

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790809

研究課題名(和文) 慢性糸球体腎炎から慢性腎不全への進展リスクファクター遺伝子群の同定とその応用

研究課題名(英文) Gene polymorphisms contributing to progression of chronic glomerulonephritis

研究代表者

山本 陵平(YAMAMOTO RYOHEI)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：00533853

研究成果の概要(和文)：

本研究は、single nucleotide polymorphism (SNP)を主とする動脈硬化性疾患関連遺伝子多型 100 種類の中から、慢性糸球体腎炎の進行関連遺伝子多型を同定する事を目的とした多施設縦断的観察研究である。慢性糸球体腎炎の代表的疾患である IgA 腎症患者 320 例の遺伝子解析を行い、glycoprotein Ia (GPIa) C807T/G873A と intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) A1548G (K469E) が腎不全の進行予測因子である事を明らかにした。また、IgA 腎症患者約 1000 人の臨床情報データベースを用いて、喫煙本数が腎不全の進行予測因子である事も明らかにした。本研究は、動脈硬化性疾患関連因子が IgA 腎症の進行に深く関与している事を示唆しており、IgA 腎症の治療戦略を確立する上で重要な知見をもたらした。

研究成果の概要(英文)：

The aim of the present multicenter longitudinal cohort was identification of gene polymorphisms contributing to progression of chronic glomerulonephritis among 100 kinds of atherosclerotic diseases-related gene polymorphisms, mainly single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). We determined 100 gene polymorphisms of 320 patients with IgA nephropathy, a most common chronic glomerulonephritis, and identified glycoprotein Ia (GPIa) C807T/G873A and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) A1548G (K469E) as significant predictors of progression of IgA nephropathy. Based on the clinical database of approximately 1000 patients with IgA nephropathy, we also revealed the number of cigarettes was a significant predictor of progression of IgA nephropathy. The results of the present study strongly suggested that atherosclerotic disease-related factors play pivotal roles in progression of IgA nephropathy, providing a deep insight into the treatment strategy of IgA nephropathy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：慢性糸球体腎炎、IgA 腎症、遺伝子多型、single nucleotide polymorphism (SNP)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎不全により透析医療を要する新規患者の約3割(約1万人)が慢性糸球体腎炎を原疾患としており、この慢性糸球体腎炎で最も頻度の高いものがIgA腎症である。したがって、IgA腎症の進行メカニズムの解明及び治療法の開発は、増加の一途を辿る透析医療費の削減に繋がると考えられると考えられ、本邦の医療経済の上も大変重要である。IgA腎症の進行には、腎機能障害、蛋白尿、高血圧、腎病理組織学的所見等の古典的予後予測因子に加え、肥満、脂質異常症、耐糖能異常等の動脈硬化性疾患関連因子が関与している事が近年明らかにされた。また遺伝要因も重要な進行予測因子として考えられており、動脈硬化性疾患関連遺伝子多型が、IgA腎症の進行予測因子である可能性が高い。

2. 研究の目的

代表的な慢性糸球体腎炎であるIgA腎症の進行を予測する遺伝子多型群を同定する。

3. 研究の方法

本研究は、single nucleotide polymorphism (SNP)を主とする動脈硬化性疾患関連遺伝子多型100種類の中から、IgA腎症の進行関連遺伝子多型を同定する事を目的とした多施設縦断的観察研究である。対象患者は、1990年~2005年に大阪大学医学部附属病院、大阪府立急性期・総合医療センター、大阪労災病院でIgA腎症と診断された1132例のうち、482例が2006年~2008年に同施設を受診し、429例が本研究に対して同意し、末梢血ゲノムを提供した。そのうち、腎生検時の尿蛋白が ≥ 0.25 g/日の症例を対象として、(1)腎生検時の血清クレアチニン値が1.5倍化(進行)するまでの時間及び(2)腎生検時と最終観察時の推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)から算出した年平均eGFR変化量(Δ eGFR mL/分/1.73m²/年)をアウトカムとした多変量比例ハザードモデルと重回帰モデルを作成し、IgA腎症の進行を予測する遺伝子多型群の同定を行った。なお、eGFRの算出には日本人用のeGFR算出式($eGFR = 194 \times \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dL})^{-1.094} \times \text{年齢}(\text{歳})^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$))を用いた。なお、検出力を維持する目的から、minor genotype $\geq 10\%$ の遺伝子多型のみを予後予測能を評価した。

