

食生活習慣と遺伝子多型から、塩分非感受性高血圧の原因を探る —「佐久コホート」に於ける疫学研究

山田 晃一¹, 宮地 元彦¹, 森田 明美², 饗場 直美³, 渡邊 昌⁴

¹ 研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所, ² 甲子園大学栄養学部,

³ 神奈川工科大学応用バイオ科学部, ⁴ 生命科学振興財団

概要

研究目的 塩分を摂りすぎると高血圧になる事は、数多くの研究や統計から指摘されている。しかし、この塩分摂取による血圧上昇の程度(塩分感受性)には個人差がある。この塩分感受性が生じる原因として、遺伝、年齢、性、肥満度、腎臓病の有無、糖尿病の合併、ストレス、(食)生活習慣などが挙げられているが、詳細は不明である。本課題では中高年肥満者男女を対象として疫学調査を行い、塩分感受性が生じる要因を再検証した。

研究方法 佐久総合病院において人間ドック検診をうけた受診者の中から、BMI 値 28.3 以上の介入研究参加者約 240 名を募り、対象とした。彼らの介入研究開始時のデータから、身体測定や血液検査等の結果や、食事、各栄養素、栄養成分の摂取量は自記式食事歴法質問表から、坂田式食行動アンケートから食行動の傾向を算出し、高血圧関連遺伝子の多型は PCR-RFLP 法により genotyping を行い、SPSS を用いて相関を検出した。

研究結果 食品中のミネラル、Na、K、Ca、Mg の摂取量と血圧の相関を男女とも検出できなかった。

1. 腎臓尿細管での塩分再吸収に関与する遺伝子多型、AGT@Thr235Met や、世界的な GWAS 研究によって、東アジア人で高血圧との相関が示唆された 8 多型について、高血圧、及びその他の生活習慣病指標との関連は男女とも、殆ど検出されなかった。
2. 女性について、年齢と拡張期血圧の間で負の相関、BMI と収縮期血圧、拡張期血圧の間で正の相関が見られ、男性では、アルコール摂取量と収縮期血圧、拡張期血圧の間で正の相関傾向が見られた。男性で、運動量(歩数)と収縮期血圧の間で負の相関傾向が見られたが、女性では全く有意でない。
3. 対象者を、塩分摂取量の増加に伴い血圧が高くなっている群(グループ I)と、平均的な塩分摂取量ながら有意に高血圧である群(グループ II)に分け、両グループの相違を分析した。グループ II の肥満女性は BMI が有意に高かった。一方男性は、むしろグループ I の方が、摂取エネルギー、蛋白質、脂質などの摂取量が有意に多い。
4. 肥満しやすい食習慣をしているかを尋ねる坂田式食行動アンケートでは、むしろグループ I(塩分感受性群)の肥満男性の方が数多くの質問への賛同度が有意に高いが、実際の BMI は同程度なので、更に検討が必要である。

結論 食事中の塩分摂取量と血圧には相関が無く、インターソルト研究の結論は追試し得なかった。本研究から、降圧処方として、女性は(肥満していたら)減量、男性では節酒と運動が示唆された。

1. 目的

塩分を摂りすぎると高血圧になる事は、数多くの研究や統計から指摘されている。しかし、この塩分摂取による血

圧上昇の程度(塩分感受性)には個人差がある—特に多量の塩分を摂取していないのに高血圧であり、減塩や利尿薬投与によっても血圧が下がらない人(塩分非感受性

高血圧)の方がむしろ多く存在するという。この塩分感受性が生じる原因として、遺伝、年齢、性、肥満度、腎臓病の有無、糖尿病の合併、ストレス、(食)生活習慣などが挙げられているが、詳細は不明である。本課題では中高年肥満者男女を対象として疫学調査を行い、①塩分感受性が生じる要因は何か、②一次予防として塩分非感受性の人が降圧するにはどうすればよいか(降圧処方)を検討する。

当研究所で進められている「佐久肥満克服プログラム」はBMIが28.3以上の中高年肥満者235人に対し、個別の食生活改善指導、運動指導を行って減量してもらう研究プロジェクト^{1,2)}で、参加者毎に指導内容の詳細と介入効果を示す臨床データの記録がある。我々は各人の遺伝子多型を解析中であるが、さらに解析を行って、多型毎に記録を整理し、生活習慣病にならないための、遺伝子多型ごとの食生活マニュアル、運動マニュアルを処方するのが目標である。時間的に可能であれば、「佐久健康長寿プログラム」のBMIが25~28位の肥満予備軍の参加者に対し、これらの処方を提供し、将来的に肥満治療及び予防効果を確認したいと考えている。

2. 方法

2.1 コホートの設定と介入指導(佐久肥満克服プログラム、SCOP)4,5)

佐久総合病院において人間ドック検診をうけた受診者の中から、BMI値28.3以上の介入研究参加者約240名を募り、対象とした。減量のための栄養指導、運動指導としては、1年間(開始時、1, 3, 6, 9, 12か月後に成果判定)の継続的な個人指導を行った(A群)。運動指導:3次元加速度計を手渡して、現状より一律に1,000歩多く歩く目標で。食事指導:栄養士との個人面談で、下記のDHQと食行動アンケートから各肥満者の問題は何かを話し合い、「ゆっくり嚼んで食べよう」「間食をやめよう」「野菜をもっと多く食べよう」などの目標を決め、毎日、体重や食事記録の日記を各自付けて、セルフモニタリングする。カロリー制限を目標に掲げることはしない。これに対し、B群は開始時に身体測定、生化学的検査等はするものの、1年間何も情報提供しない。

2.2 データベースの作成

介入研究参加者の、介入研究開始時、及び開始1~3

年後のデータから、身体測定や血液検査等の結果(身体測定値、CTで測定した腹腔内脂肪面積、糖負荷試験結果、血液生化学検査結果、尿検査結果、アディポネクチン等測定値、エネルギー代謝測定値や運動量、食事量等調査結果等)を得て、データベースを作成した。

2.3 遺伝子多型解析

全血からのDNA精製はキアゲン社のQIAamp DNA blood kitを用いて行った。これらのDNAをサンプルとして、高血圧関連遺伝子の多型を解析した。検出の方法はPCR-RFLP法を用い、DNA bandの検出は、島津製作所MultiNAにより、マイクロチップ電気泳動法にて行っている^{3,4)}。現在迄に35遺伝子70多型の解析が終了している⁵⁾。

2.4 データ・マネジメント

解析は、SPSSデータベースを作成して、遺伝子型と、介入開始時のデータ、及び開始1~3年後の差(つまり減量効果)との、相関を解析する。食事、各栄養素、栄養成分の摂取量は自記式食事歴法質問表(Diet History Questionnaire, DHQ)⁶⁾から、食行動の傾向は坂田式食行動アンケート⁷⁾のデータを得、SPSSを用いて相関を検出した。

DHQは、日本人成人を対象とし、過去1ヶ月間の食習慣を定量的に調べるための質問表として佐々木らによって考案されたもので、食物摂取頻度法質問を中心に、食行動に関する質問も含めた400個以上の質問から構成され、149種の食品および30種以上の栄養素についての推定摂取量を概算することができる⁶⁾。

坂田式食行動アンケートは、日本人成人を対象とし、食行動や肥満に対する認識のずれを把握するための質問表として坂田らによって考案された。解答内容を男女別に得点化し、ダイアグラムに図化して食行動の内容を客観的に評価ができる⁷⁾。

我々はこのアンケートの大まかな傾向を把握するために、因子分析を行ってカテゴリー分けを新たに試みたが、特に女性の場合において、関連性があると思われぬ質問項目が同じカテゴリーに入ってしまうため、オリジナルのカテゴリー分類を踏襲している(Table 5)。

2.5 対象者の人権と利益保護への配慮

「佐久健康長寿プログラム」、「佐久肥満克服プログラム」、両プロジェクト共に、国立健康・栄養研究所の倫理委

員会および佐久総合病院倫理委員会の審査を受け、既に承認済みであり、また「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行っている。

