The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A candidate gene approach to genetic prognostic factors of IgA nephropathy - a result of Polymorphism REsearch to DIstinguish genetic factors Contributing To progression of IgA Nephropathy (PREDICT-IgAN)
Author(s)	山本, 陵平
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54076
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【5】

氏　　名	山　本　陵　平（やま　もと　りょう　へい）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２３２９９　号
学位授与年月日	平成21年７月13日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学　位　論　文　名	A candidate gene approach to genetic prognostic factors of IgA nephropathy-a result of Polymorphism REsearch to DIstinguish genetic factors Contributing To progression of IgA Nephropathy （PREDICT-ＩｇAN）（候補遺伝子アプローチによるIgA腎症の遺伝的予後予測因子の同定）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　楽木　宏実 （副査） 教　授　奥山　明彦　　教　授　磯　　博康

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

近年増加の一途をたどる日本の維持透析患者数は、2007年には約27万5000人にまで増加し、新規透析導入患者数は年間3万6000人に及ぶ。透析医療費は、現在増加の一途を辿っている国民総医療費の約4％を占めており、慢性腎不全の進展を抑制する治療法を確立する事が、医療経済的にも極めて重要である。慢性糸球体腎炎(24.0%)は、新規透析導入患者の原疾患として糖尿病(43.4%)に次いで多く、その大部分をIgA腎症が占めていると考えられている。したがって、IgA腎症の治療戦略を開発する事の社会的意義は極めて大きい。

近年、IgA腎症の古典的腎予後予測因子である尿蛋白、腎機能、血圧に加え、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高尿酸血症等の動脈硬化関連因子がIgA腎症の進行関連因子である事を示唆する研究が報告されている。さらに、angiotensin converting enzyme (*ACE*)、angiotensinogen (*AGT*)、plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*)、HDL-associated paraoxonase (*PON1*)等の動脈硬化関連遺伝子の遺伝子多型が、IgA腎症の腎予後に関連している事も明らかにされてきている。しかしながら、これまで5種類以上の遺伝子の遺伝子多型とIgA腎症の進行との関係を同時に検討した研究報告は無い。本研究Polymorphism REsearch to DIstinguish genetic factors Contributing To progression of IgA Nephropathy (PREDICT-IgAN)の目的は、主にsingle nucleotide polymorphism (SNP)から構成される100種類の動脈硬化関連遺伝子多型の中から、IgA腎症の進行に関連している遺伝子多型群を同定する事である。

〔　方法ならびに成績　〕

対象患者：　1990年から2005年までに、大阪大学医学部附属病院、大阪府急性期・総合医療センター、大阪労災病院において腎生検によってIgA腎症と診断された1132例のうち、482例が2006年4月から2008年3月に上記施設を受診した。本研究に参加する事に同意した429例のう

ち、診断時の尿蛋白≧0.25g/日であった320例を解析対象症例とした。

遺伝子解析： PubMedによる検索の結果、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化と臨床的関連性が報告されている100種類の遺伝子多型を解析対象遺伝子多型とした。対象患者から提供された末梢血からゲノムを抽出し、遺伝子多型チップを用いて、100種類の遺伝子多型の同定を行った。

アウトカムと臨床的進行関連因子： 診断時の血清creatinine (Cr)値が1.5倍以上上昇(進行)するまでの時間をprimary outcomeとし、診断時と最終観察時間の推定糸球体濾過量(eGFR)の年間平均低下量(mL/分/1.73m^2/年)をsecondary outcomeとした。腎生検時の年齢、性別、body mass index (BMI)、収縮期/拡張期血圧、eGFR、1日尿蛋白量、腎生検時の降圧薬の有無と診断後1年以内の治療介入の有無（renin-angiotensin-aldosterone系(RAAS)抑制薬とステロイド/免疫抑制薬）を臨床的進行関連因子として検討した。

