

氏 名 (本 籍)	大 澤 紀 之 (大阪府)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 3 9 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 9 年 3 月 2 6 日
学 位 論 文 題 目	Combinational effect of genes for the renin-angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy (糖尿病性腎症疾患感受性に及ぼすレニン・アンジオテンシン系遺伝子の相互作用)
審 査 委 員	主 査 教 授 大 久 保 岩 男 副 査 教 授 木 村 博 副 査 教 授 堀 池 喜 八 郎

論文内容要旨

※整理番号	544	(ふりがな) 氏名	おおさわ のりひさ 大澤 紀之
学位論文題目	Combinational effect of genes for the renin-angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy (糖尿病性腎症疾患感受性に及ぼすレニン・アンジオテンシン系遺伝子の相互作用)		
<p>【目的】糖尿病腎症の成因には高血糖に起因する複数の異常が関与するとされている。そのうち全身および組織内レニン・アンジオテンシン系(RAS)の調節異常は腎糸球体内圧の上昇、TGF-βなどのサイトカイン作用を介した細胞外基質過剰蓄積を引き起こし腎症の重要な病因の一つと考えられている。一方糖尿病腎症の発症進展には遺伝因子の関与が確実とされており全世界的にその疾患感受性遺伝子検索が精力的に行われている。しかしながら糖尿病腎症などのいわゆる common disease では複数の遺伝因子が関与し個々の遺伝因子単独の効果は比較的弱いいため、その同定は困難とされており未だ確定的な結論は得られていない。従って、従来のように個々の遺伝因子を単独で解析するのみならず、その相互作用を考慮した解析が必要と推察される。今回有力な糖尿病腎症候補遺伝子である RAS 遺伝子多型と糖尿病腎症疾患感受性との関連を明らかにする事を目的とし、各遺伝子の単独効果および相互作用の検討を行った。</p> <p>【方法】2 型糖尿病患者で糖尿病網膜症を有し腎症病期3期以降の症例を腎症群(n=747)、腎症病期1期の症例を対照群(n=557)として解析を行った。アンジオテンシン変換酵素(ACE)、アンジオテンシノーゲン(AGT)、アンジオテンシン II 1型受容体(AGTR1) 遺伝子内の一塩基多型(SNP)を日本人 SNP データベースより選択しインベーター法にて遺伝子型を決定した。各 SNP に関し 2 群間での遺伝子型分布の差をカイ二乗検定で、また各遺伝子多型の相互作用を step-wise logistic regression analysis で検討した。さらに、AGT M235T 多型がヘテロ接合体の症例を用いて正常腎組織における各対立遺伝子に相当する mRNA 発現量をインベーター法により測定し比較検討した。</p> <p>【結果】ACE 遺伝子内の 10SNPs が解析可能であり、8SNPs と糖尿病腎症との有意な相関が認められた。この 8SNPs は互いに強い連鎖不平衡状態にあり、5SNPs は第 16 イントロンの挿入/欠失(I/D)多型と完全な連鎖不平衡状態にあった($P=0.01$, Odds ratio=1.34 95%CI: 1.07-1.69)。AGT 遺伝子に関しては M235T 多型を含む 6SNPs の解析が可能であり M235T 多型ならびに 2SNPs と糖尿病腎症との有意な相関が認められた(M235T; $P=0.01$, Odds ratio=0.74, 95%CI: 0.59-0.94)。この M235T 多型と組織内 AGT 遺伝子発現との関連を調べるために正常腎組織における各対立遺伝子に相当する mRNA 発現量を解析した結果、解析した 5 症例すべてにおいて</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

235T 対立遺伝子に相当する mRNA 発現量は、235M に相当する mRNA に比べ少なかった ($P < 0.05$)。AGTR1 遺伝子内では 26SNPs のうち 1SNP が腎症と有意な相関を認めたが単独の効果は弱いと考えられた ($P = 0.029$)。次に3遺伝子内の SNP 座についてその相互作用を step-wise logistic regression analysis を用いて検討した結果、4SNP 座の有意な相加作用が認められた (final empirical $P = 0.00005$)。これら 4SNP 座の疾患感受性遺伝子型保有数は性、糖尿病罹病期間、血圧などとは独立した危険因子となっていた。他の SNP 座に関しては有意な相加作用は認められなかった。

【考察】ACE、AGT、AGTR1 遺伝子は糖尿病腎症疾患感受性に寄与する事が示唆された。ACE 遺伝子では I/D 多型の D に相当する対立遺伝子が危険因子となっており、この D 対立遺伝子をもつと腎組織内 ACE 発現が豊富に存在していると報告されている事から遺伝子型による ACE 発現の差が糖尿病腎症疾患感受性に関わると推察された。AGT 遺伝子の M235T 多型に関しては M 対立遺伝子が危険因子となっていた。対立遺伝子特異的 mRNA 発現量の解析結果から M 対立遺伝子 mRNA は T 対立遺伝子 mRNA に比し腎組織内において豊富に存在しており、AGT 遺伝子においてもこの発現量の差が疾患感受性に関与している事が想定された。さらに各 SNP 座の相互作用の検討結果より ACE 内の 2SNPs、AGT、AGTR1 遺伝子内の各 1SNP、合計 4SNPs の有意な相互作用が認められた。したがって、各遺伝子が単独で疾患に及ぼす影響は比較的弱いものの、それぞれの遺伝子を総合的に判定して疾患感受性を検討することが重要であると考えられた。

【結論】RAS 遺伝子多型は糖尿病腎症疾患感受性に関与し、ACE、AGT、AGTR1 各遺伝子単独よりもこれらを組み合わせることが糖尿病腎症疾患感受性判定に有用と考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	544	氏名	大澤 紀之
------	-----	----	-------

(学位論文審査の結果の要旨)

糖尿病腎症の主要な成因の一つにレニン・アンジオテンシン系(RAS)の調節異常が考えられている。本研究は RAS 遺伝子多型に着目し糖尿病腎症との相関を明らかにすることを目的としたものである。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、アンジオテンシノーゲン (AGT)、アンジオテンシン II 1 型受容体 (AGTR1) の各遺伝子内の一塩基多型および ACE 遺伝子内の挿入/欠失(I/D)多型の遺伝子型を判定し、対照群と腎症群における遺伝子型分布の差をカイ二乗検定にて検討した。また、ACE 遺伝子内の各 SNP と I/D 多型との連鎖不平衡解析を行った。さらに各遺伝子の相互作用をステップワイズロジスティック回帰解析法にて検討した。

その結果、RAS 遺伝子多型は糖尿病腎症疾患感受性に関与し、各遺伝子の相互作用を考慮することが、腎症疾患感受性判定に有用であることが明らかとなった。

このことは、糖尿病腎症の理解に寄与するものであり、よって博士(医学)の学位を授与するに値すると評価された。

(平成 19 年 2 月 1 日)