

腎疾患の疾患感受性遺伝子 SNPsを中心に

丸山 弘樹、近藤 大介 下条 文武

要 旨

慢性腎不全により透析者数の増加が続く中、腎疾患の発症進展に関与する遺伝的素因の解析が待たれている。本稿では、透析導入に至る二大疾患である原発性糸球体腎炎のIgA腎症と糖尿病性腎症における疾患感受性遺伝子について、これまでの報告をもとに概説する。

〔日内会誌 94:1632~1639, 2005〕

Key words: IgA腎症, 糖尿病性腎症, ゲノムワイド

はじめに

腎疾患の発症・進行には、多くのステップで遺伝的因子の関与が想定されており、様々な手法を用いて原因遺伝子の検索が進められている。代表的な原発性糸球体腎炎であるIgA腎症や、糖尿病性腎症は従来から、家族内の集積性が指摘されていたが、多くの症例は孤発性であり、遺伝的素因が関与しているとしても、複数の遺伝子の複合的関与や、環境因子などに大きく影響をうける多因子遺伝疾患であると推定されている。多因子遺伝疾患の解析には①動物モデルによる実験的交配、②兄弟発症例をもとにしたallele-sharing method、③患者群と対照群の間で遺伝子頻度の比較を行う相関解析 (association study)、④家族内発症例をもとにした連鎖解析などが考えられている。動物モデルの解析は一つの遺伝子の関与を推定する上では非常に有用であるが、実際の症例においてその遺伝子がどの程度関与しているかは、さらに詳細な検討が必要である。

現在、様々な多因子遺伝疾患の解析において、最も頻用されている手法は患者-対照相関解析である。遺伝子多型の解析においては、restriction fragment length polymorphism (RFLP), variable number of tandem repeat (VNTR), microsatellite polymorphismなどを経て、現在はsingle nucleotide polymorphism (SNP, スニップ) が最も有用なマーカーとして考えられている。ヒトゲノムには数百から1,000塩基対に1個のSNPが存在し、全ゲノムにおいては数百万から1千万個のSNPが存在すると考えられており、これを用いて行う疾患感受性遺伝子の探索は飛躍的な進歩を遂げてきている。しかし、人種差や疾患表現型の定義の違い、検討症例数の不足などから、報告により解析の結果が相反する場合もある。また、SNPの有無やその頻度自体にも人種差が存在するため、日本人独自のSNPに関するデータベースの構築が必要となり、東京大学医科学研究所の中村らがJSNP databaseとして精力的に拡充を進めている。

1. IgA腎症

IgA腎症の発症に関与する候補遺伝子として、Iα1遺伝子のプロモーター領域における多型

まるやま ひろき, こんどう だいすけ, げじょう ふみたけ: 新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野 (第二内科)

(A-330G, T-219G, A-180G)が検討され,変異型のハプロタイプを持つものがコントロール群で15%, IgA腎症症例群で49%を示し,変異型を持つ症例では血中IgAレベルも高値であったと報告した¹⁾. その他にも腎炎発症に関与する候補遺伝子として, T cell receptor constant alpha chain gene多型²⁾, interleukin-1 β 多型, interleukin-1 receptor antagonist多型³⁾の関与が報告されている。

IgA腎症進行との関連について,これまで最も検討されているのがレニン-アンジオテンシン系の遺伝子である. 特にACE多型についてはイントロン16に存在する挿入/欠失(I/D)多型の解析が多数行われ, Dアレルを有する症例の腎機能予後不良を示唆する報告が相次いだが, 一方でDアレルの関与に否定的な報告もなされ, 検討症例数の少ないことが問題点として指摘されていた. その後, 本邦において厚生省研究班を中心に行われた566例の検討⁴⁾や, 274例の白人男性での解析 (IGARAS研究)⁵⁾では, 予後を推定するだけの有意差は認められなかったと報告された. 現在ではIgA腎症の進行におけるこの多型の関与は少ないものと考えられている. アンジオテンシノゲンの遺伝子多型については, AGT M235T多型^{6,7)}, およびAGT A(-20)C多型において^{8,9)}, 腎予後との関連が示されている. これら候補遺伝子に関する患者-対照相関解析の他に, 未知の疾患感受性遺伝子の存在も想定されるため, より網羅的に検索する方法論が求められる。

