

平成22年4月28日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19590546

研究課題名（和文）糖尿病性腎症感受性遺伝子マーカーとしての SLC12A3 遺伝子多型の意義

研究課題名（英文）Clinical significance of SLC12A3 gene polymorphisms in diabetic nephropathy

研究代表者

保嶋 実（YASUJIMA MINORU）

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90142934

研究代表者の専門分野：臨床検査医学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：糖尿病性腎症、遺伝子マーカー、SLC12A3、遺伝子多型、一塩基多型(SNPs)、  
連関解析

## 1. 研究計画の概要

糖尿病性腎症の臨床的な特徴の一つは、1型あるいは2型を問わず糖尿病患者のうち腎症の感受性遺伝的背景をもつ40%程度のみで発症することである。本研究は、糖尿病性腎症の発症と進展に SLC12A3 の機能変化による NaCl 代謝異常が関与する可能性に着目し、SLC12A3 遺伝子多型の病態的意義を明らかにすることを目的とする。具体的には、SLC12A3 の遺伝子多型部位を健常者および糖尿病性腎症患者のシーケンス解析により検索し、さらに遺伝子多型について健常者群、糖尿病患者さらに合併症（神経症および網膜症）群を比較対照として糖尿病性腎症患者との連関解析を行う。さらに糖尿病性腎症患者を病期別に分類し、腎症進展への関与について検討し、SLC12A3 遺伝子の糖尿病性腎症感受性マーカーとしての臨床的意義を明らかにする。

## 2. 研究の進捗状況

地域住民 1,567 名における SLC12A3 遺伝子多型解析を TaqMan 法で行った結果、T180K、L849H、R904Q および R919C の変異アリル頻度はそれぞれ 1.3%、1.6%、6.4%、1.9%であった。耐糖能障害との連関では、正常血糖群 963 名、境界群 490 名、糖尿病群 114 名で検討した結果、T180K の変異アリルを有する遺伝子型頻度が正常血糖群に比べ、境界群および糖尿病群で低下していた ( $p<0.05$ )。さらに、HbA1C と空腹時血糖値で T180K の変異アリルを有する群が有しない群に比べ低値であった ( $p<0.05$ )。T180K

の遺伝子多型が耐糖能障害の抵抗性遺伝子である可能性が示唆された。

糖尿病性腎症との連関では、糖尿病性腎症患者 161 例、糖尿病患者 114 例で検討した結果、糖尿病群と糖尿病性腎症群の両群間に T180K、L849H、R904Q および R919C の 4 種類ともに遺伝子型と対立遺伝子頻度に差異を認めなかった。これらの SLC12A3 遺伝子多型が糖尿病性腎症の遺伝子マーカーになる可能性が少ないことが示唆された。

糖尿病腎症とプロモーター領域多型との連関では、糖尿病で腎症を発症した 3 例（腎症群）と腎症を未発症の 3 例（対照群）について PCR ダイレクトシーケンス法で行った。5 種類の多型（-2418G/A、-1991C/A、-605C/T、-142C/T および -141G/C）を検出した。-2418G/A では、腎症群でのみ AA 型が 2 例検出された。-142C/T 多型では、対照群は全例 CT 型であり、腎症群では全例 TT 型であった。-141G/C 多型では、対照群は全例 GC 型であり、腎症群では全例 GG 型であった。糖尿病において、SLC12A3 -2418G/A 多型および -142C/T 多型は腎症の感受性遺伝子多型、-141G/C は、腎症の抵抗性遺伝子多型となる可能性が示唆された。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

2. 研究の進捗状況にも記載している通り、地域住民における SLC12A3 遺伝子多型頻度、耐糖能障害と本遺伝子多型との連関解析、糖尿病性腎症と本遺伝子多型との連関解析、さらに糖尿病性腎症における本遺伝子のプロ

モーター領域多型の検索を行った。

#### 4. 今後の研究の推進方策

平成 22 年度は、糖尿病性腎症で差異の認められた 3 種類の SLC12A3 遺伝子のプロモーター領域多型についてケース・コントロール研究を行う予定である。今後の研究の進展として、耐糖能障害や糖尿病性腎症で差異の認められる遺伝子多型がサイアザイド感受性 NaCl 共輸送体に及ぼす影響を評価するため機能解析を行うことを考えている。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 1 件)

- ① 保嶋実、葛谷昭司、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体(SLC12A3)遺伝子異常による低 K 血症、*BIO Clinica*、24 巻、927-931、2009 年、査読無
- ② 保嶋実、葛谷昭司、地域住民におけるサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体(SLC12A3)遺伝子変異頻度についてー岩木町健康増進プロジェクト、臨床病理、57 巻、391-396、2009 年、査読有
- ③ Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S, Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy、*Curr Pharm Des*、14 巻、953-961、2008 年、査読有
- ④ 島田美智子、保嶋実、尿細管機能検査および Gitelman 症候群における遺伝子変異解析の有用性について、臨床化学、37 巻、29-34、2008 年、査読有
- ⑤ 保嶋実、サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子解析の臨床的意義、臨床病理、55 巻、338-343、2007 年、査読有

[学会発表] (計 4 1 件)

- ① Tsutaya S, Sugimoto K, Yasujima M, T180K variant in the SLC12A3 is associated with impaired glucose tolerance in a Japanese population. The Iwaki Health Promotion Project. World Congress of Nephrology 2009 , 2009 年 5 月 24 日, Milan, Italy
- ② 葛谷昭司、小野有希、杉本一博、保嶋実、糖尿病性腎症におけるサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (SLC12A3) の遺伝子変異に関する検討、第 55 回日本臨床検査医学会学術集会、2008 年 11 月 30 日、愛知県名古屋市
- ③ Tsutaya S, Yasujima M, Mutational analysis of SLC12A3 gene in a Japanese population with hypokalemia 22th Scientific Meeting Inter-

national Society of Hypertension, 2008 年 6 月 19 日, Berlin, Germany

- ④ Tsutaya S, Yasujima M, Mutational analysis of SLC12A3 gene in 43 patients with Gitelman's syndrome. 22th Scientific Meeting International Society of Hypertension, 2008 年 6 月 16 日, Berlin, Germany
- ⑤ 葛谷昭司、小野有希、保嶋実、一般住民におけるサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体(SLC12A3)の遺伝子変異検出頻度に関する検討、第 54 回日本臨床検査医学会学術集会、2007 年 11 月 24 日、大阪府大阪市

[図書] (計 2 件)

- ① 庄司優、保嶋実、株式会社日本臨床社、日本臨床 67 巻増刊号 7 高血圧(下)【高血圧(第 4 版) 日本における最新の研究動向】臨床編 臓器障害進展予測検査の進歩 BNP、2009 年、187-190
- ② 庄司優、保嶋実、株式会社日本臨床社、日本臨床 67 巻増刊号 6 高血圧(上)【高血圧(第 4 版) 日本における最新の研究動向】基礎編 循環生理活性物質の最新知見 血管作動性物質 生合成、分泌、生理作用 バソプレシン、2009 年、212-215

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]