSS

Estimate SS (n = 46)		Median (min, Max)	P-value
Estimated salt intake (g/day)	Baseline	12.6 (8.2, 16.8)	
	Post Intervention	10.5 (6.4, 14.8)	**
SBP (mmHg)	Baseline	147 (138, 158)	
	Salt reduction	140 (128, 158)	*
	Indapamide	132 (122, 146)	**
DBP (mmHg)	Baseline	91 (80, 104)	
	Salt reduction	90 (76, 100)	**
	Indapamide	86 (76, 94)	**

Paired comparison (Wilcoxon sign rank test) compared to baseline. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ vs Baseline.

Table 4. Change of Δ SBP, Δ DBP and Δ salt-intake after post intervention or treatment of Indapamide

		Estimate NSS (n = 111)	Estimate SS (n = 46)	P-value
Δ SBP (mmHg)	Baseline-salt reduction	0 (-14, 16)	6 (-4, 25)	**
	Baseline-Indapamide	6 (-10, 30)	16 (0, 27)	**
Δ DBP (mmHg)	Baseline-salt reduction	0 (-8, 16)	2 (-18, 18)	
	Baseline-Indapamide	4 (-10, 17)	6 (-14, 20)	*
Δ Estimated salt-intake (g/day)	Baseline-Post intervention	2.1 (-1.8, 6.8)	1.4 (-1.1, 8.2)	*

4. 考 察

食塩摂取量が多くなると血圧が高くなる。INTERSALT 研究では、24 時間蓄尿による食塩摂取量の多い集団では血圧が高く、また、個人の血圧と個人の食塩摂取量にも正の関連があった¹⁴⁾。現在の本邦の食塩摂取量は、24 時間蓄尿からの成績からは、一日 12 g 程度となっている¹⁴⁾・¹⁶⁾しかし、「健康日本 21」の食塩摂取量の目標値は、一日あたり 10 g 未満であり、ここ 10 年以上は蓄尿成績から判断すると大きな低下は見られず、その目標値には未だ達していない。本態性高血圧症の中でも特に食塩感受性高血圧は、高率に微量アルブミン尿、インスリン抵抗性の亢進を合併しさらに、24 時間血圧測定では夜間降圧を認めない non-dipper 型が多く、心血管危険因子を伴いやすい高血圧症であるための確に診断し治療することが重要であると考えられる。しかし、食塩感受性の簡便な診断方法はないのが現状である。したがって、食塩感受性のマーカーを確定し、早期に生活習慣に介入することは高血圧の発症予防・治療の点から重要であると考えられる。今回の助成研究では、GRK4 の SNP により食塩感受性高血圧が発症しやすいと考えられる eSS 群および eNSS 群に分類して減塩およびサイアザイド系利尿剤の効果を検討した。今回の臨床研究では、食塩の食塩味覚閾値と一日食塩摂取量の関連は見出せなかった、高齢者では味覚機能が低下すると報告されており、その原因のひとつとして唾液分泌量の減少が指摘されている¹⁷⁾。しかし今回は、65 歳以下の中年を対象としたためか、食塩味覚閾値と一日食塩摂取量との間にはなんら関連はなかった。しかし、慢性透析患者では、唾液分泌量の低下と関係なく食塩の味覚閾値が低下していることも報告されている。国民栄養調査からの国民一人あたりの食塩摂取量は約 11.5 g 程度であり、日本の現在の食塩摂取量は一日 11~12 g 程度であると考えられる。今回の対象の食塩摂取量は平均で 12.5 g 前後であり一般的な日本人よりも多少多く食塩を摂取していた。外来での減塩指導によって対象の食塩摂取量は 2 - 3 g 低下したが、WHO および日本高血圧学会が推奨する一日食塩摂取量 6 g 未満には程遠い結果であった。しかし、「健康日本 21」の食塩摂取量の目標値は、1 日あたり 10 g 未満でありおおむね可能な数値と考えられた。

今回の検討で GRK4 遺伝子多型により選択した eSS で

は、減塩およびサイアザイド系利尿剤の効果が eNSS よりも強く現れた。しかし、降圧目標まで血圧をコントロールできた対象は eSS 群で 25%、eNSS 群で 5% と低率であった。減塩指導は、各対象で 2 - 3 回行ったにもかかわらず、目標である一日食塩摂取量 6 g 未満にならなかったことは、外来での指導の困難さを示すものと思われる。