現在, 日本人を対象としたゲノムワイドな患者-対照相関解析が東京大学医科学研究所の研究グループを中心に行われている. これまでの報告では, 1番染色体(1q24-25)に存在するセレクトリン遺伝子¹⁰⁾, 6番染色体(6p21.3)に存在するHLA-DRA領域¹¹⁾, 1番染色体(1q31-41)に存在するpolymeric immunoglobulin receptor (PIGR) 遺伝子¹²⁾がIgA腎症関連遺伝子の候補として同定されており, これらについて解説する。

1) セレクトリン遺伝子

Takeiらは, 腎生検でIgA腎症と診断されたIgA腎症患者346名(女性196名, 男性150名, 平均年齢44歳, 腎生検時の平均血清クレアチニン値1.07 mg/dl), 対照408名を対象に検討した¹⁰⁾. 1番染色体(1q24-25)には, E, L, Pの3種類のセレクトリンをコードする遺伝子がクラスターを形成している. これら3つのセレクトリン遺伝子に存在する34個のSNPs, すなわち13個のE-セレクトリン(SELE1~13), 15個のL-セレクトリン(SELL1~15), 6個のP-セレクトリン(SELP1~6)をInvader assay法で解析した.

E-セレクトリンの2個のSNPs(SELE8, SELE13)とL-セレクトリンの6個のSNPs(SELL1, SELL4, SELL5, SELL6, SELL10, SELL11)に連鎖不平衡が認められ, IgA腎症と強い相関を示した. このうち, アミノ酸の置換が, E-セレクトリンのshort consensus-repeat domainにあるコドン468のヒスチジンがチロシンに置換する多型(SELE8, Exon 9, 1402 C/T, $\chi^2=9.02$, $P=0.0026$, オッズ比=2.73 [95% confidence interval {CI} 1.38~5.38]), L-セレクトリンのプロモーター活性に影響しうる多型(SELL1, 5' flanking, -642 A/G) ($\chi^2=19.5$, $P=0.000010$, オッズ比=3.77 [95% CI 2.02~7.05])が認められ, L-セレクトリンのshort consensus-repeat domainにあるコドン238にあるプロリンがセリンに置換する多型(SELL10, Exon 5, 712 C/T, $\chi^2=17.4$, $P=0.000031$, オッズ比=3.61 [95% CI 1.91~6.83])が認められた. これらの3つの座から成るTGTハプロタイプが, IgA腎症と強い相関 ($\chi^2=18.67$, $P=0.000016$, オッズ比=1.88 [95% CI 1.41~2.51])を示した. E-セレクトリンとL-セレクトリンがIgA腎症の病因に関わる可能性を評価するためにIgA腎症症例の免疫組織学的検討を行った. 腎間質の細胞浸潤部位ではE-セレクトリンとL-セレクトリンとも強い染色が認められ, 非細胞浸潤部位では極めて弱い染色が認められた. L-セレクトリンは白血球に発現する接着分子であり, IgA腎症の腎間質の浸潤細胞

に発現していること、E-セレクトインは血管内皮細胞に発現する接着分子であり、IgA腎症の腎間質の細胞浸潤を伴う糸球体外血管内皮細胞での発現が知られている。これらのことから、セレクトイン領域にある8個のSNPsは、腎間質に細胞浸潤を示すIgA腎症に感受性のある患者のスクリーニングに有用となりうることが示されている。しかし、組織学的にgenotypeによる差異までは認められていない。

2) HLA-DRA領域

Akiyamaらは、腎生検でIgA腎症と診断された患者313名（女性176名、男性137名、平均年齢 44.2 ± 14.3 歳、腎生検時の平均血清クレアチニン値 1.07 mg/dl ）、血尿、蛋白尿、腎機能障害のない健康な対照816名（女性492名、男性324名、平均年齢 54.4 ± 14.5 歳）を対象に検討した¹¹⁾。6番染色体（6p21.3）に存在するHLA-クラスII（DPB2からTSBPを含む）領域の連鎖不平衡の分布を調べた。