3. 研究結果

3.1 高血圧関連多型の解析

「佐久肥満克服プログラム(SCOP)」に於いて、アンジオテンシノーゲン多型(AGT@Thr235Met, rs699)、及び、E hret. GB. ら⁸⁾によって、東アジア人で高血圧との相関が示唆された8多型(ATP2B1@rs17249754, FL@rs633185, JAG1@rs1327235, CYP17A1@rs11191548, CYP1A1@rs1378942, NPR3@rs1173771, FGF5@rs1458038, PLEK

HA@rs381815)を解析した。MTHFR-NPPB@rs17367504、MOV10@rs2932538 等については東アジア人で高血圧との関連が有意でないため、GNAS-EDN3@rs6015450 は東アジア人で高血圧とのデータがない(not available)ため、FURIN-FES@rs2521501 は日本人の頻度が小さい(MAF=0.06)ため、解析を控えた。

3.2 血圧に相関する諸因子の解析

最初に、多型以外の諸指標と血圧との関連を回帰分析により検出した(**Table 1**)。インターソルト・スタディ^{9, 10)}は男女分けしていないが、SCOPに於いては(研究開始時のデータを使用)、肥満女性について、年齢と拡張期血圧の間で負の相関($r=-0.280$, $p=0.002$)、肥満度(BMI)と収縮期血圧、拡張期血圧の間で正の相関(それぞれ $r=$

Table1: Correlation of various parameters with blood pressure.

	All men (n=115)				All women (n=116)			
	Correlation with SBP		Correlation with DBP		Correlation with SBP		Correlation with DBP	
	Pearson correlation coefficient	p-value	Pearson correlation coefficient	p-value	Pearson correlation coefficient	p-value	Pearson correlation coefficient	p-value
Age (years)	0.059	0.538	0.058	0.540	-0.021	0.823	-0.280	0.002
BMI (kg/m ²)	0.155	0.100	0.072	0.448	0.195	0.036	0.261	0.005
< Plasma biochemical parameters >								
C-reactive protein (mg/dL)	0.125	0.187	0.017	0.859	0.058	0.534	0.054	0.562
Creatinin (mg/dL)	-0.084	0.375	-0.043	0.654	-0.068	0.468	-0.037	0.691
Creatinine clearance	0.115	0.224	0.075	0.427	0.157	0.092*	0.229	0.013
Urea Nitrogen-BUN (mg/dL)	-0.169	0.073*	-0.081	0.393	-0.087	0.352	-0.161	0.085*
Bun/Creatinin ratio	-0.125	0.186	-0.075	0.432	-0.019	0.843	-0.097	0.300
Uric Acid (mg/dL)	0.058	0.540	0.101	0.288	0.200	0.031	0.131	0.163
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.077	0.416	0.015	0.878	0.088	0.349	0.071	0.450
Sodium (mEq/L)	0.017	0.860	-0.048	0.612	-0.138	0.139	-0.173	0.064*
Potassium (mEq/L)	-0.043	0.650	-0.036	0.709	0.099	0.291	-0.027	0.777
Chlorine (mEq/L)	-0.011	0.908	-0.051	0.588	-0.142	0.129	-0.086	0.361
Calcium (mg/dL)	-0.077	0.417	-0.105	0.268	0.055	0.560	-0.021	0.823
Phosphorus (mg/dL)	-0.069	0.466	-0.075	0.432	-0.064	0.497	-0.170	0.069*
< Physical activity >								
Number of steps	-0.169	0.079*	-0.127	0.189	-0.032	0.732	-0.071	0.450
< DHQ >								
Total food intake (g/day)	0.077	0.418	-0.016	0.869	-0.030	0.748	0.004	0.968
Energy (kcal /day)	0.062	0.514	-0.060	0.527	-0.027	0.775	-0.021	0.821
Protein (g/day)	0.025	0.793	-0.127	0.181	-0.047	0.617	-0.044	0.639
Fat (g/day)	0.042	0.658	-0.069	0.468	-0.068	0.471	-0.013	0.889
Carbohydrate (g/day)	-0.037	0.700	-0.162	0.087*	0.006	0.952	-0.013	0.892
Total fatty Acid (g/day)	0.048	0.617	-0.067	0.482	-0.078	0.405	-0.017	0.857
Saturated fatty acid (g/day)	0.083	0.380	-0.057	0.548	-0.091	0.331	-0.045	0.635
Monounsaturated fatty acid (g/day)	0.025	0.797	-0.072	0.448	-0.076	0.416	-0.009	0.922
Polyunsaturated fatty (g/day)	0.035	0.715	-0.059	0.532	-0.065	0.491	-0.003	0.977
n-3 fatty acid (g/day)	0.045	0.638	-0.045	0.636	-0.090	0.335	-0.060	0.519
n-6 fatty acid (g/day)	0.035	0.713	-0.062	0.512	-0.053	0.573	0.016	0.864
Total cholesterol (mg/day)	0.070	0.462	-0.068	0.477	-0.041	0.661	0.004	0.967
Alcoholic beverage (g/day)	0.158	0.096*	0.182	0.053*	0.055	0.560	-0.091	0.331
Sodium (mg/day)	0.040	0.671	-0.044	0.643	0.010	0.915	0.028	0.763
Potassium (mg/day)	0.082	0.387	-0.033	0.731	-0.066	0.481	-0.067	0.477
Calcium (mg/day)	0.136	0.150	0.018	0.850	-0.112	0.229	-0.073	0.436
Magnesium (mg/day)	0.075	0.431	-0.052	0.581	-0.056	0.553	-0.051	0.583

p < 0.05 (in bold), p < 0.1*.

0.195, $p=0.036$; $r=0.261$, $p=0.005$)が見られたが、肥満男性では無かった。血中の Na、K と血圧の相関は男性では検出されなかったが、女性では血中 Na と拡張期血圧の間で負の相関傾向($r=-0.173$, $p=0.064$)が見られた。腎機能に関する所見と血圧の相関は散見され、女性では尿酸と収縮期血圧の間で正の相関($r=0.200$, $p=0.031$)、クレアチンクリアランスと拡張期血圧の間で正の相関($r=0.229$, $p=0.013$)などが見られた。

運動量(歩数)と血圧の相関については、男性で、歩数と収縮期血圧の間で負の相関傾向($r=-0.169$, $p=0.079$)が見られたが、女性では有意でなかった。

DHQ に基づいて算出された食品群、栄養成分の摂取量と血圧の相関については(Table 1)、肥満男性について、アルコール摂取量と収縮期血圧、拡張期血圧の間で正の相関傾向(それぞれ $r=0.158$, $p=0.096$; $r=0.182$, $p=0.053$)が見られた。DHQ に基づいて算出された食品中の Na、K、Ca、Mg の摂取量と血圧の相関については、男女とも相関を検出できなかった。

次に、9 多型と血圧、その他の生活習慣病指標との関連を男女別に ANOVA 検定により検出した(Table 2 A, b)。収縮期血圧、拡張期血圧と相関を示唆する多型は殆ど無かった。肥満女性の、特に CYP1A1@rs1378942 に於いて、拡張期血圧や、尿素窒素(BUN)、BUN/クレアチニン比、CRP など腎機能所見との相関が散見されたが、これは少数型ホモ(A/A)が少な過ぎる。

3.3 塩分感受性群、非感受性群のグループ分けと、遺伝子多型との関係

同じく「佐久肥満克服コホート」で、研究開始時の塩分摂取量と収縮期血圧の関係を相関解析したところ、2層性の散布図になった(Figure 1)。塩分摂取量の増加に伴い血圧が高くなっている群(グループ I)と、平均的な塩分摂取量ながら有意に高血圧になっている群(グループ II)である。私達は、9 多型と食事摂取量データ、臨床データ、血液生化学的データ等との相関解析(χ^2 乗検定、及び t 検定)を行って、グループ I と II の相違を明らかにすることを試みた。

