

論 文 内 容 要 旨

題目 Polymorphism in the human matrix Gla protein gene is associated with the progression of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients

(ヒト matrix Gla protein 遺伝子の多型は、維持血液透析患者の血管石灰化進展に関係している)

著者 Kazuhiro Yoshikawa, Hideharu Abe, Tatsuya Tominaga, Masayuki Nakamura, Seiji Kishi, Motokazu Matsuura, Kojiro Nagai, Kenji Tsuchida, Jun Minakuchi, Toshio Doi
平成 25 年 発行 Clinical and Experimental Nephrology 誌 に掲載予定

内容要旨

血管石灰化は維持血液透析患者によく認められる所見であり、維持血液透析患者の心血管疾患合併や死亡率に強く関係している。フラミンガム研究において、健常人の腹部大動脈石灰化が心血管死の予測因子となることが示されている。しかし、維持血液透析患者における腹部大動脈石灰化は、どれだけ心血管死亡に影響しているのか、十分には分かっていない。

Matrix Gla protein (MGP) は 84 個のアミノ酸から構成される 12kDa のビタミン K 依存性蛋白で、血管石灰化を抑制する重要な蛋白質の一つである。MGP ノックアウトマウスは出生時には一見正常でも、その後急速に動脈石灰化が進行し、6~8 週以内に血管破裂が生じ死亡してしまう。これまでの研究で、維持血液透析患者における血清 MGP 濃度と血管石灰化の関係については、評価が分かっている。

MGP 遺伝子のプロモーター領域やコード領域に存在する一塩基遺伝子多型 (SNPs) が転写活性に影響していると言われている。しかし、維持血液透析患者における MGP-SNPs と腹部大動脈石灰化の進展の関連性については、まだ十分には研究されていない。そこで、維持血液透析患者における腹部大動脈石灰化の進展速度は患者間で差があり、これが MGP-SNPs と関係しているという仮説を立証するべく、研究を行った。

この研究は安定した維持血液透析患者 134 名の後ろ向きコホート研究である。平成 13 年以降川島病院で維持血液透析を導入された患者を、平成 21 年 8 月か

様式 (8)

ら平成 22 年 11 月の間にリクルートした。腹部大動脈石灰化をマルチスライス CT スキャンの経年撮影画像で追跡した。MGP-SNPs としてプロモーター領域に代表的な T-138C (rs1800802) と G-7A (rs1800801) を、患者全血からゲノム DNA を抽出し特定領域を PCR で増幅し、シークエンサーで解析した。血清 MGP 濃度を既存のキットで測定した。腹部大動脈石灰化は、マルチスライス CT スキャンによる腹部大動脈カルシウムヴォリュームスコアを、専用解析用ワークステーションを用いて算出することで数値化し、一次関数にプロットすることでその進展速度を導き出した。

T-138C の CC ジェノタイプを持つ維持血液透析患者では、CT ジェノタイプや TT ジェノタイプを持つ患者と比較し、腹部大動脈石灰化の進展速度が有意に遅いことが判明した。T-138C ジェノタイプ間で、血清 MGP 濃度に有意な差を認めなかった。多変量解析にて、CT/TT ジェノタイプ、維持血液透析導入年齢高値、男性、Ca×P 積高値、HDL コレステロール低値、LDL コレステロール高値、フェリチン低値、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬未使用が、腹部大動脈石灰化の進展に有意に関連していた。

MGP -138CC ジェノタイプが、維持血液透析患者の血管石灰化の進展抑制と関連していることが示唆された。遺伝子情報は不変のものであるため、MGP 遺伝子のジェノタイプは、疾患の探索や分類、治療反応性の予測、合併症予後、死亡率を予測するバイオマーカーになり得ると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1160 号	氏 名	吉川 和寛
審査委員	主査 金山 博臣 副査 西村 匡司 副査 佐田 政隆		

題目 Polymorphism in the human matrix Gla protein gene is associated with the progression of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients

(ヒト matrix Gla protein 遺伝子の多型は、維持血液透析患者の血管石灰化進展に関係している)

著者 Kazuhiro Yoshikawa, Hideharu Abe, Tatsuya Tominaga, Masayuki Nakamura, Seiji Kishi, Motokazu Matsuura, Kojiro Nagai, Kenji Tsuchida, Jun Minakuchi, Toshio Doi

平成 25 年発行 Clinical and Experimental Nephrology に掲載予定

(主任教授 土井俊夫)

要旨 血管石灰化は維持血液透析患者によく認められる所見であり、維持血液透析患者の心血管疾患合併や死亡率に強く関係している。フラミンガム研究において、健常人の腹部大動脈石灰化が心血管死の予測因子となることが示されているが、維持血液透析患者における腹部大動脈石灰化の心血管死への影響については、十分に解明されていない。また、Matrix Gla protein (MGP)はビタミン K 依存性蛋白で、血管石灰化を抑制する重要な蛋白質の一つであるが、維持血液透析患者における MGP 遺伝子の一塩基遺伝子多型 (SNPs) と腹部大動脈石灰化の進展の関連性については、まだ十分には研究されていない。申請者らは、維持血液透析患者における腹部大動脈石灰化の評価を行い、その進展速度と MGP-SNPs の関連を検討している。

本研究は安定した維持血液透析患者 134 名の後ろ向きコホート

研究であり、腹部大動脈石灰化はマルチスライス CT スキャンの経年撮影画像で追跡・評価された。腹部大動脈カルシウムヴォリュームスコアを数値化し、一次関数にプロットすることでその進展速度を導き出している。患者から採血し血清 MGP 濃度を測定するとともに、MGP-SNPs としてプロモーター領域に代表的な T-138C をシーケンス法により解析し、腹部大動脈石灰化との関連を調べた。得られた結果は次の通りである。

- 1) T-138C の CC ジェノタイプを持つ維持血液透析患者(17 例)では、CT ジェノタイプ(70 例)や TT ジェノタイプ(47 例)を持つ患者と比較し、腹部大動脈石灰化の進展速度が有意に遅かった ($p=0.003$)。
- 2) T-138C 各ジェノタイプの間で、血清 MGP 濃度に有意な差を認めなかった ($p=0.72$)。
- 3) 多変量解析にて、腹部大動脈石灰化の進展に有意に関連する因子は、CT/TT ジェノタイプ ($p=0.01$)、維持血液透析導入年齢高値 ($p<0.001$)、男性 ($p=0.008$)、Ca×P 積高値 ($p<0.001$)、HDL コレステロール低値 ($p=0.03$)、LDL コレステロール高値 ($p=0.003$)、フェリチン低値 ($p=0.01$)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬未使用 ($p=0.02$)であった。

以上の結果より、MGP T-138C CC ジェノタイプが、維持血液透析患者の血管石灰化の進展抑制に関連していることが示された。また、各ジェノタイプの血清 MGP 濃度に差を認めなかったことから、局所における血管石灰化抑制作用が示唆された。本研究の結果は、透析患者の動脈硬化症進展の機序解明に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。