患者-対照研相関解析でIgA腎症とDRA座に有意な相関が認められたので、HLA-DRA遺伝子内にある6個のSNPs（DRA SNP-1～6）のgenotypeを解析した。相関が認められた3個（SNP-2、SNP-5、SNP-6）のなかでDRA SNP-5（Intron 3, +280 C/T）座に最もgenotype頻度に差が認められた。IgA腎症患者ではメジャーアレルのhomozygotesが対照よりも有意に高頻度に認められた（患者46.3% 対対照31.1%, $\chi^2 = 22.87$, $P = 0.000001$ ）。メジャーhomozygotes対その他（マイナーhomozygotesとheterozygotes）のオッズ比は1.91（95% CI 1.46～2.49）であった。SNP-6（Exon 4, 724 G/T）は、コドン222のバリンがロイシンに置換する多型で、IgA腎症患者ではメジャーアレルのhomozygotesが対照よりも有意に高頻度に認められた（患者52.7% 対対照38.6%, $\chi^2 = 18.44$, $P = 0.00001$ ）。メジャーhomozygotes対その他（マイナーhomozygotesとheterozygotes）のオッズ比は1.77（95% CI 1.36～2.31）である。SNP-2（Exon 3, 402 C/A）は、コドン134のイソロ

イシンのアミノ酸置換はともなわない多型で、IgA腎症患者ではメジャーアレルのhomozygotesが対照よりも有意に高頻度に認められる（患者52.7% 対対照38.6%, $\chi^2 = 18.44$, $P = 0.00001$ ）。メジャーhomozygotes対その他（マイナーhomozygotesとheterozygotes）のオッズ比は1.77（95% CI 1.36～2.31）である。DRAがIgA腎症の発症にどのように関わっているかは現時点では不明である。

3) PIGR遺伝子

PIGRは、分泌性上皮細胞のbasolateral表面上に発現しているintegral membrane蛋白であり、二量体のIgAと複合体を形成し、transcytosisによって上皮細胞を通過させる。Secretory component（SC）を切り離して、分泌型IgAを形成する。したがって、PIGRの機能障害は、粘膜におけるIgA分泌を低下させ血中IgA複合体の増加を介し、メサンギウム細胞への沈着を促進する可能性が想定されている。

Obaraらは、腎生検でIgA腎症と診断された患者389名（女性222名、男性167名、平均年齢 38.5 ± 14.4 歳、腎生検時の平均血清クレアチニン値 $0.98 \pm 0.33 \text{ mg/dl}$ 、平均尿蛋白 $0.89 \pm 1.01 \text{ g/day}$ ）、血尿、蛋白尿、腎機能障害のない健康な対照465名（女性278名、男性187名、平均年齢 54.4 ± 14.5 歳）を対象に検討した¹²⁾。Akiyamaら¹¹⁾と同様に、ゲノムワイドなSNPs解析において、IgA腎症と1q31-41に存在するPIGR遺伝子にある21個のSNPs（PIGR1～21）の中で6個のSNPsの座（PIGR-2, PIGR-5, PIGR-9, PIGR-13, PIGR-17, PIGR-19）に相関が認められた。これらのSNPs間には互いに連鎖不平衡が認められた（ $D' > 0.9$ ）。とくに、PIGR-17（Exon 7, 1740 C/T）は、コドン580のアラニンがバリンに置換する多型で、IgA腎症患者ではマイナーアレル（T）が対照よりも有意に高頻度に認められ（患者20.7% 対対照14.1%, $\chi^2 = 13.05$, $P = 0.00030$ ）で、マイナーアレル対メジャーアレルのオッズ比は1.59（95% CI 1.24～2.05）であった。TT genotype（マイナー