グループ I と II の相違については、グループ II の肥満男性に於いて、血中総コレステロールが高い傾向(グループ I, 200.67 ± 21.93 ; II, 209.11 ± 33.07 , $p=0.087$)にあるが、CT でスキャンした「総脂肪面積」、「皮下脂肪面積」の平

均値はむしろグループ I の方が高い。また、グループ II の肥満女性に於いて、BMI が有意に高い(グループ I, 30.31 ± 2.87 ; II, 31.54 ± 3.08 , $p=0.032$) (Table 3)。

グループ I と II に於ける 9 多型の偏りがないか、 χ^2 乗検定を行ったが、有意なものは無かった(Table 4)。

3.4 塩分感受性群に於ける食生活習慣の特徴

グループ I と II の食事摂取量については(Table 3)、女性では摂取量があまり変わらないのに対して、男性では、摂取エネルギー、蛋白質、脂質など数多くの項目でグループ I の摂取量が有意に多かった。摂取エネルギー(グループ I, 2845 ± 875 kcal; II, 2581 ± 677 kcal, $p=0.078$)、蛋白質(グループ I, 103.3 ± 33.6 g; II, 88.8 ± 24.1 g, $p=0.009$)、脂質(グループ I, 84.06 ± 37.68 g; II, 67.85 ± 25.66 g, $p=0.008$)。

坂田式食行動アンケートでは、むしろ血圧の低いグループ I (塩分感受性群)の肥満男性の方が以下の質問に対して、スコア(賛同度)が有意に高かった(Table 5)。Q10「お腹一杯食べないと満腹感を感じない」(グループ I, 2.84 ± 1.014 ; グループ II, 2.14 ± 1.069 , $p=0.001$)、Q15「濃い味好み」(グループ I, 2.67 ± 1.107 ; グループ II, 2.25 ± 1.049 , $p=0.042$)、Q20「甘いものに目がない」(グループ I, 2.23 ± 1.086 ; グループ II, 1.73 ± 0.963 , $p=0.012$)、Q36「料理を作る時は多めに作らないと気が済まない」(グループ I, 2.38 ± 1.054 ; グループ II, 1.96 ± 0.981 , $p=0.036$)。その他、Q8、Q12、Q17、Q24、Q27、Q31、Q34、Q47 についても、グループ I の肥満男性のスコアが、II のそれより高い傾向があった。

グループ I の肥満男性に於いて有意だったこれらの質問は多岐に亘っているが、カテゴリー分けを行うと、C1「食事内容」(グループ I, 18.05 ± 4.397 ; グループ II, 16.18 ± 4.710 , $p=0.031$)のみが有意であった(Table 5)。グループ I と II の肥満男性の BMI は同程度(Table 3)なので、「濃い味好み(Q15)」で「脂っこいものが好き(Q17)」というグループ I の肥満男性の食事内容が、グループ II の肥満男性より低血圧であることと矛盾している様にも思えるが、どう影響しているか不明である。

また一説に、「夜更かしする夜型人間は低血圧」というのがあるが、Q2「朝が弱い夜型人間」に対する賛同度はグループ I と II で有意差が無かった。

Table 2b : Hypertensive SNPs and plasma biochemical parameters. (Women)