また、本研究で作成された約1000人の臨床情報データベースを用いて、動脈硬化性疾患関連因子である喫煙が、IgA腎症の進行に同様に関連しているかを評価する事によって、IgA腎症の進行と遺伝的及び環境的な動脈硬化関連因子との関連性を検討した。

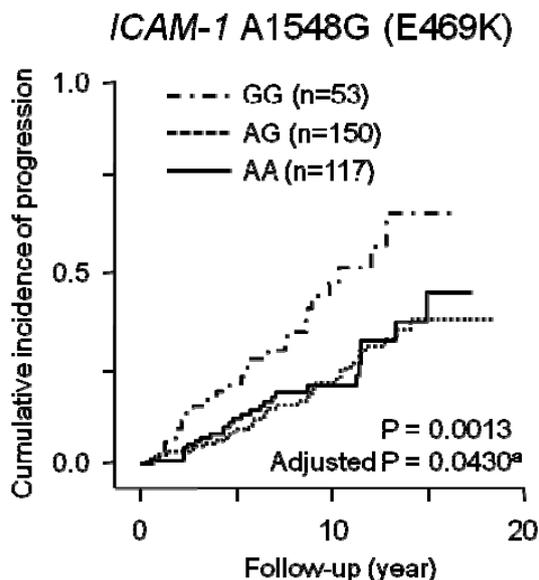
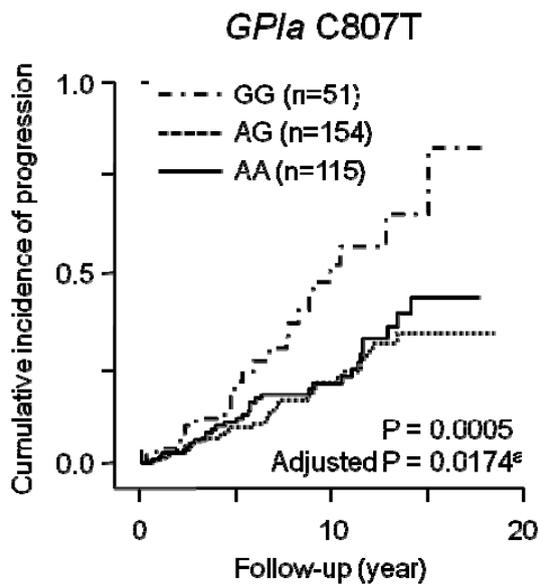
4. 研究成果

対象患者320例の患者背景は以下の通りである。

腎生検時所見	
年齢(歳)	40 (26 - 50)
男性(%)	45.0
Body mass index (kg/m ²)	22.7 \pm 3.5
収縮期血圧 (mmHg)	125 \pm 18
拡張期血圧 (mmHg)	78 \pm 14
降圧薬の処方 (%)	25.9
eGFR (mL/分/1.73 ²)	92 \pm 32
尿蛋白 (g/日)	0.7 (0.4 - 1.3)
腎生検後1年以内の治療	
RAAS抑制薬 (%)	55.9
ステロイド・免疫抑制薬 (%)	39.2
経口ステロイド (%)	17.6
ステロイドパルス (%)	20.4
免疫抑制薬 (%)	1.3
観察期間とアウトカム	
観察期間 (年)	8.3 \pm 4.2
クレアチニンの1.5倍化 (%)	25.9
平均 \pm 標準偏差、中央値(四分位)	

