

ンセントの元に採血を行い、末梢白血球より通常の方法で得られた高分子ゲノム DNA をテンプレートとし、スコットランド人で有意差の報告されたマイクロサテライトマーカーを PCR にて増幅し、ABI PRISM 377 で Gene Scan 解析を行った。その Allele frequency を患者・対照群間で比較し、 χ^2 検定で有意差を検討した。第 1 染色体に 3ヶ所、第 3 染色体に 6ヶ所、計 9ヶ所のマイクロサテライトマーカーを用い解析を行い、第 3 染色体長腕上のマーカー D3S1293 で、 $p=0.0389$ と有意差を認めた。しかし、その 1Mbp 下流の D3S1282 ではヒストグラムにすると差があるようにみえるが、 χ^2 検定では有意差を認めなかった。D3S1263 でも $p=0.0782$ と低い傾向はあるが、有意差は出なかった。また、第 1 染色体でも今回の検討では有意差は認めなかった。スコットランド人における解析で、 $p=0.00004$ と最も低い p 値を示した第 3 染色体長腕上の D3S1293 は、日本人においても $p=0.0389$ と有意差を認め、このマーカーの存在する領域には人種を超えて、ALS 群と対照群で多型性に偏りが存在し重要な意味をもつ可能性がある。しかし、このような関連解析においては検体の数が結果に大きく影響を与えるため、今後は検体数を増やし、また、近傍のマイクロサテライトマーカーや SNPs を用いるなどして慎重に検討する必要があると思われる。今回は、第 1、第 3 染色体の一部においてのみ解析を行ったが、今後は更なる候補領域の検討、そして genome-wide な解析なども合わせて行う予定である。

7) IgA 腎症の進展における angiotensinogen プロモーター遺伝子多型の関与

後藤 眞・成田 一衛 (新潟大学大学院)
 斎藤 徳子・大森健太郎 (医歯学総合研究科)
 宋 進・坂爪 実 (内部環境医学講座)
 上野 光博・下条 文武 (第二内科)

【背景】 Renin-Angiotensin System は腎障害進行に重要な役割を果たしている。Angiotensinogen (AGT) M235T 遺伝子多型は腎障害進行の危険因子である本態性高血圧との関連が示されており、AGT 遺伝子プロモーター領域の多型が転写効率に影響していることも報告された。AGT A (-20) C 多型は A (-20) で estrogen responsive element となり、estrogen により AGT 転写活性が上昇する一方、C (-20) では転写因子 MLTF が結合し、基礎転写活性が上昇することが示された。私たちは AGT A (-20) C 多型

と IgA 腎症の進展の関連を検討した。

【方法】腎生検で IgA 腎症と診断された 255 例を対象とし、AGT 遺伝子多型と腎生検時尿蛋白、腎生検組織障害度との関連を検討した。AGT 遺伝子多型と腎機能予後の関連については、腎生検時の creatinine clearance が 70ml/min 以上で 2 年以上経過観察した 137 症例 (平均観察期間 8.7 年) を対象とした。腎機能予後は、透析療法導入あるいは血清 creatinine 値の倍加をエンドポイントとして生存分析で解析した。AGT 遺伝子多型については、末梢血から DNA を抽出し、PCR で増幅後、制限酵素多型 (A (-20) C: Eco O109I, M 235 T: Aoc I) で遺伝子型を決定した。

【結果】AGT A (-20) C と M 235 T は連鎖不平衡を示した。AGT (-20) 多型と腎生検時尿蛋白の関連では、女性において AGT C (-20) を有する症例は尿蛋白が高度であった。腎生検組織障害度との関連では、AGT C (-20) を有する症例でメサンギウム細胞増殖度が高度であった。AGT (-20) 多型と腎機能予後の関連については、臨床背景では AGT (-20) 多型と観察期間、腎生検時尿蛋白、収縮期及び拡張期血圧、降圧薬や ACE 阻害薬の使用頻度に関連は認められなかったが、AGT C (-20) を有する症例で有意にステロイド薬の使用頻度が多かった。Kaplan-Meier 法では、AGT C (-20) を有する症例で有意に腎機能予後が不良であった ($P=0.019$)。Cox 比例ハザードモデルではステップワイズ法で、尿蛋白量 1g/日以上 ($HR=10.6$; $CI, 3.2$ to 35.9)、AGT (-20) C ($HR=3.9$; $CI, 1.8$ to 9.1)、腎生検時の高血圧の有無 ($HR=2.3$; $CI, 1.1$ to 5.0) が独立した共変量として選択された。性別で AGT (-20) 多型と腎機能予後の関連を解析すると女性において、AGT C (-20) を有する症例で有意に腎機能予後が不良であった ($P=0.041$)。

【結論】IgA 腎症 (特に女性において) の進展に angiotensinogen (AGT) プロモーター遺伝子多型: A (-20) C が関連する可能性がある。