All women (n=118)			ATP2B1(rs1749754)			HLG6(rs33188)			JAG6(rs132735)			CYP17A1(rs1191548)			CYP17A1(rs137842)			NPR3(rs113771)			PLEKHG6(rs1818)			AGT(rs23586)					
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n		
BMI (kg/m ²)	31.1 ± 3.1	G/G	49	30.82 ± 2.91	G/G	21	30.48 ± 3.01	G/G	80	30.88 ± 3.03	G/G	40	30.72 ± 3.11	C/C	58	31.48 ± 3.26	C/C	79	31.25 ± 3.26	TheThr	69	30.90 ± 3.22	TheThr	47	31.24 ± 2.82	TheThr	69	30.90 ± 3.22	
		A/A	51	31.16 ± 3.17	T/T	49	31.69 ± 3.44	C/A	34	31.51 ± 3.43	G/A	62	30.97 ± 3.20	C/C	51	30.44 ± 2.46	C/C	39	30.64 ± 2.46	TheMet	47	31.24 ± 2.82	TheMet	47	31.24 ± 2.82	TheMet	47	31.24 ± 2.82	
		p-value																											
Body Fat percentage (%)	40.7 ± 5.4	G/G	40.91 ± 4.48	G/G	40.32 ± 4.58	T/T	40.56 ± 4.97	C/C	40.55 ± 5.34	G/G	40.55 ± 5.34	G/G	40.54 ± 5.24	C/C	41.34 ± 5.84	C/C	39.60 ± 4.63	C/C	41.34 ± 5.84	TheThr	39.09 ± 4.64	TheThr	41.88 ± 5.86	TheThr	41.88 ± 5.86	TheThr	41.88 ± 5.86	TheThr	41.88 ± 5.86
		A/A	39.76 ± 6.77	A/A	41.77 ± 5.79	C/C	39.98 ± 3.78	A/A	43.60 ± 4.51	A/A	43.60 ± 4.51	A/A	42.79 ± 6.39	A/A	40.93 ± 5.47	A/A	39.22 ± 4.20	A/A	40.93 ± 5.47	TheMet	46.25 ± 16.76	TheMet	46.25 ± 16.76	TheMet	46.25 ± 16.76	TheMet	46.25 ± 16.76	TheMet	46.25 ± 16.76
		p-value																											
Lipatin (ng/mL)	21.57 ± 11.11	G/G	21.65 ± 12.29	G/G	21.62 ± 9.90	T/T	21.38 ± 12.63	C/C	20.56 ± 11.15	G/G	20.56 ± 11.15	G/G	20.14 ± 10.77	C/C	24.66 ± 12.28	C/C	19.71 ± 11.63	C/C	21.71 ± 11.63	TheThr	20.88 ± 11.34	TheThr	20.88 ± 11.34	TheThr	20.88 ± 11.34	TheThr	20.88 ± 11.34	TheThr	20.88 ± 11.34
		A/A	20.81 ± 9.39	A/A	19.45 ± 10.45	T/T	21.26 ± 10.05	A/A	22.24 ± 10.55	A/A	22.24 ± 10.55	A/A	21.50 ± 15.57	C/C	18.00 ± 7.02	C/C	19.54 ± 8.95	C/C	21.71 ± 11.63	TheMet	21.60 ± 10.62	TheMet	21.60 ± 10.62	TheMet	21.60 ± 10.62	TheMet	21.60 ± 10.62	TheMet	21.60 ± 10.62
		p-value																											
C-reactive protein (mg/dL)	0.18 ± 0.18	G/G	0.18 ± 0.15	G/G	0.16 ± 0.15	T/T	0.18 ± 0.17	C/C	0.17 ± 0.15	G/G	0.17 ± 0.15	G/G	0.17 ± 0.17	C/C	0.19 ± 0.21	C/C	0.16 ± 0.15	C/C	0.17 ± 0.15	TheThr	0.17 ± 0.16	TheThr	0.17 ± 0.16	TheThr	0.17 ± 0.16	TheThr	0.17 ± 0.16	TheThr	0.17 ± 0.16
		A/A	0.22 ± 0.26	A/A	0.18 ± 0.18	T/T	0.18 ± 0.18	A/A	0.18 ± 0.16	A/A	0.18 ± 0.16	A/A	0.18 ± 0.16	A/A	0.23 ± 0.17	A/A	0.23 ± 0.17	A/A	0.21 ± 0.22	TheMet	0.21 ± 0.22	TheMet	0.21 ± 0.22	TheMet	0.21 ± 0.22	TheMet	0.21 ± 0.22	TheMet	0.21 ± 0.22
		p-value																											
Creatinine (mg/dL)	0.67 ± 0.13	G/G	0.65 ± 0.11	G/G	0.64 ± 0.10	T/T	0.66 ± 0.15	C/C	0.67 ± 0.10	G/G	0.67 ± 0.10	G/G	0.67 ± 0.14	C/C	0.68 ± 0.15	C/C	0.66 ± 0.14	C/C	0.67 ± 0.15	TheThr	0.67 ± 0.15	TheThr	0.67 ± 0.15	TheThr	0.67 ± 0.15	TheThr	0.67 ± 0.15	TheThr	0.67 ± 0.15
		A/A	0.69 ± 0.09	A/A	0.66 ± 0.13	T/T	0.67 ± 0.10	A/A	0.68 ± 0.09	A/A	0.68 ± 0.09	A/A	0.66 ± 0.10	A/A	0.68 ± 0.11	A/A	0.66 ± 0.10	A/A	0.68 ± 0.11	TheMet	0.67 ± 0.15	TheMet	0.67 ± 0.15	TheMet	0.67 ± 0.15	TheMet	0.67 ± 0.15	TheMet	0.67 ± 0.15
		p-value																											
Creatinine clearance (mL/min)	118.22 ± 29.02	G/G	116.29 ± 29.42	G/G	121.07 ± 32.02	T/T	119.54 ± 30.73	C/C	118.28 ± 29.38	G/G	118.28 ± 29.38	G/G	117.76 ± 27.84	C/C	115.28 ± 17.83	C/C	119.81 ± 31.78	C/C	121.07 ± 32.02	TheThr	117.48 ± 25.71	TheThr	117.48 ± 25.71	TheThr	117.48 ± 25.71	TheThr	117.48 ± 25.71	TheThr	117.48 ± 25.71
		A/A	108.37 ± 22.04	A/A	117.92 ± 25.91	T/T	117.12 ± 27.71	A/A	118.07 ± 29.96	A/A	118.07 ± 29.96	A/A	115.48 ± 25.71	A/A	119.83 ± 20.71	A/A	114.41 ± 3.30	A/A	117.92 ± 25.91	TheMet	144.9 ± 3.28	TheMet	144.9 ± 3.28	TheMet	144.9 ± 3.28	TheMet	144.9 ± 3.28	TheMet	144.9 ± 3.28
		p-value																											
Urea Nitrogen-BUN (mg/dL)	14.47 ± 4.13	G/G	14.37 ± 3.53	G/G	14.90 ± 4.16	T/T	15.04 ± 3.93	C/C	14.13 ± 3.58	G/G	14.13 ± 3.58	G/G	14.55 ± 3.95	C/C	14.53 ± 3.96	C/C	14.41 ± 3.30	C/C	14.47 ± 4.13	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15
		A/A	14.38 ± 3.86	A/A	14.08 ± 3.22	T/T	13.69 ± 2.84	A/A	14.37 ± 3.53	A/A	14.37 ± 3.53	A/A	14.31 ± 3.26	A/A	14.51 ± 3.17	A/A	14.40 ± 3.28	A/A	14.47 ± 4.13	TheMet	12.50 ± 3.54	TheMet	12.50 ± 3.54	TheMet	12.50 ± 3.54	TheMet	12.50 ± 3.54	TheMet	12.50 ± 3.54