統計解析： minor genotype頻度が10%未満の遺伝子多型は、解析対象から除外した。Minor genotypeが10%以上であり、Hardy-Weinberg平衡を満たす遺伝子多型とアウトカムの関係をlog-rank検定で検討した(minor genotype vs. heterozygote vs. major genotype)。family-wise error rateは、Bonferroni法によって補正した。Log-rank検定において、primary outcomeと統計学的に有意な関連性が認められた遺伝子多型と臨床的進行関連因子を用いて、多変量Cox比例ハザードモデルを作成した。また、上記の遺伝子多型とsecondary outcomeの関連性を重回帰モデルにおいても検討した。

結果： 320例の患者背景は以下の通りである。診断時の年齢 中央値46[25%～75%：26～50]才、男性45%、BMI 22.7±3.5kg/m^2、血圧125±18/78±14mmHg、降圧薬の処方25.9%、Cr 0.8[0.7～1.0]mg/dL、eGFR 92±32mL/分/1.73m^2、1日尿蛋白量0.7[0.4～1.3]g/日、診断後1年以内に開始されたRAAS抑制薬55.9%、ステロイド/免疫抑制薬39.2%。観察期間8.3±4.2年の間に、83例においてprimary outcomeの発症が認められた。Minor genotype頻度が10%以上であった34種類の遺伝子多型のうち、Log-rank検定において進行と有意な関連性が認められたのが、glycoprotein Ia (*GPIa*) C807T (P=0.005)とG873A (P=0.005)、intercellular adhesion molecule-1 (*ICAM-1*) A1548G (P=0.0013)であった。*GpIa* C807TとG873Aは、320例中319例においてgenotypeが同一であったので、以下*GpIa* C807Tのみを解析対象とした。

GpIa C807T、*ICAM-1* A1548G、上記の臨床的進行関連連因子を用いて多変量Cox比例ハザードモデルを作成した結果、*GpIa* 807TT (minor homozygote)と*ICAM-1* 1548GG (minor homozygote)は、臨床的進行関連連因子による補正後もprimary outcomeと有意な関連を示した(*GpIa* 807CC reference、807CT ハザード比0.71[95%信頼区間0.42～1.19]、807TT 2.29 [1.13～3.71]、*ICAM-1* 1548AA reference、1548AG 0.76 [0.44～1.32]、1548GG 2.55 [1.40～4.65])。重回帰モデルにおいて、*GpIa* C807T、*ICAM-1* A1548Gとsecondary outcomeとの関連性を検討した結果も同様であった。

〔 総 括 〕

本研究は、*GpIa* C807T/G873Aと*ICAM-1* A1548Gは、腎機能、尿蛋白、血圧等の臨床的進行関連因子とは独立した、IgA腎症の進行関連因子である事を明らかにした。今後これらの遺伝子多型が、IgA腎症が進行する過程においてどのような役割を果たしているかを明らかにしていく必要性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は、本邦の透析導入患者の原疾患として糖尿病性腎症に次いで多い慢性糸球体腎炎の大部分を占めるIgA腎症の患者320例を対象とし、候補遺伝子多型アプローチを用いて、その進行に関与する遺伝子多型glycoprotein (*GPIa*) C807T/G873Aとintercellular adhesion molecule-1 (*ICAM-1*) A1548Gを、100種類の動脈硬化関連遺伝子多型の中から同定した。多変量Cox比例ハザードモデルで臨床的進行関連連因子による補正後の進行（血清クレアチニンの1.5倍化）に対するハザード比は、*GpIa* 807TTで2.29 [1.13～3.71] (vs. 807CC)、*ICAM-1* 1548GGで2.55 [1.40～4.65] (vs. 1548AA)と有意であった。本研究は、IgA腎症の進行に関連する遺伝子多型の同定を目的にした過去最大規模の症例数を有する多施設共同研究である。本研究の成果は、透析導入の主要な原疾患の一つであるIgA腎症の進行を抑制する治療法の開発、さらには現在その急増が問題視されている透析医療費の抑制に繋がる可能性を有しており、その社会的意義は極めて大きい。以上の点から、本研究は学位に値するものと認める。