サイアザイド系利尿剤の使用は副作用の観点から少量を使用した。降圧のためにはさらに他剤の併用が必須と考えられた。GRK4 の SNP は、高血圧日本人患者で食塩非感受性群よりも食塩感受性群において頻度が高く、GRK4 の SNP が 3 個以上ある食塩感受性高血圧では減塩およびサイアザイド系利尿剤が食塩非感受性高血圧よりも効果があることが明らかとなった。この食塩感受性群の特徴は、食塩感受性高血圧患者が D₁ 受容体を介する腎ナトリウム輸送とナトリウム再吸収が障害されていることと関連している^{18,19)} 可能性も予想される。

5. 今後の課題

降圧薬の進歩にもかかわらず、血圧コントロールは頭打ちとなり、さらに生活習慣の欧米化とともに心血管合併症、糖尿病が増加している。また、食塩感受性高血圧は、脳心血管危険因子を伴いやすい高血圧である。高血圧とナトリウム代謝については関連が深い。どのような機序にて高血圧が発症するのはいまだ不明である。ドパミンは腎からのナトリウム排泄に関与する有力な液性調節因子であり、高血圧の成因に密接な関係を有する可能性がある。現在の降圧薬選択は、その降圧効果の面においては未だに経験的に判断されている、一方で、多数の大規模臨床試験では、十分な降圧を得ることが最も重要であることが示されており、効率的な降圧のためには、降圧薬の効果が事前に予測されることの意義は大きいと考えられる。日常診療において、食塩感受性高血圧患者に対し、利尿剤投与が行われていないために降圧を困難にしている例が多数存在することも問題と考えられる。同時に、食塩非感受性であっても厳しい減塩指導が行われることで、服薬等、治療に対するコンプライアンスを低下させている例も少なからず存在する。また、費用対効果の面から、食塩感受性群を的確に診断し、薬価の安い利尿剤で治療することは、昨今の医療財政問題解決の一手段として重要であると考えられる。しかし、食塩感受性高血圧を推定し、減

塩および少量のサイアザイド系利尿薬を投与し、降圧効果はあるものの、昨今の降圧目標値は徐々に低下しているため、より降圧効果を出すためには生活習慣の複合的な修正が必要と考えられる。現在、日本人では4割くらいの食塩感受性高血圧がいるものと考えられているが、現実にはどの患者にどの程度の減塩が必要かどうかは不明である。一概に6g未満の減塩をすべての高血圧患者に強いることは不可能であり、最終的には体重・年齢・合併症等を考え合わせて減塩を指導することになるが必要となると思われ、今後の研究課題と考えられる。