		p-value																											
Bun/Creatinin ratio	22.23 ± 6.68	G/G	22.44 ± 5.96	G/G	24.12 ± 8.32	T/T	23.31 ± 6.05	C/C	23.2 ± 4.48	G/G	23.2 ± 4.48	G/G	22.365 ± 6.244	C/C	22.28 ± 5.78	C/C	22.20 ± 5.58	C/C	22.23 ± 6.68	TheThr	28.11 ± 6.55	TheThr	28.11 ± 6.55	TheThr	28.11 ± 6.55	TheThr	28.11 ± 6.55	TheThr	28.11 ± 6.55
		A/A	23.02 ± 7.24	A/A	22.24 ± 7.24	T/T	21.28 ± 7.45	A/A	21.71 ± 5.22	A/A	21.71 ± 5.22	A/A	21.800 ± 6.256	A/A	22.857 ± 7.471	A/A	22.70 ± 8.45	A/A	22.23 ± 6.68	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15	TheMet	17.45 ± 2.15
		p-value																											
Urea Acid (mg/dL)	5.31 ± 1.04	G/G	5.18 ± 1.02	G/G	4.96 ± 0.75	T/T	5.26 ± 1.03	C/C	5.29 ± 1.08	G/G	5.29 ± 1.08	G/G	5.24 ± 1.03	C/C	5.18 ± 1.05	C/C	5.31 ± 1.07	C/C	5.31 ± 1.04	TheMet	5.40 ± 1.02	TheMet	5.40 ± 1.02	TheMet	5.40 ± 1.02	TheMet	5.40 ± 1.02	TheMet	5.40 ± 1.02
		A/A	5.17 ± 0.99	A/A	5.40 ± 1.07	T/T	5.35 ± 0.98	A/A	5.37 ± 1.00	A/A	5.37 ± 1.00	A/A	5.15 ± 1.28	T/T	5.68 ± 0.89	T/T	5.62 ± 1.78	T/T	5.17 ± 0.99	TheMet	5.10 ± 0.28	TheMet	5.10 ± 0.28	TheMet	5.10 ± 0.28	TheMet	5.10 ± 0.28	TheMet	5.10 ± 0.28
		p-value																											
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	74.09 ± 14.81	G/G	73.18 ± 15.42	G/G	77.40 ± 15.63	T/T	75.69 ± 16.89	C/C	74.70 ± 16.57	G/G	74.70 ± 16.57	G/G	74.353 ± 15.325	C/C	72.557 ± 14.945	C/C	74.72 ± 15.53	C/C	73.18 ± 15.42	TheThr	75.31 ± 13.21	TheThr	75.31 ± 13.21	TheThr	75.31 ± 13.21	TheThr	75.31 ± 13.21	TheThr	75.31 ± 13.21
		A/A	68.82 ± 10.83	A/A	72.56 ± 17.40	T/T	72.20 ± 11.97	A/A	73.16 ± 10.65	A/A	73.16 ± 10.65	A/A	78.325 ± 18.042	T/T	74.589 ± 9.474	T/T	73.25 ± 12.75	T/T	74.09 ± 14.81	TheMet	75.10 ± 17.39	TheMet	75.10 ± 17.39	TheMet	75.10 ± 17.39	TheMet	75.10 ± 17.39	TheMet	75.10 ± 17.39
		p-value																											
Sodium (mEq/L)	142.73 ± 2.01	G/G	142.77 ± 1.93	G/G	142.48 ± 1.58	T/T	142.77 ± 1.58	C/C	142.63 ± 1.77	G/G	142.63 ± 1.77	G/G	142.85 ± 1.75	C/C	142.95 ± 1.81	C/C	142.68 ± 2.01	C/C	142.73 ± 2.01	TheThr	142.67 ± 2.06	TheThr	142.67 ± 2.06	TheThr	142.67 ± 2.06	TheThr	142.67 ± 2.06	TheThr	142.67 ± 2.06
		A/A	142.84 ± 1.79	A/A	142.69 ± 2.22	T/T	142.76 ± 2.38	A/A	142.74 ± 2.31	A/A	142.74 ± 2.31	A/A	142.77 ± 2.32	A/A	142.73 ± 2.01	A/A	143.00 ± 1.74	A/A	142.73 ± 2.01	TheMet	142.85 ± 1.74	TheMet	142.85 ± 1.74	TheMet	142.85 ± 1.74	TheMet	142.85 ± 1.74	TheMet	142.85 ± 1.74
		p-value																											
Potassium (mEq/L)	4.29 ± 0.34	G/G	4.27 ± 0.31	G/G	4.26 ± 0.36	T/T	4.31 ± 0.39	C/C	4.28 ± 0.35	G/G	4.28 ± 0.35	G/G	4.24 ± 0.32	C/C	4.33 ± 0.38	C/C	4.30 ± 0.35	C/C	4.29 ± 0.34	TheThr	4.32 ± 0.37	TheThr	4.32 ± 0.37	TheThr	4.32 ± 0.37	TheThr	4.32 ± 0.37	TheThr	4.32 ± 0.37
		A/A	4.29 ± 0.34	A/A	4.31 ± 0.34	T/T	4.28 ± 0.30	A/A	4.36 ± 0.31	A/A	4.36 ± 0.31	A/A	4.34 ± 0.37	T/T	4.24 ± 0.25	T/T	4.27 ± 0.30	T/T	4.29 ± 0.34	TheMet	4.27 ± 0.30	TheMet	4.27 ± 0.30	TheMet	4.27 ± 0.30	TheMet	4.27 ± 0.30	TheMet	4.27 ± 0.30
		p-value																											
Chlorine (mEq/L)	104.88 ± 2.06	G/G	104.51 ± 2.06	G/G	104.71 ± 1.38	T/T	105.05 ± 1.59	C/C	104.68 ± 1.73	G/G	104.68 ± 1.73	G/G	104.83 ± 1.78	C/C	104.07 ± 1.65	C/C	104.05 ± 1.99	C/C	104.88 ± 2.06	TheThr	104.88 ± 2.05	TheThr	104.88 ± 2.05	TheThr	104.88 ± 2.05	TheThr	104.88 ± 2.05	TheThr	104.88 ± 2.05
		A/A	104.88 ± 1.88	A/A	104.67 ± 2.30	T/T	104.78 ± 2.22	A/A	105.12 ± 2.32	A/A	105.12 ± 2.32	A/A	105.06 ± 2.02	C/C	104.65 ± 2.20	C/C	104.74 ± 1.85	C/C	104.88 ± 2.05	TheMet	104.79 ± 1.74	TheMet	104.79 ± 1.74	TheMet	104.79 ± 1.74	TheMet	104.79 ± 1.74	TheMet	104.79 ± 1.74
		p-value																											
Calcium (mg/dL)	9.53 ± 0.33	G/G	9.57 ± 0.32	G/G	9.51 ± 0.24	T/T	9.60 ± 0.31	C/C	9.56 ± 0.34	G/G	9.56 ± 0.34	G/G	9.55 ± 0.33	C/C	9.56 ± 0.36	C/C	9.56 ± 0.34	C/C	9.53 ± 0.33	TheThr	9.56 ± 0.28	TheThr	9.56 ± 0.28	TheThr	9.56 ± 0.28	TheThr	9.56 ± 0.28	TheThr	9.56 ± 0.28
		A/A	9.50 ± 0.34	A/A	9.50 ± 0.34	T/T	9.47 ± 0.31																						