アレルのhomozygotes)対CCgenotype(メジャーアレルのhomozygotes) + CTgenotype (heterozygotes)のオッズ比は2.71(95%CI1.31~5.61)であることから, TTgenotypeを持つとIgA腎症になる危険性が高い。しかし, TTgenotypeの患者(24名)とCC genotypeとCT genotype(365名)の間には, 腎生検時の年齢, 性, 血清IgA値, 血清クレアチニン値, 24時間蓄尿中の蛋白量はいずれも有意な差は認められなかった。また, 腎組織のSCの免疫染色とこれら3つのgenotypingとの間に相関は認められなかった。プロモーター領域にあるPIGR-2(5' flanking, -46 G/T)はプロモーター活性に影響しうる多型で, IgA腎症患者ではマイナーアレル(T)が対照よりも有意に高頻度に認められ(患者18.4%対対照12.4%, $\chi^2=11.95$, $P=0.00055$), マイナーアレル対メジャーアレルのオッズ比は1.60(95%CI 1.22~2.08)であった。

上述のように, IgA腎症は孤発例が多数を占め, 家族内発症は比較的稀であるが, イタリアのSchenららは家族性IgA腎症症例の家系集積に尽力し, 30家系(イタリア24家系とアメリカ6家系)の解析を行った¹³⁾。罹患者は, 腎生検でIgA腎症と診断された患者, 血尿(高倍率で赤血球が毎視野5個以上)あるいは蛋白尿(3+以上)がいずれも少なくとも3回以上認められた患者, またはIgA腎症以外の原疾患が考えられない末期腎不全の患者と定義した。尿所見が正常で腎疾患の既往のない人は, 40歳以上であれば非罹患者, 40歳未満であれば表現型不明と定義した。罹患者は, 腎生検でIgA腎症と診断された患者60名, 持続性の血尿あるいは蛋白尿を認める患者29名, IgA腎症以外の原疾患が考えられない末期腎不全の患者5名, の合計94名であった。診断時の平均年齢は33歳で, 男女比は1.5対1であった。

IgA腎症の異常は, 免疫反応の適応不良, IgAの構造あるいはクリアランスの変化にあると想定されていた。これらへの関わりが考えられる

候補遺伝子座として, Igκ鎖クラスター, Igλ鎖クラスター, Ig重鎖クラスター, Ig joining鎖, MHC, galactosyltransferase (T1, T2, T3, T4), Fcα receptor (CD89), uteroglobinがある。しかし, パラメトリックあるいはノンパラメトリックの多点解析による連鎖解析は, いずれもIgA腎症との連鎖は認められず, これらの候補遺伝子座はこの家系でのIgA腎症には関連していなかった。彼らは全ゲノムに渡って10センチモルガン間隔(領域)で分布しているマイクロサテライトマーカーを用いて連鎖解析した。IgA腎症を常染色体優性遺伝形式, 疾患アレル頻度0.001, 推定浸透率75%と仮定して, 多点解析を行った。Locus heterogeneityでは, 1.0以上のロッドスコアがある領域が5個あった。各領域内にさらに密なマーカーを設定して解析すると, 1.0以上のロッドスコアがある領域が2個あった。その1つの座がIGAN1で, 6番染色体(6q22-23)に存在する。D6S474とD6S1009で挟まれている20センチモルガン領域内に24個の多型マーカーを同定し設定した。全てのマーカーがpairwise解析のロッドスコアが陽性であり, D6S1040が3.7の最高値を示した。6番染色体に同定されたすべての座を含む多点連鎖解析では, D6S1040がロッドスコア5.6の最高値を示し, 60%の家系でこの領域に連鎖がみられた。日本における家系や, 孤発例においてIGAN1の関与は明らかにされていない。またこの領域内には, 機能未知の遺伝子が多数存在しており, 疾患感受性遺伝子の特定にはまだ至っておらず今後の検討が待たれる。

2. 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症は, 新規透析導入症例の原疾患の約35%を占め, 慢性糸球体腎炎を抜き第一位となった。Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) などの大規模研究から, 厳密な血糖コントロールがmicroangiopathyの発症, 進

