

|           |   |
|-----------|---|
| 氏 名       | 姚 菲菲  |
| 学 位       | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号 | 新大院博(医)第226号  |
| 学位授与の日付   | 平成20年3月24日  |
| 学位授与の要件   | 学位規則第4条第1項該当  |
| 博 士 論 文 名 | Endothelin-1 K198N polymorphism modifies clinical and histopathological manifestations of IgA nephropathy<br>(エンドセリン-1 K198N 遺伝子多型は IgA 腎症の臨床像および組織障害に影響する) |
| 論文審査委員    | 主査 教授 山 本 格<br>副査 教授 下 條 文 武<br>副査 教授 追 手 巍   |

#### 博士論文の要旨

背景: エンドセリン(ET)-1 は腎の血管内皮細胞、尿細管上皮細胞やメサンギウム細胞などに存在し、腎臓の主な isoform である。ET-1 は輸入細動脈、輸出細動脈、弓状動脈と小葉間動脈の収縮を増強させ、腎臓血量を減少させる。また ET-1 は腎不全と糖尿病に関与し、albuminuria の進行と関連することが報告され、さらに ET-1 遺伝子多型と非糖尿病患者の腎機能低下と肥満患者の血圧上昇の関連が報告されている。ET-1 遺伝子は第6染色体上にあり、5個のエクソンと4個のイントロンから構成される。K198N はエクソン 5 にあり、グアニンがチミンにおきかえられ、その結果、preproendothelin-1 第198番のリジンがアスパラギンに置換される。

IgA 腎症は最も多い原発性糸球体腎炎であり、原因は不明である。IgA 腎症の一部では明らかな家族内発症がみられ、遺伝的因子の関与も疑われている。その進行にも遺伝的な背景の関与が想定されており、私共はレニン-アンジオテンシン系などの血管作動性因子の遺伝子多型と本症進行の関連を報告してきた。上記のように ET も強力な血管作動性因子の一つであり、本研究では、ET 遺伝子多型と本症の関連を解析した。

方法: 1. 対象: 腎生検により確定診断した IgA 腎症患者 308 名 (hepatic glomerulosclerosis, Schönlein-Henoch purpura, rheumatoid arthritis を除く)。

2. PCR-RFLP 法を用いて遺伝子型を決定した。末梢血から DNA を抽出した後、特異的なプライマーを用いて PCR で増幅し、酵素 Cac8 I で処理した後 1.5% agrose ゲルで電気泳動により決定した。

3. 組織評価: それぞれの糸球体の変化を評価し、患者毎の平均値を計算した。各糸球体の細胞増殖度、マトリックスの増加は 0 から 4 にスコア化し、endocapillary proliferation、GBM duplication、crescent formation、係蹄の癒着、間質変化、血管病変はそれらの分布頻度から、0 から 4 にグレード分けした。

4. 分析: 統計ソフトは Statview 5.0 を用いて、遺伝子多型と腎生検時の臨床像との関連、および serum creatinine(sCr)が診断時の二倍になった時点を End point として腎生存率との関連を解析した。

結果: 1. 腎生検時の臨床データでは KK 遺伝子型の患者群では他の遺伝子型に比べて高血圧発生率が高かった (OR=1.194, 95% 信頼区間, 1.195 to 3.066;  $P=0.0097$ )。

3. エンドポイントの発生率は KK 遺伝子型の患者群では他の遺伝子型に比べて高かった ( $\chi^2 = 4.5$ ,  $P=0.0344$ )。

5. 組織障害度では KK 遺伝子型で間質変化、糸球体硬化、動脈硬化がより高度であることが示された。

結論: ET-1 K198N 多型と IgA 腎症における臨床像および組織障害との関連が示され、KK 遺伝子型は IgA 腎症の進展と関連する可能性が示唆された。

考察: 腎臓で産生される ET-1 が腎臓障害を促進する可能性が指摘されている。今回の結果は、KK 遺伝子型と炎症が生じた腎臓局所における ET-1 産生 (あるいは活性) の亢進に、直接の関連がある可能性を示唆しているものと考えられる。

しかし、K198N 多型は preproendothelin-1 シグナルペプチド (第 198 番アミノ酸) 部に存在しており、big ET-1 (第 53~94 番アミノ酸) と mature ET-1 (第 53~74 番アミノ酸) との関連は不明であり、今後の機能的な解析が必要である。

また、この多型と連鎖不平衡にある ET-1 プロモーターの遺伝子多型が ET-1 の発現と関連する可能性も考えられる。

K198N 遺伝子多型は IgA 腎症だけではなく他の慢性腎炎の腎臓血管障害および腎機能低下とのマーカーとして有用である可能性がある。

#### (論文審査の要旨)

エンドセリン-1 (ET-1) は強力な血管作動性因子の一つであり、腎不や糖尿病の進行に関与し、アルブミン尿の推移と関連することが報告されている。

IgA 腎症は最も多い原発性糸球体腎炎であり、原因は不明であるが、一部では明らかな家族内発症がみられ、遺伝的因子の関与も疑われている。本研究では、ET-1 遺伝子多型 (K198N) と IgA 腎症の進行性との関連を解析した。

腎生検により確定診断した IgA 腎症患者 308 名を対象とし PCR-RFLP 法を用いて ET-1 遺伝子型 (K198N) について分析した。

腎生検時の臨床データでは KK 遺伝子型の患者群では他の遺伝子型 (KN, NN) に比べ高血圧の合併率、クレアチニン値で定義したエンドポイントへの到達率が有意に高かった。組織障害度では KK 遺伝子型で間質変化、糸球体硬化、動脈硬化が高度であることが示された。

以上、本研究は、ET-1 KK 遺伝子型が IgA 腎症の進展のリスクであることを明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。