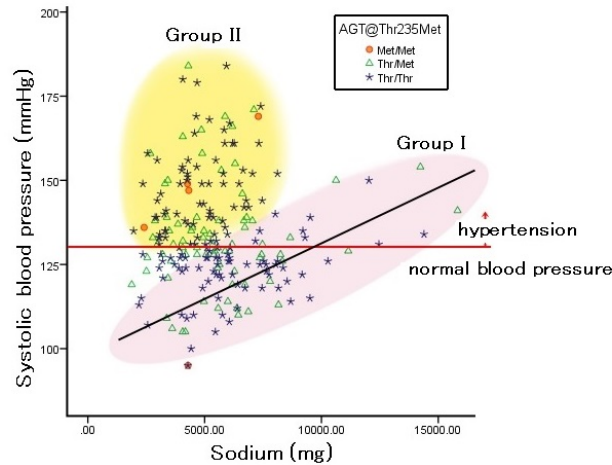


Fig. 1. Relationship of systolic blood pressure with sodium intake

Table3: Statistic deviations between group I and group II . (Plasma biochemical parameters and DHQ)

	All men			All women		
	group I (n=59) Mean ± SD	group II (n=54) Mean ± SD	p-value	group I (n=48) Mean ± SD	group II (n=68) Mean ± SD	p-value
Age (years)	52.88 ± 6.273	53.57 ± 7.006	0.580	54.50 ± 6.178	54.44 ± 6.657	0.962
BMI (kg/m ²)	30.36 ± 3.95	30.40 ± 2.91	0.948	30.31 ± 2.87	31.54 ± 3.09	0.032
Body Fat percentage (%)	29.12 ± 4.48	28.96 ± 4.59	0.846	40.00 ± 4.86	40.80 ± 5.22	0.405
Waist circumference (cm)	101.31 ± 9.88	101.37 ± 6.97	0.972	102.60 ± 8.49	104.03 ± 7.67	0.347
Total fat area (cm ²)	417.81 ± 147.10	404.41 ± 114.25	0.592	456.07 ± 104.50	470.60 ± 101.97	0.456
Subcutaneous fat area (cm ²)	261.77 ± 115.79	241.80 ± 79.74	0.292	327.60 ± 86.33	341.58 ± 85.12	0.388
Visceral fat area (cm ²)	156.04 ± 51.75	162.61 ± 58.08	0.526	128.47 ± 44.65	129.02 ± 45.89	0.948
Total cholesterol (mg/dL)	200.07 ± 21.93	209.11 ± 33.07	0.093*	216.08 ± 38.31	215.41 ± 40.80	0.929
HDL cholesterol (mg/dL)	50.10 ± 8.58	49.89 ± 10.78	0.907	55.13 ± 11.60	56.01 ± 11.64	0.685
LDL cholesterol (mg/dL)	117.97 ± 22.36	123.41 ± 34.49	0.327	132.92 ± 33.17	129.57 ± 35.18	0.607
Triacylglycerol (mg/dL)	169.61 ± 138.10	179.24 ± 98.71	0.673	140.35 ± 62.21	149.15 ± 84.05	0.540
HbA1c (%)	5.68 ± 0.72	5.96 ± 1.19	0.132	5.92 ± 1.14	5.88 ± 1.16	0.858
Fasting glucose (mg/DL)	108.47 ± 18.70	114.91 ± 30.12	0.171	111.08 ± 22.83	113.31 ± 29.37	0.661
C-peptide (ng/mL)	2.90 ± 1.34	2.74 ± 1.09	0.487	2.55 ± 0.77	2.45 ± 0.78	0.491
Free fatty acids (mEq/L)	0.50 ± 0.19	0.50 ± 0.18	0.947	0.55 ± 0.22	0.58 ± 0.21	0.382
Leptin (ng/mL)	8.28 ± 6.41	7.72 ± 4.16	0.586	20.76 ± 9.89	21.04 ± 11.20	0.888
TNF-α (pg/mL)	1.79 ± 4.03	1.23 ± 0.52	0.313	1.16 ± 0.37	1.24 ± 0.48	0.298
Adiponectin (μg/mL)	2.91 ± 1.87	2.62 ± 1.71	0.389	5.71 ± 3.00	5.25 ± 3.14	0.432
Insulin (μIU/mL)	13.03 ± 11.95	10.82 ± 7.18	0.231	11.11 ± 5.56	10.67 ± 4.94	0.652
C-reactive protein	0.14 ± 0.17	0.17 ± 0.14	0.377	0.16 ± 0.15	0.19 ± 0.20	0.523
Creatinin (mg/dL)	0.86 ± 0.12	0.89 ± 0.14	0.157	0.66 ± 0.11	0.66 ± 0.12	0.768
Total protein (g/dL)	7.37 ± 0.35	7.36 ± 0.35	0.794	7.49 ± 0.37	7.50 ± 0.37	0.824
Albumin (g/dL)	4.56 ± 0.21	4.50 ± 0.20	0.167	4.49 ± 0.27	4.50 ± 0.26	0.790
Urea Nitrogen-BUN (mg/dL)	14.93 ± 3.64	14.80 ± 3.29	0.836	14.73 ± 4.81	14.18 ± 3.46	0.473
Uric Acid (mg/dL)	6.46 ± 1.24	6.71 ± 1.36	0.312	5.14 ± 1.01	5.41 ± 1.05	0.170
Sodium (mEq/L)	142.75 ± 1.64	142.89 ± 1.67	0.646	142.94 ± 2.17	142.65 ± 1.79	0.433
Potassium (mEq/L)	4.32 ± 0.28	4.32 ± 0.35	0.953	4.32 ± 0.32	4.27 ± 0.36	0.467
Chlorine (mEq/L)	104.97 ± 1.76	104.74 ± 1.78	0.501	105.19 ± 2.25	104.65 ± 1.63	0.136
Calcium (mg/dL)	9.53 ± 0.28	9.45 ± 0.27	0.155	9.61 ± 0.37	9.54 ± 0.29	0.286
Phosphorus (mg/dL)	3.23 ± 0.41	3.21 ± 0.46	0.832	3.59 ± 0.37	3.44 ± 0.47	0.065*
Creatinine clearance (mL/min)	125.39 ± 33.12	119.07 ± 25.98	0.264	115.92 ± 27.53	120.61 ± 29.53	0.389
Bun/Creatinin ratio	17.66 ± 4.77	16.76 ± 3.35	0.254	22.64 ± 7.57	22.10 ± 6.02	0.674
eGFR	75.50 ± 12.16	72.42 ± 12.49	0.187	74.04 ± 14.41	75.01 ± 14.43	0.723
<DHQ>						
Total food intake (g/day)	4096.16 ± 1155.46	3737.38 ± 1164.92	0.103	3408.80 ± 1049.79	3402.82 ± 1185.46	0.978
Energy (kcal /day)	2845.13 ± 875.24	2581.95 ± 677.20	0.078*	2190.81 ± 814.95	2235.30 ± 832.38	0.775
Protein (g/day)	103.35 ± 33.59	88.82 ± 24.13	0.010	85.43 ± 29.29	85.10 ± 32.04	0.954
Fat (g/day)	84.06 ± 37.68	67.85 ± 25.66	0.008	71.18 ± 40.08	70.64 ± 35.74	0.940
Carbohydrate (g/day)	355.66 ± 110.91	333.16 ± 91.27	0.244	296.68 ± 99.22	305.39 ± 107.57	0.659
Total cholesterol (mg/day)	459.98 ± 183.89	397.81 ± 178.24	0.071*	365.28 ± 173.23	357.40 ± 176.76	0.812
Alcoholic beverage (g/day)	30.15 ± 50.59	35.47 ± 38.64	0.533	1.40 ± 3.42	3.14 ± 7.08	0.082*
Sodium (mg/day)	6053.64 ± 2187.64	4884.57 ± 1520.69	0.001	5544.78 ± 2464.34	5416.41 ± 2281.45	0.773
Potassium (mg/day)	3509.16 ± 931.98	3145.67 ± 894.08	0.037	3254.17 ± 1361.32	3211.57 ± 1152.20	0.856
Calcium (mg/day)	905.83 ± 237.49	908.32 ± 287.63	0.960	957.46 ± 350.88	929.35 ± 289.62	0.638
Magnesium (mg/day)	377.46 ± 96.76	341.48 ± 100.49	0.055*	332.43 ± 123.15	331.11 ± 118.98	0.954