表. 糖尿病性腎症発症に関与する候補遺伝子

血圧関連	Angiotensin-converting enzyme (ACE), Angiotensinogen (AGT), Angiotensin II type I receptor (AT1), Atrial natriuretic peptide (ANP) Bradykinin receptor B1, B2 (BDKRB1, BDKRB2) Kalikrein, Nitric oxide synthase (eNOS), Renin Solute carrier family 12 member 3 (SLC12A3)
細胞外基質関連	Heparan sulphate proteoglycan 2 (HSPG), Matrix metallo proteinase-9 (MMP-9), Type IV collagen, Decorin (DCR), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI1)
サイトカイン増殖因子関連	Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) Vascular endothelial growth factor (VEGF) Interleukin-1 (IL-1), Interleukin- 1β (IL- 1β), Interleukin-1 receptor Chemokine receptor 5 (CCR5)
糖代謝関連	Aldose reductase, Glucose transporter 1 (GLUT1), β 3-adrenagic receptor (ADRB3)
脂質代謝関連	Apoprotein E (APOE), Lipoprotein lipase (LPL) Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1/PC-1) Cholesterol ester transfer protein (CETP)
酸化ストレス関連	Endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) Paraoxonase (PON), Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

展を抑制することが明らかとなっているが、良好な血糖コントロールにかかわらず腎症に至る症例も多いことから、腎症発症に関与する遺伝的背景の存在が支持されている。

IgA腎症と同様に、糖尿病性腎症発症に関与すると考えられる候補遺伝子について、多数の相関研究が行われてきた。高血圧が腎症の発症・進展に深く関与しているため、レニン-アンジオテンシン系遺伝子の他、高血圧に関する遺伝子が最も検討されている。そのほかにも糖代謝、脂質代謝、細胞外基質、増殖因子、酸化ストレスなど、多数の遺伝子が腎症に関与する候補遺伝子として検討されている（表）。

ACE遺伝子のI/D多型についての相関解析では、日本人においてDD genotypeが腎症の発症に関与するとの報告が多いものの^{14,15)}、中国で行われたコホート研究では、この多型の関与は認めないと報告された。このような結果の不一致は、疾患の定義の相違、コントロールの選定、研究の検出力などが複雑に関与していると考えられる。これに対し多数の文献を集計し、メタアナリシスにより結論を得ようとする報告も見られる。Fujisawaらは1997年までの18の報告を解析し、1型、2型いずれの糖尿病においてもDD

genotypeはほかのIIやID genotypeに比べて、有意に腎症発症の危険因子となっていると報告した¹⁶⁾。その他の報告^{17,18)}なども考慮すると、今のところACE遺伝子I/D多型は、日本人においては2型糖尿病に伴う腎症発症に関与し、白人においては関与していないと考えられている。

その他に細胞外基質の蓄積に関与すると考えられる遺伝子として、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 遺伝子¹⁹⁾、matrix metalloproteinase-9 遺伝子²⁰⁾などの多型が検討され、腎症発症との関連が示されている。

すでに多くの候補遺伝子における相関解析が行われているが、引き続き新しい候補遺伝子の同定は、詳細な病態解明のため不可欠である。罹患同胞対法によるゲノムワイドの連鎖解析がPima Indianの2型糖尿病患者で行われ、腎症発症に関与する遺伝子座が、第3染色体、第7染色体、第18染色体、第20染色体に存在することが示された^{21~23)}。また、1型糖尿病ではdiscordance sib-pair解析から、第3染色体のアンジオテンシンII1型受容体(AT1)遺伝子を含む20-cMの領域に腎症発症に関与する候補遺伝子の存在が指摘されている²⁴⁾。また、Tanakaらは、日本人の2型糖尿病患者を対象にSNPを用いたゲノム

ワイドな相関解析を行い、糖尿病性腎症の発症にsolute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3 (SLC12A3) 遺伝子の変異が関連することを報告した²⁵⁾。これについては詳細に解説する。