文献

1. Robin A. Felder, Hironobu Sanada, Pedro A. Jose, *et al.*: G protein-coupled receptor kinase 4 gene variants in human essential hypertension. PNAS 99: 3872-3877, 2002.
2. Sanada H., Jose PA., Hazen-Martin D., Tu PY., Xu J., Bruns DE., Phipps J., Carey RM., Felder RA.: Dopamine-1 receptor coupling defect in renal proximal tubule cells in hypertension. Hypertension, 33(4): 319-322, 1999.
3. Bengra C, Mifflin TE, Khripin Y, Manunta P, Williams SM, Jose PA, *et al.* Genotyping essential hypertension single-nucleotide polymorphisms by a homogenous PCR method with universal energy transfer primers. Clin Chem 2002;48(12):2131-2140.
4. Williams SM, Addy JA, Phillips JAIII, Dai M, Kpodonu J, Afful J, *et al.* Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. Hypertension 2000;36(1):2-6.
5. Hata A, Namikawa C, Sasaki M, Sato K, Nakamura T, Tamura K, *et al.* Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. J Clin Invest 1994; 93(3):1285-7.
6. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomic considerations. Pharmacogenomics 2002;3:65-73.
7. Srikumar N, Brown NJ, Hopkins PN, Jeunemaitre X, Hunt SC, Vaughan DE, *et al.* PAI-1 in human hypertension: relation to hypertensive groups. Am J Hypertens 2002;15(8):683-90.
8. Poch E, Gonzalez D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de la Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. Hypertension 2001;38(5):1204-9.
9. Tiet L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, *et al.* Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin 1-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. Am J Hum Genet 51:197-205, 1992.
10. Sugimoto K, Hozawa A, Katsuya T, Matsubara M, Ohkubo T, Tsuji I, *et al.* Alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study. J Hypertens 2002;20(9):1779-84.
11. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X, Hunt SC, Hopkins PN, Hollenberg NH, *et al.* Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an alpha-adducin polymorphism. Hypertension 2002;39(2): 191-6.
12. Barlassina C, Schork NJ, Manunta P, Citterio L, Sciarrone M, Lanella G, *et al.* Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. Kidney Int 2000;57(3): 1083-90.
13. T Kawasaki, K Itoh, K Uezono, H Sasaki. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. Clin Exper Pharmacol Physiol 1993;(20):7-14.
14. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 1988;297:319-28.
15. Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, *et al.* Trends in blood pressure and urinary sodium and potassium excretion in Japan: reinvestigation in the 8th year after the Intersalt Study. J Hum Hypertens 1999;13:735-41.
16. Stamler J, Elliot P, Chan Q; INTERMAP Research Group. INTERMAP Appendix tables. J Hum Hypertens

- 2003; 17:665-775.
17. Ben-Aryeh H, Miron D, Szarzel R, Gutman D. Whole saliva secretion rates in old and young healthy subjects. *J. Dent Res* 1984;63:1147-48.
18. Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:87-92.
19. O'Connell DP, Ragsdale NV, Boyd DG, Felder RA, Carey RM. Differential human renal tubular responses to dopamine type 1 receptor stimulation are determined by blood pressure status. *Hypertension* 1997;29:115-22.

No. 0835

The Effects of Dietary Sodium Reduction and Diuretics on Salt-Sensitive
Hypertensive Patients
- A Possibility of Individualized Therapy based on G-Protein Coupled Receptor
Kinase 4 Gene Polymorphisms -

Hironobu Sanada¹⁾, Junichi Yatabe¹⁾, Midori Sasaki²⁾, Tsuyoshi Watanabe³⁾

¹⁾ Division of Health Science Research, Fukushima Welfare Federation of Agricultural cooperatives

²⁾ Department of Pharmacology, Fukushima Medical University School of Medicine

³⁾ Department of Internal Medicine III, Fukushima Medical University School of Medicine

Summary

We have reported that GRK4 gene variants, R65L, A142V, and A486V, are associated with salt-sensitive hypertension in a Japanese population. In this report we studied patients with untreated essential hypertension without diabetes mellitus or chronic kidney disease.

The current study was designed to test the association between salt-sensitive hypertension [SS n = 46, 147 mmHg (138, 158), Age 58 years (40, 64), usual salt intake 12.6 g/day (8.2, 16.8)] and non-salt-sensitive hypertension [NSS n = 111, 146 mmHg (140, 160), Age 54 years (43, 64), usual salt intake 12.2 g/day (8.7, 16.8)] [median (min, max)] and response to dietary sodium restriction and diuretic treatment with indapamide (1 mg/day). Subjects with SS expressed 3 or more GRK4 gene variants. After 3 months of modest dietary sodium reduction, the median (min, max) systolic and diastolic blood pressure of subjects with SS was 140 mmHg (128, 158) [salt intake: 10.5 g/day (7.2, 14.8)], while the median (min, max) blood pressure of subjects with NSS was 144 mmHg (136, 160) [salt intake: 9.8 g/day (7.0, 14.6)] ($P < 0.001$, SS vs NSS, ANOVA, Holm-Sidak test). After 3 months of indapamide therapy, the median blood pressure of subjects with SS was 132 mmHg (122, 146), while the median blood pressure of subjects with NSS was 138 mmHg (128, 150) ($P < 0.001$, SS vs NSS, ANOVA, Holm-Sidak test).

We conclude that the determination of GRK4 gene variants may be important in predicting the response to modest dietary sodium reduction and diuretic therapy for hypertension.