本研究の解析対象とした動脈硬化性疾患関連遺伝子多型100種類のうち、minor genotype $\geq 10\%$ を満たす34遺伝子多型と進行との関連性を検討した。Log-rank検定によって、glycoprotein Ia *GPIa* C807T/G873A ($P = 0.0005$)、intracellular adhesion molecule-1 *ICAM-1* A1548G(K469E) ($P = 0.0013$)、angiotensin converting enzyme *ACE* I/D ($P = 0.0172$)、peroxisome proliferation activated receptor γ coactivator- α *PGC-1 α* G1564A ($P = 0.0193$)と進行との関連性が認められた。このうち、Bonferroni法による多重比較の補正を行った後も統計学的に有意な進行関連因子として同定されたのが、glycoprotein Ia *GPIa* C807T/G873A ($P = 0.0174$)、intracellular adhesion molecule-1 *ICAM-1* A1548G(K469E) ($P = 0.0430$)である。

腎生検時の年齢、性別、eGFR、尿蛋白等の臨床因子による補正後も、*GPIa* C807T/G873Aと*ICAM-1* A1548G(K469E)は、統計学的に有意な進行予測因子である事が示された(*GPIa* C807T: CC as a reference; CT hazard ratio 0.71 [0.42 - 1.19], $P = 0.193$; TT 2.05 [1.13 - 3.71], $P = 0.018$; *ICAM-1* A1548G: AA as a reference; AG 0.76 [0.44 - 1.32], $P = 0.331$; 2.55 [1.40 - 4.65], $P = 0.002$)。 Δ eGFRをアウトカムとした重回帰分析においても同様の結果が得られ、*GPIa* C807T/G873Aと*ICAM-1* A1548G(K469E)は、臨床因子とは独立した進行予測因子である事が示された。



また、本研究のために作成した IgA 腎症患者約 1000 人の臨床情報データベースを用いて、腎生検時の喫煙習慣と IgA 腎症の進行(血清クレアチニン値の 1.5 倍化、2 倍化、透析導入)との関連性を検討した。その結果、喫煙者の hazard ratio は、それぞれ 2.03 [1.33 - 3.10]、2.06 [1.24 - 3.43]、2.73 [1.40 - 5.34] であり、喫煙が IgA 腎症の予後予測因子である事が示された。また、腎生検時の喫煙本数 10 本当たりに対する hazard ratio を算出した結果、1.21 [1.06 - 1.39]、1.29 [1.09 - 1.53]、1.37 [1.10 - 1.70] であり、1 日 21 本以上の喫煙に対する hazard ratio は 3.00 [1.68 - 5.35]、3.89 [1.96 - 7.73]、5.50 [2.20 - 13.7] であり、喫煙が容量依存的に IgA 腎症の腎予後を予測する事を明らかにした。

さらに、喫煙と eGFR の交互作用を検討したところ、統計学的に有意な交互作用が確認された。慢性腎臓病の stage 1 (eGFR \geq 90)、

stage 2 (eGFR 60-89)、stage 3-5 (eGFR $<$ 60) と喫煙の関係を詳細に調べた結果、stage 1 においては喫煙者と非喫煙者における hazard ratio は同等であったが、stage 2 及び stage 3 においては、喫煙者の hazard ratio の有意な上昇が認めれ、腎機能が軽度低下している患者において、喫煙が進行と関連している事を明らかにした。したがって、特に腎生検時において腎機能が低下している患者が禁煙療法の適応となる可能性が高い事が示唆された。

上記の結果は、IgA 腎症の進行には、遺伝的及び後天的な動脈硬化性疾患関連因子が関与している事を強く示唆しており、IgA 腎症の進行メカニズムの解明及び進行を抑制する治療法を開発する上で重要な知見をもたらしたと同時に、本邦における透析医療費の削減に繋がる可能性を有すると考えられる。

5. 主な発表論文等

(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 13 件)

① Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada N, Moriyama T, Horio M, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2010;56:313-324. 査読有

② Yamamoto R, Nagasawa Y: Pathology: Oxford IgA nephropathy classification: Valid for children? Nat Rev Nephrol 2010;6:638-639. 査読有