Values are mean ± SD.

p-values are given by Student's t-test between group I and group II , and p < 0.05 (in bold), p < 0.1*.

Table 4: Statistic deviations between group I and group II. (Hypertensive SNPs)

	group I (n=107)			group II (n=122)			p-value
	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
ATP2B1@rs17249754	44	46	17	53	53	16	0.827
FL@rs633185	G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C	
	32	55	20	39	65	18	0.723
JAG@rs1327235	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
	27	51	29	24	62	36	0.600
CYP17A1@rs11191548	T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C	
	55	40	12	57	56	9	0.340
CYP1A1@rs1378942	C/C	C/A	A/A	C/C	C/A	A/A	
	62	41	4	76	43	3	0.729
NPR3@rs1173771	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
	39	53	15	40	62	20	0.798
FGF5@rs1458038	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	
	48	49	10	61	54	7	0.510
PLEKHA7@rs381815	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	
	72	32	3	80	35	7	0.555
AGT@Thr235Met	Thr/Thr	Thr/Met	Met/Met	Thr/Thr	Thr/Met	Met/Met	
	68	38	1	79	39	4	0.436

P-values are given by the chi-square test between group I and group II.

Table5: Statistic deviations between group I and group II. (Eating behavior)

	All men			All women		
	group I	group II	p-value	group I	group II	p-value
Sakata's questionnaire on eating behavior.	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD	
Q.1 I often have snacks at midnight.	1.54 ± 0.847	1.51 ± 0.690	0.813	1.58 ± 0.835	1.56 ± 0.794	0.909
Q.2 I am not an early riser, because I sit up late at night.	1.47 ± 0.868	1.54 ± 0.953	0.718	1.80 ± 1.069	1.65 ± 0.984	0.440
Q.3 I don't have meals regularly.	1.98 ± 1.044	2.05 ± 1.052	0.719	1.78 ± 0.932	2.08 ± 1.050	0.118
Q.4 I often have snacks between three meals.	1.91 ± 0.931	1.71 ± 0.786	0.215	2.39 ± 0.837	2.35 ± 0.818	0.829
Q.5 I don't have enough time to for having leisurely meals.	2.07 ± 1.223	1.93 ± 0.970	0.496	2.28 ± 1.126	1.86 ± 1.037	0.041
Q.6 I have supper late at night.	2.30 ± 1.239	2.11 ± 1.155	0.398	2.06 ± 1.162	1.97 ± 1.054	0.659
Q.7 I don't have breakfast.	1.18 ± 0.571	1.25 ± 0.645	0.493	1.44 ± 0.812	1.35 ± 0.668	0.507
Q.8 I'm often told I eat a lot.	2.37 ± 1.175	2.02 ± 0.871	0.075*	2.28 ± 1.031	2.21 ± 1.000	0.722
Q.9 Even after a full meal, I still can eat my favorite food.	2.70 ± 1.034	2.36 ± 1.069	0.084*	2.78 ± 0.975	2.83 ± 0.993	0.785
Q.10 I don't feel I ate enough until my stomach distends.	2.84 ± 1.014	2.14 ± 1.069	0.001	2.47 ± 1.157	2.65 ± 1.110	0.410
Q.11 I regret for having eaten a lot.	2.37 ± 0.993	2.32 ± 1.029	0.805	2.80 ± 1.050	2.86 ± 1.122	0.756
Q.12 I can't sleep when I feel hungry.	1.89 ± 1.064	1.55 ± 0.807	0.058*	1.49 ± 0.820	1.64 ± 0.905	0.374
Q.13 I think about my next meal right after I finish a meal.	1.37 ± 0.747	1.38 ± 0.733	0.924	1.39 ± 0.702	1.27 ± 0.570	0.310
Q.14 I often eat snacks.	1.67 ± 0.852	1.61 ± 0.779	0.699	1.62 ± 0.725	1.38 ± 0.548	0.053*
Q.15 I like strong taste.	2.67 ± 1.107	2.25 ± 1.049	0.042	1.92 ± 0.944	1.97 ± 1.067	0.795
Q.16 I often eat fast food like hamburgers.	1.46 ± 0.734	1.38 ± 0.648	0.535	1.44 ± 0.733	1.26 ± 0.474	0.129
Q.17 I like greasy food.	2.89 ± 0.958	2.55 ± 1.008	0.068*	2.08 ± 0.944	2.21 ± 1.031	0.480
Q.18 I like noodles.	2.82 ± 1.182	2.82 ± 1.064	0.988	2.26 ± 1.065	2.20 ± 0.922	0.747
Q.19 I often eat sweet buns.	1.96 ± 0.886	1.78 ± 0.854	0.268	2.08 ± 0.954	1.91 ± 0.886	0.315
Q.20 I love sweets.	2.23 ± 1.086	1.73 ± 0.963	0.012	2.18 ± 1.044	2.32 ± 1.055	0.484
Q.21 I eat up food so that nothing will be left over.	2.70 ± 1.111	2.38 ± 1.037	0.116	2.54 ± 0.930	2.59 ± 0.992	0.779
Q.22 I can't help eating when I am irritated or have worries on my mind.	1.82 ± 1.037	1.68 ± 0.897	0.426	2.02 ± 1.059	2.12 ± 1.000	0.600
Q.23 I always keep food around.	1.37 ± 0.747	1.25 ± 0.580	0.349	1.86 ± 1.030	1.76 ± 0.878	0.565
Q.24 I tend to eat when I see others eating.	2.04 ± 0.963	1.73 ± 0.751	0.065*	2.24 ± 1.041	2.18 ± 0.893	0.747
Q.25 I tend to eat fruit and sweets whenever I see them.	2.39 ± 1.082	2.09 ± 0.996	0.132	2.51 ± 1.019	2.55 ± 0.980	0.855
Q.26 I always gain weight whenever I take long holidays.	2.44 ± 1.150	2.32 ± 1.130	0.586	2.31 ± 1.025	2.27 ± 1.031	0.864
Q.27 I tend to eat anything when I have nothing to do.	1.96 ± 1.017	1.66 ± 0.745	0.073*	2.08 ± 0.997	2.03 ± 0.928	0.777
Q.28 I think I am more likely to gain weight than others.	3.33 ± 0.932	3.24 ± 0.962	0.589	3.38 ± 0.780	3.55 ± 0.683	0.227
Q.29 I think I gain weight on even drinking water.	2.63 ± 1.263	2.55 ± 1.235	0.741	3.02 ± 0.958	3.05 ± 1.110	0.895
Q.30 I eat a meal fast.	3.32 ± 0.948	3.09 ± 0.978	0.214	3.14 ± 0.948	3.09 ± 1.092	0.800
Q.31 I put food into my mouth one right after another.	2.98 ± 1.061	2.64 ± 1.052	0.090*	2.44 ± 1.110	2.55 ± 1.010	0.595
Q.32 I don't chew well.	2.77 ± 1.000	2.75 ± 0.858	0.901	2.74 ± 1.065	2.55 ± 0.995	0.314
Q.33 I stuff my mouth full of food.	2.12 ± 1.151	2.02 ± 1.114	0.626	1.48 ± 0.789	1.56 ± 0.825	0.596
Q.34 I tend to order more than I can eat when eating out or having food delivered.	2.54 ± 1.103	2.18 ± 0.983	0.070*	1.65 ± 0.903	1.71 ± 0.924	0.733
Q.35 I can't help buying more food than necessary.	2.36 ± 1.069	2.18 ± 1.046	0.374	2.26 ± 1.065	2.45 ± 1.112	0.344
Q.36 I can't help cooking more than enough.	2.38 ± 1.054	1.96 ± 0.981	0.036	2.14 ± 1.030	2.56 ± 0.963	0.026
Q.37 I suppose I gain weight because I like sweets.	2.25 ± 1.272	2.04 ± 1.175	0.364	2.40 ± 1.245	2.85 ± 1.176	0.052*
Q.38 I often buy groceries at the convenience stores.	2.05 ± 1.007	1.95 ± 1.026	0.578	1.59 ± 0.934	1.74 ± 0.771	0.346
Q.39 I take the most luxurious and richest meal in the evening.	2.91 ± 1.005	2.64 ± 1.257	0.211	2.78 ± 1.148	2.74 ± 1.027	0.853
Q.40 I gain weight because I do not have sufficient physical activity.	3.26 ± 0.973	3.32 ± 0.897	0.741	3.27 ± 0.995	3.41 ± 0.877	0.413
Q.41 I am uncomfortable unless I stock enough food in the refrigerator.	1.52 ± 0.853	1.43 ± 0.759	0.560	1.76 ± 1.041	1.95 ± 1.195	0.361
Q.42 When I find something look tasty at the grocery store, I buy it haphazardly.	2.46 ± 1.053	2.27 ± 1.053	0.344	2.56 ± 1.033	2.85 ± 1.011	0.135
Q.43 I often drink beer.	2.05 ± 1.171	2.14 ± 1.197	0.686	1.36 ± 0.875	1.32 ± 0.788	0.788
Q.44 I am not satisfied when not many dishes are served at dinner.	2.28 ± 1.098	2.04 ± 1.061	0.230	1.70 ± 1.055	1.91 ± 1.003	0.279
Q.45 I don't have a feeling of fullness or hunger.	1.33 ± 0.690	1.21 ± 0.494	0.294	1.16 ± 0.472	1.29 ± 0.602	0.216
Q.46 I have many social occasions to eat.	1.77 ± 0.945	1.80 ± 0.942	0.859	1.62 ± 0.725	1.69 ± 0.727	0.598
Q.47 I can't loose my weight even I don't eat so much.	1.89 ± 1.056	2.27 ± 1.104	0.069*	2.38 ± 1.123	2.02 ± 1.091	0.083*
Q.48 I often don't feel hungry before meals.	1.70 ± 0.886	1.49 ± 0.791	0.187	1.80 ± 0.841	1.62 ± 0.804	0.247
Q.49 I eat meat a lot.	2.16 ± 1.005	1.95 ± 0.942	0.247	1.62 ± 0.967	1.52 ± 0.759	0.566
Q.50 I gain weight because I lie down soon after meal.	2.55 ± 1.102	2.39 ± 1.171	0.481	2.58 ± 1.162	2.45 ± 1.287	0.566
Q.51 I have lots of occasions to attend dinner and drinking parties.	1.98 ± 1.172	1.91 ± 1.005	0.723	1.32 ± 0.621	1.30 ± 0.525	0.830
Q.52 I get irritated when I'm hungry.	1.75 ± 0.872	1.59 ± 0.733	0.279	1.46 ± 0.706	1.53 ± 0.789	0.620
Q.53 I eat well even if I have a cold.	2.63 ± 1.159	2.21 ± 1.187	0.061*	2.18 ± 1.131	2.26 ± 1.012	0.713
Q.54 I eat more western food than Japanese food.	1.65 ± 0.954	1.48 ± 0.660	0.281	1.46 ± 0.762	1.47 ± 0.808	0.948
Q.55 I often eat out and have food delivered.	1.72 ± 0.881	1.48 ± 0.953	0.172	1.40 ± 0.728	1.45 ± 0.727	0.690
Total points	119.88 ± 24.914	112.55 ± 22.206	0.102	114.06 ± 20.686	114.50 ± 22.299	0.914
C1 Perception of constitution and weight (Q.28, Q.29, Q.37, Q.40, Q.50, Q.53)	18.46 ± 4.306	18.13 ± 3.608	0.659	16.98 ± 3.248	17.32 ± 3.513	0.597
C2 Motivation for eating (Q.9, Q.21, Q.24, Q.34, Q.35, Q.36, Q.42, Q.44, Q.46)	22.39 ± 6.630	20.45 ± 5.824	0.102	20.56 ± 5.265	19.95 ± 5.540	0.553
C3 Eating as diversion (Q.22, Q.23, Q.27, Q.41)	6.72 ± 2.469	6.21 ± 2.294	0.263	7.82 ± 2.981	7.53 ± 2.889	0.599
C4 Feeling of fullness and hunger (Q.10, Q.11, Q.12, Q.45, Q.48, Q.52)	8.58 ± 2.563	8.02 ± 2.994	0.287	11.06 ± 2.810	11.20 ± 3.202	0.810
C5 Bad eating habits (Q.8, Q.30, Q.31, Q.32, Q.33)	13.11 ± 4.241	13.02 ± 3.656	0.907	11.90 ± 3.177	11.91 ± 3.822	0.989
C6 Contents of meals (Q.16, Q.17, Q.18, Q.19, Q.38, Q.49, Q.55)	18.05 ± 4.397	16.18 ± 4.710	0.031	12.12 ± 3.299	12.77 ± 3.378	0.300
C7 Unsteady eating pattern (Q.1, Q.2, Q.3, Q.4, Q.6, Q.7, Q.26, Q.39)	17.26 ± 5.198	16.18 ± 4.621	0.244	16.10 ± 3.732	15.88 ± 4.263	0.771

Values are mean ± SD.

p-values are given by Student's t-test between group I and group II, and p < 0.05 (in bold), p < 0.1*.

