The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy
Author(s)	寺西, 順哉
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34263
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	寺西　順哉
論文題名 Title	*ACE* insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy (*ACE* insertion/deletion多型はIgA腎症患者においてRA系阻害薬の腎保護効果を予測する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

IgA腎症は糸球体腎炎の代表疾患の1つである。レニン-アンジオテンシン（RA）系抑制薬（アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンジオテンシンⅡ Type1受容体拮抗薬（ARB））はIgA腎症の進展を抑制することが知られているが、その腎保護効果予測因子についての検討の報告は少ない。以前、我々の研究グループはIgA腎症の遺伝子多型研究において、その発症や進行と関連する遺伝子多型について検討を行なった。今回、RA系阻害薬の腎保護効果を予測する遺伝因子の候補として、既にIgA腎症の予後との関連が報告されている*ACE* insertion(I)/Deletion(D)などのRA系関連遺伝子多型に注目した。本研究はIgA腎症患者におけるRA系阻害薬の腎保護効果を予測するRA系関連遺伝子多型の予測能の評価を目的として検討を行なった。

〔方法(Methods)〕

デザインは多施設後方視的研究である。大阪大学医学部附属病院をはじめとした3施設において、腎生検でIgA腎症と診断された患者のうち、我々の研究グループのIgA腎症遺伝子多型研究であるPREDICT-IgANに参加し、18歳以上かつ尿蛋白1日量0.3g/日以上かつCKD stageⅣ以上で、腎生検時のRA系阻害薬（ACE阻害薬またはARB）服用症例などを除外した237名を対象とした。腎生検後1年以内のRA系阻害薬使用の有無で群分けし、t検定或いはWilcoxon順位和検定或いはχ2乗検定を用いて患者背景の比較を行なった。暴露因子は代表的な3種類のRA系関連遺伝子多型(*ACE* I/D, *AT1R* A1166C, *AGT* T704C)および腎生検後1年以内のRA系阻害薬使用の有無とした。アウトカムは非可逆的な血清Cr1.5倍化(「進行」と定義)およびeGFR年平均変化量(mL/min/1.73m^2/year)と定義した。まず、血清Cr1.5倍化をアウトカムとし、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて進行を予測する遺伝子多型の同定を行なった。続いてRA系阻害薬の腎保護効果を予測する遺伝子多型を同定するため、血清Cr1.5倍化をアウトカムとした多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、RA系関連遺伝子多型とRA系阻害薬の交互作用を検討した。交互作用についてはP = 0.10未満を統計学的有意と定義した。また交互作用を明らかにするため、遺伝子多型とRA系阻害薬の有無で4つのカテゴリーに分類し、それぞれのハザード比（HR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。また感度解析としてeGFR年平均変化量をアウトカムとした多変量線形回帰モデルにおいても同様に、交互作用の検討を行なった。

〔成績(Results)〕

RA系阻害薬(+)群はRA系阻害薬(-)群と比較し、有意に男性および高血圧患者（収縮期血圧130mmHg以上或いは拡張期血圧80mmHg以上或いは腎生検時の降圧薬使用、と定義）が多かった（57.3% vs. 33.6%, P <0.001; 58.1% vs. 45.1%, P = 0.047）。RA系関連遺伝子多型については何れもその遺伝子型の分布に有意差を認めなかった。平均9.9年の観察期間中に63名(27%)が進行に至った。血清Cr1.5倍化をアウトカムとした多変量Cox比例ハザードモデルにおいて、3種類のRA系関連遺伝子多型のうち*ACE* I/Dのみが有意な進行の予測因子であり(*ACE* DDvs. ID/II, HR1.86(95%CI1.03, 3.33))、RA系阻害薬との間に有意な交互作用を認めた(P for interaction = 0.087)。一方、*AT1R* A1166C, *AGT* T704Cでは同様の関連を認めなかった。また、*ACE* DD患者においてRA系阻害薬(+)群のHRはRA系阻害薬(-)群のそれに比べ著明に低かったが、*ACE* ID/II患者においては、この様な傾向はみられなかった(*ACE* ID/II×RA系阻害薬(-)を基準(HR 1.0);*ACE* ID/II×RA系阻害薬(+), 1.45(0.72, 2.92); *ACE* DD×RA系阻害薬(-), 3.06(1.39, 6.73); *ACE* DD×RA系阻害薬(+), 1.51(0.54, 4.19))。eGFR年平均変化量をアウトカムとした多変量線形回帰モデルにおいても有意な交互作用を認めた(P for interaction = 0.045)。

〔総　括(Conclusion)〕

ACE I/D多型はIgA腎症の進行予測因子であると同時に、RA系阻害薬の腎保護効果予測因子であった。一方、*AT1R* A1166C, *AGT* T704Cでは同様の関連を見出すことはできなかった。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　寺西　順哉

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	桑木 克実
	副　査	大阪大学教授	野々村 祝夫
	副　査	大阪大学教授	下村 伊一郎

論文審査の結果の要旨

本研究は、IgA腎症患者におけるRA系阻害薬(RASi)の腎保護効果予測遺伝因子の同定を目的とした後方視的研究であり、IgA腎症患者237名を対象としたRA系遺伝子多型である*ACE* I/D、*AT1R* A1166C、*AGT* T704CとRASiの交互作用(P<0.10を有意と定義)を検討している。血清Cr1.5倍化をアウトカムとした多変量Cox比例ハザードモデルでは*ACE* I/Dのみが RASiと交互作用を認めた（P=0.087）。すなわち、*ACE* DD患者ではRASiの腎保護効果を認めたが、ID/II患者ではRASiの腎保護効果を認めなかった(*ACE* ID/II RASi(-), reference; ID/II RASi(+), ハザード比 1.45 [95%CI 0.72 - 2.92]; DD RASi(-), 3.06 [1.39 - 6.73]; DD RASi(+), 1.51 [0.54 - 4.19])。*ACE* I/D多型がIgA腎症患者におけるRASiの腎保護効果の予測因子であることを証明した点で学位に値すると考える。