2型糖尿病患者で糖尿病性網膜症があるものを以下の診断基準に基づき2群に分けた。糖尿病性腎症症例は、尿中アルブミン排泄率 $>200\mu\text{g}/\text{min}$ あるいは尿アルブミン・クレアチニン比 $\geq 300\text{mg}/\text{gCr}$ 、あるいは慢性透析療法中である。対照症例は、腎機能障害がないもので、尿中アルブミン排泄率 $<20\mu\text{g}/\text{min}$ 、あるいは尿アルブミン・クレアチニン比 $<30\text{mg}/\text{gCr}$ である。2型糖尿病患者では罹病期間の特定が困難であることが多く、この検討では患者・対照とも、糖尿病性網膜症がある症例を選んでいる。最初に、糖尿病性腎症患者94名(女性31名、男性63名、平均年齢 57.9 ± 12.5 歳、平均血清クレアチニン値 $1.37\pm 0.83\text{mg}/\text{dl}$)、対照94名(女性57名、男性37名、平均年齢 62.7 ± 9.9 歳、平均血清クレアチニン値 $0.66\pm 0.20\text{mg}/\text{dl}$)を対象に56,648個のSNPについて検討した。402個のSNPで両群間に有意差($P<0.01$)が認められた。この402個のSNPについて糖尿病性腎症患者466名(女性161名、男性305名、平均年齢 59.6 ± 13.5 歳、平均血清クレアチニン値 $1.48\pm 1.23\text{mg}/\text{dl}$)、対照266名(女性141名、男性125名、平均年齢 62.9 ± 12.0 歳、平均血清クレアチニン値 $0.67\pm 0.15\text{mg}/\text{dl}$)を対象にこれらの402個のSNPについて検討した。5個のSNPだけに依然として両群間に有意差($P<0.01$)が認められた。このうち16番染色体(16q13)にあるSLC12A3遺伝子のイントロン24に存在するSNPが糖尿病性腎症と最も強い相関を示した(G vs. A, $\chi^2=15.4$, $P=0.000087$, オッズ比2.53 [95% CI 1.57~4.09])。

このlandmark SNPの周辺にある40個のSNPについて連鎖不平衡解析を行って、上流100kbから下流50kbに渡る150-kbブロックに糖尿病性腎症の疾患感受性に関わる領域が存在すること

が分かった。この中には、SLC12A3 遺伝子、KIAA0095 遺伝子、homocysteine-inducible, endoplasmic reticulum stress-inducible, ubiquitin-like domain member 1 (HERPUD1) 遺伝子がある。KIAA0095 遺伝子にある16個のSNPとHERPUD1 遺伝子にある15個のSNPとは相関が認められなかったため、SLC12A3 遺伝子が最も有力な糖尿病性腎症の疾患感受性遺伝子であろうという結論を得た。

さらに、SLC12A3 遺伝子が糖尿病性腎症の疾患感受性遺伝子であることの妥当性を得るために、この遺伝子内の31個のSNPについてinvader assayあるいはdirect sequencingを使って検討した。このうち4個に糖尿病性腎症との相関が認められた。特に、エクソン23にあるSNPは、アミノ酸置換(+78, Arg913Gln)を伴っており、強い相関を示した($\chi^2=18.5$, $P=0.00002$, オッズ比2.53 [95% CI 1.64~3.90])。

マイナーアレル頻度が5%を超える18個のSNPを選択し、このうちエクソン23にあるSNP1個を含む11個でハプロタイプブロックを構成し、対象人口の90%以上で認められる10個のハプロタイプ(ハプロタイプ1~10)。このうち、ハプロタイプ7に糖尿病性腎症との相関が認められたが、エクソン23にあるSNP(+78, Arg913Gln)単独で認められた相関よりも低かった。

SLC12A3 遺伝子は、遠位曲尿細管でのNaとCl⁻の再吸収に関係するthiazide-sensitive sodium-chloride co-transporterをコードしており、利尿薬thiazideの標的である。SLC12A3 遺伝子のエクソン23のSNP(+78 G to A)が糖尿病性腎症発症と相関を示し、SLC12A3 遺伝子のコドン913のアルギニンがグルタミンに置換されていると糖尿病性腎症の発症のリスクが減る。Gitelman syndromeはSLC12A3遺伝子の変異が原因であるが、このアミノ酸置換によってGitelman syndromeの発症は認められず、このマイナーアレルを持つ患者で糖尿病性腎症の発症のリスクが低下する詳しい機序は明らかでないが、このアミ