4. 考 察

SCOP に於ける結果を纏めると

1. DHQ に基づいて算出された食品中のミネラル、Na、K、Ca、Mg の摂取量と血圧の相関については、男女とも相関を検出できなかった。
2. 腎臓尿細管での塩分再吸収に関与する遺伝子多型、AGT@Thr235Met や、Ehret.GB.らによって、東アジア人で高血圧との相関が示唆された 8 多型について、収縮期血圧、拡張期血圧、及びその他の生活習慣病指標との関連は男女とも、殆ど検出されなかった。これら 9 多型の、グループ I と II に於ける存在確率の偏りも検出されなかった。
3. 女性について、年齢と拡張期血圧の間で負の相関、BMI と収縮期血圧、拡張期血圧の間で正の相関が見られ、男性では、アルコール摂取量と収縮期血圧、拡張期血圧の間で正の相関傾向が見られた。尿素窒素、尿酸、クレアチニンクリアランスなど、腎機能に関する所見と血圧の相関が女性では散見された。男性で、運動量（歩数）と収縮期血圧の間で負の相関傾向が見られたが、女性では全く有意でなかった。
4. 研究開始時の塩分摂取量と収縮期血圧の関係を相関解析したところ、2層性の散布図になったことから、塩分摂取量の増加に伴い血圧が高くなっている群（グループ I）と、平均的な塩分摂取量ながら有意に高血圧になっている群（グループ II）に分け、グループ I と II の相違を明らかにすることを試みた。グループ II の肥満女性に於いて、BMI が有意に高かった。一方男性は、むしろグループ I の方が、摂取エネルギー、蛋白質、脂質など数多くの項目で摂取量が有意に多かった。
5. 肥満しやすい食習慣をしているかを判定する坂田式食行動アンケートでは、むしろグループ I（塩分感受性群）の肥満男性の方が数多くの質問に対して、スコアが有意に高いが、実際の BMI は同程度である。この解釈はよく分からないが、男性では、消極性（思考パターン、行動パターンの上で）の様なものが高血圧に影響するかもしれない。

我々は、精度の高い食事摂取量データ、臨床データ、血液生化学的データ等が完備している「佐久肥満克服プログラム (SCOP)」の研究開始時のデータを用いて、高血圧の発症要因について、検討した。高血圧に影響を及ぼ

す要因として、本研究で確認されたもの（年齢、性別、BMI、アルコール摂取量、運動）は、インターソルト・スタディ^{9, 10}後の諸研究の域を出ないが、男女分けした点、（食）行動パターンの違いを表出した点では新味があると思う。インターソルト・スタディの検証¹¹が行われているが、その通りで、食事の塩分摂取量と高血圧の関連は根拠に乏しかった。食事の塩分を控えても、降圧できないと考えられる。

Ehret. GB. によって、東アジア人で高血圧との相関が示唆された 8 多型について、有意所見があまり見出せなかったのは想定外だが、高血圧家系は確かに存在するので、今後、罹患同胞対法などによるアプローチを用いた方が、高血圧に影響する多型が見つかる可能性は高いと思う。

肥満男性に於ける、（食）行動パターンと高血圧の関連については、咀嚼が不十分でよく分からないが、SCOP では NEO-FFI のような心理検査、人格検査も行われており、今後そのデータを戴いて真相を明らかにしたい。

降圧処方として現時点で示唆し得るのは、女性は（肥満していたら）減量、男性では節酒と運動ということになる。「塩分非感受性」の男性が降圧するためには、更によく食べて積極的に振舞うことが、逆説的に良いかもしれない。

5. 課 題

統計結果について、分析が途中であり、特に食行動アンケートの結果の分析について、更に多くの分析が必要である。

6. 文 献

- 1) Watanabe S, Morita A, Aiba N, et al. Study design of the Saku control obesity program (SCOP). *Anti-Aging Medicine* 2007;4:70-73.
- 2) Morita A, Ohmori Y, Suzuki N, et al. Anthropometric and clinical findings in obese people in Saku control obesity program (SCOP). *Anti-Aging Medicine* 2008;5:13-16.
- 3) Yamada K, Takezawa J, Morita A, Matsumura Y, Watanabe S. DNA polymorphism of obese people in Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Medicine* 2007;4:63-69.

- 4) Takezawa J, Yamada K, Morita A, Aiba N, Watanabe S. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with metabolic syndrome parameters in women. *Obes Res Clin Prac* 2009;3:179-191
- 5) Takezawa J, Yamada K, Miyachi M, Morita A, Aiba N, Sasaki S, Watanabe S. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese women. Minor homozygotes are light eaters, do not prefer protein or fat, and apparently have a poor appetite. *Appetite* 2013;63:105-111
- 6) Takahashi Y, Murakami K, Morita A, Aiba N, Sasaki S. Baseline dietary intake in the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Medicine* 2008;5:6-12.
- 7) 坂田利家 IV.肥満の治療、3.行動療法 日本内科学会雑誌 1995;84:1284-1289.
- 8) International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, 2011;478:103-9.
- 9) Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ.*, 1988; 297: 319–328
- 10) Elliott P, Marmot M, Dyer A, Joossens J, Kesteloot H, Stamler R, Stamler J, Rose G. The INTERSALT study: main results, conclusions and some implications. *Clin Exp Hypertens A.*, 1989;11:1025-34.
- 11) 橋本壽夫. 食塩摂取量と高血圧の因果関係をめぐって. *栄養学雑誌*, 1999; Vol.57: 249-258.

Tracing the Causes of Salt-Insensitive Hypertension through the Dietary Habits and Genetic Polymorphisms—Epidemiologic Studies in “Saku-Cohort”

Kouichi Yamada¹, Motohiko Miyachi¹, Akemi Morita², Naomi Aiba³, Shaw Watanabe¹

¹National Institute of Health and Nutrition, ²Department of Nutrition, Koshien University,

³Department of Nutritional Education, Kanagawa Institute of Technology

Summary

In lots of studies and statistics, it is pointed that blood pressure rises substantially in response to excessive sodium intake. However, this response differs individually; for majority of the hypertensive people, who do not take much salt from food, decreasing dietary salt or even the diuretic treatment does not ameliorate their blood pressure. This salt-insensitivity seems to depend on heredity (mainly genetic polymorphisms), age, sex, obesity, renal defects, diabetic complications, stress and/or (dietary) habit, but the details remain unknown.

Here, we analysed hypertension gene polymorphisms (SNPs) in obese Japanese individuals and studied the correlation with hypertension and other metabolic syndromes. We recruited 235 subjects (BMI > 28.3) from individuals undergoing periodic medical check-up at Saku Central Hospital (called “Saku Control Obesity Program, SCOP”). We genotyped Angiotensinogen SNPs and 8 SNPs suggested by Ehret.GB et al. to be related to hypertension (ATP2B1_rs17249754, FL_rs633185, JAG1_rs1327235, CYP17A1_rs11191548, CYP1A1_rs1378942, NPR3_rs1173771, FGF5_rs1458038, PLEKHA_rs381815) using PCR-RFLP method. Associations between these SNPs and clinical parameters were investigated, but significant remarks were scarcely found.

We searched after other factors related to hypertension in clinical parameters, dietary intakes and dietary habits. The association evidently differed between men and women. In women, age and obesity were significantly associated to both of systolic blood pressure (SBP) and diastolic B. P. (DBP). In men, alcoholic beverage intake was weakly associated to both of SBP and DBP. In addition, number of steps was weakly associated to SBP. And our research gave any positive results about the association of salt intake with hypertension. We need additional study to reconfirm these results.