③ Furumatsu Y, Nagasawa Y, Shoji T, Yamamoto R, Iio K, Matsui I, Takabatake Y, Kaimori JY, Iwatani H, Kaneko T, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H: Urinary type iv collagen in nondiabetic kidney disease. Nephron Clin Pract 2010;117:c160-c166. 査読有

④ Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, Watanabe T: Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins. Clin Exp Nephrol 2010;14:445-452. 査読有

⑤ Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, Yamamoto R, Yasuda K, Sasaki K, Kitamura H, Imai E, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T: Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage

3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1558-1565. 査読有

⑥ Iio K, Nagasawa Y, Iwatani H, Yamamoto R, Horii A, Okuzaki D, Furumatsu Y, Inohara H, Nojima H, Imai E, Isaka Y, Rakugi H: Microarray analysis of tonsils in immunoglobulin a nephropathy patients. Biochem Biophys Res Commun 2010;393:565-570. 査読有

⑦ Furumatsu Y, Nagasawa Y, Yamamoto R, Iio K, Iwatani H, Matsui I, Takabatake Y, Kawada N, Shoji T, Imai E, Isaka Y, Rakugi H: Specialist care and improved long-term survival of dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1930-1935. 査読有

⑧ Nagasawa Y, Yamamoto R, Marubashi S: Therapeutic apheresis in liver transplantation. Transplantationsmedizin 2010;22:S339-343. 査読無

⑨ 山本陵平: ネフローゼ症候群の疫学. 医学のあゆみ 2010;233:1058-1061. 査読無

⑩ Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada T, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H: A candidate gene approach to genetic prognostic factors of IgA nephropathy—a result of polymorphism research to distinguish genetic factors contributing to progression of iga nephropathy (PREDICT-IgAN). Nephrol Dial Transplant 2009;24:3686-3694. 査読有

⑪ Yamamoto R, Imai E: A novel classification for IgA nephropathy. Kidney Int 2009;76:477-480. 査読有

⑫ 山本陵平: IgA腎症の進行と遺伝子多型. 医学のあゆみ 2009;231:847-848. 査読無

⑬ 山本陵平, 長澤康行: 喫煙と慢性腎臓病. CLINICIAN 2009;56:639-644. 査読無

[学会発表] (計 8 件)

① 山本陵平, Short sleep duration as a predictor of proteinuria in urban employees, 第 5 回CKDフォーラム, 2011/2/12 キャッスルホテル名古屋

② 山本陵平, Cigarette smoking abrogates a renoprotective effect of

renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in patients with IgA nephropathy, 米国腎臓学会, 2010/11/20, Denver convention center

③ 山本陵平, Cigarette smoking abrogates a renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in patients with IgA nephropathy, 欧州腎臓学会, 2010/6/27, Munich convention center

④ 山本陵平, IgA 腎症における renin-angiotensin-aldosterone system 抑制薬 (RAASB) による腎保護作用と喫煙, 2010/6/17, 神戸国際会議場,

⑤ 山本陵平, Cigarette smoking abrogates a renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in patients with IgA nephropathy, 国際腎臓学会 Nexus Symposium 2010, 2010/4/17, 京都国際会議場

⑥ 山本陵平, IgA 腎症における Renin-Angiotensin-Aldosterone 系抑制薬の腎保護効果の予測因子としての喫煙の重要性, 第 33 回 IgA 腎症研究会, 2010/1/30, 東京ステーションコンファレンス

⑦ 山本陵平, A candidate gene approach to genetic prognostic factors of IgA nephropathy, 米国腎臓学会, 2009/10/30, San Diego convention center

⑧ 山本陵平, *ICAM-1* A1548G と *GPIIa* C807T/G873A は IgA 腎症の腎予後関連因子である, 第 52 回 日本腎臓学会学術総会 2009/6/5, パシフィコ横浜

[その他]
ホームページ等
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/clinicalresearch.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 陵平 (YAMAMOTO RYOHEI)
大阪大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 00533853