ノ酸置換により血圧が低下することで腎症の発症が減少すると想定されている。

まとめ

近年の多くの報告から, IgA腎症や糖尿病性腎症においても遺伝的素因が発症・進展に深く関与していることが証明されてきているが, 新規に見いだされた候補遺伝子は病態における役割が十分検討されていかなければならない。今後さらに多くの疾患感受性遺伝子の探索が行われていくと考えられるが, 遺伝統計学的に信頼に足る結果を得るためには, 正確な臨床情報を有する数多くの症例数の集積が不可欠であり, ハイスループットシステムに基づいてゲノムワイドの解析を効率よく行っていく必要がある。このためには, 国内外の多くの医療機関, 研究機関の協力, 連携が一層求められる。また, 個人情報であるDNAサンプルを用いる以上, 匿名化などを含めた個人情報の管理には十分な配慮が必要である。今後のテーラード医療などを展開するにあたり, これらの個人情報をどう扱っていくかなど, クリアしていかなければならない問題は多いが, 様々な研究の成果が広く万人の健康増進に結びつくよう努めていく必要がある。

文 献

- 1) Yano N, et al: Polymorphism in the Iα1 germ-line transcript regulatory region and IgA productivity in patients with IgA nephropathy. *J Immunol* 160: 4936-4942, 1998.
- 2) Li PK, et al: Association of IgA nephropathy with T-cell receptor constant alpha chain gene polymorphism. *Am J Kidney Dis* 30 (2): 260-264, 1997.
- 3) Syrjänen J, et al: Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int* 61 (3): 1079-1085, 2002.
- 4) Suzuki S, et al: Insertion/deletion polymorphism in ace gene is not associated with renal progression in Japanese patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 35 (5): 896-903, 2000.
- 5) Frimat L, et al: Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS—A study of 274 men. *J Am Soc Nephrol* 11: 2062-2067, 2000.
- 6) Pei Y, et al: Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in caucasian patients. *J Clin Invest* 100: 814-820, 1997.
- 7) Narita I, et al: Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA nephropathy. *Kidney Int* 64: 1050-1058, 2003.
- 8) Goto S, et al: A (-20) C polymorphism of the angiotensinogen gene and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 62 (3): 980-985, 2002.
- 9) Nakanishi K, et al: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19: 144-147, 2000.
- 10) Takei T, et al: Association between single-nucleotide polymorphisms in selectin genes and immunoglobulin A nephropathy. *Am J Hum Genet* 70: 781-786, 2002.
- 11) Akiyama F, et al: Single-nucleotide polymorphisms in the class II region of the major histocompatibility complex in Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hum Genet* 47: 532-538, 2002.
- 12) Obara W, et al: Association of single-nucleotide polymorphisms in the polymeric immunoglobulin receptor gene with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) in Japanese patients. *J Hum Genet* 48: 293-299, 2003.
- 13) Gharavi AG, et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 26: 354-357, 2000.
- 14) Doi Y, et al: Association between apolymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM. *Diabetologia* 39: 97-102, 1996.
- 15) Ohno T, et al: Association analyses of the polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese NIDDM. *Metabolism* 45: 218-222, 1996.
- 16) Fujisawa T, et al: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Daibetologia* 41: 47-53, 1998.
- 17) Tarrow L, et al: Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1125-1130, 1998.
- 18) Kunz R, et al: Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy. A methodologic appraisal and systemic review. *J Am Soc Nephrol* 9: 1653-1663, 1998.
- 19) Wong TY, et al: Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients. *Kidney Int* 57: 632-638, 2000.
- 20) Maeda S, et al: Dinucleotide repeat polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene is associated with diabetic

- nephropathy. *Kidney Int* 60 : 1428-1434, 2001.
- 21) Imperatore G, et al : Segregation analysis of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Diabetes* 49 : 1049-1056, 2000.
- 22) Imperatore G, et al : Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes : Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes* 47 : 821-830, 1998.
- 23) Vardarli I, et al : Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes to 18q22.3-23. *Kidney Int* 62 (6) : 2176-2183, 2002.
- 24) Moczulski DK, et al : Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q : results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes* 47 : 1164-1169, 1998.
- 25) Tanaka N, et al : Association of solute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3 with diabetic nephropathy, identified by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 52 : 2848-2853, 2003.
-