

学位授与番号：甲 1059 号

氏 名：濱田 華

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 14 日

学位論文名：

**Association between GLCCI1 promoter polymorphism (rs37972) and post-transplant hypertension in renal transplant recipients.**

（腎移植患者を対象とした GLCCI1 遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型と移植後高血圧の関連）

学位論文審査委員長：教授 馬目佳信

学位論文審査委員：教授 玉利真由美 教授 松浦知和

# 論文要旨

氏名	濱田 華	指導教授名	横尾 隆
<p>主論文</p> <p>Association between <i>GLCCI1</i> promoter polymorphism (rs37972) and post-transplant hypertension in renal transplant recipients. (腎移植患者を対象とした <i>GLCCI1</i> 遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型と移植後高血圧の関連)</p> <p>Aki Mafune Hamada, Izumi Yamamoto, Yasuyuki Nakada, Akimitsu Kobayashi, Yusuke Koike, Jun Miki, Hiroki Yamada, Yudo Tanno, Ichiro Ohkido, Nobuo Tsuboi, Hiroyasu Yamamoto, Mitsuyoshi Urashima, Takashi Yokoo Kidney and Blood Pressure Research 2017;42(6):1155-1163. doi: 10.1159/000485862. Epub 2017 Dec 8.</p>			
<p>要旨</p> <p>【背景・目的】移植後高血圧は、腎移植を受けた患者(レシピエント)において頻繁に認める合併症であり、移植腎の喪失、心血管疾患、死亡のリスクファクターである。グルココルチコイドは拒絶反応の予防目的で使用されるが、同時に移植後高血圧のリスクを増加させる。<i>GLCCI1</i> 遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型(rs37972)は、喘息においてグルココルチコイドに対する治療反応性と関連している。そこで、本研究では腎移植レシピエントを対象に <i>GLCCI1</i> プロモーター領域遺伝子多型と移植後高血圧の関連について検討した。</p> <p>【方法】2003年～2014年までに生体腎移植を受けたレシピエントを対象に、単施設後ろ向き研究を行い、50例が解析の対象となった。遺伝子多型は、患者の末梢血より抽出されたDNAを用いて、シーケンス解析を行った。血管内皮細胞における <i>GLCCI1</i> 蛋白の発現は、腎移植を受ける前のレシピエントの自己腎の検体を用いて、免疫組織学的染色を行い、定量した。エンドポイントは移植後3年目の時点での移植後高血圧の発症の有無とし、移植後高血圧に関連する因子を含めて多変量解析を行った。</p> <p>【結果】腎移植レシピエントにおける移植後高血圧の発症率は、<i>GLCCI1</i> 遺伝子多型 CCタイプ82% (14/17例)、CTタイプ90% (18/20例)、TTタイプ15% (2/13例)であった。多変量解析による補正を行っても、CC及びCTタイプは移植後高血圧の発症率と有意に関連を認めた(オッズ比10.6; 95%信頼区間1.32-85.8; P=0.026)。更に、腎臓の細動脈の血管内皮細胞における <i>GLCCI1</i> 蛋白の発現の程度は、CC及びCTタイプがTTタイプよりも有意に高かった。</p> <p>【結論】<i>GLCCI1</i> プロモーター領域遺伝子多型は移植後高血圧の発症と関連している可能性がある。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

濱田華氏の学位審査論文は主論文 1 編、参考論文 1 編よりなり、主論文は「Association between GLCCI1 promoter polymorphism (rs37972) and post-transplant hypertension in renal transplant recipients.」と題するもので *Kidney and Blood Pressure Research* 誌に掲載され、腎臓内科学講座分野に於いて横尾隆の指導によるものである。以下、学位論文の概要と審査委員会における審査結果について報告する。

腎移植を受けた患者に対してグルココルチコイドは拒絶反応の予防目的で使用されるが、この投与は移植後高血圧のリスクを増加させることが知られている。そこで、本研究では腎移植レシピエントを対象に GLCCI1 プロモーター領域遺伝子多型(rs37972)と移植後高血圧の関連について検討が行われた。その結果、腎移植レシピエントにおける GLCCI1 プロモーター領域の遺伝子多型が TT タイプのものでは、CC 及び CT タイプに比べて他の因子を補正した多変量解析を行っても移植後高血圧の発症率が低いことが示され、また腎移植レシピエントの腎生検の検体で細動脈の血管内皮細胞を調べたところ、遺伝子多型の違いで GLCCI1 タンパクの発現に差が認められ、この発現の差がグルココルチコイドの血圧の反応性の違いを引き起こして移植後高血圧の発症率の違いに関与している可能性が推論された。

学位公開審査会は平成 30 年 2 月 2 日、玉利真由美教授 松浦知和教授のご臨席の下、開催された。主論文の概要を中心とした濱田氏の発表に続いて口頭試問を行った。席上、審査委員から内容に関する以下のような数多くの質疑があった。

- ・このスタディーはどのような構想から行われたものだったか。
- ・腎移植後高血圧の特徴はどのようなものか。通常ステロイド投与による高血圧とどのように違うのか。
- ・ステロイド投与が移植後高血圧の危険因子となるメカニズムは何か。アルドステロン様作用との関連はないのか。
- ・過去のスタディーで GLCCI1 と高血圧の関連は示されているのか。
- ・高血圧やコルチゾールに関連する遺伝子のパスウェイにはどのようなものがあるか。
- ・移植前の疾患と多型の関連はどうか。
- ・プロモーターアッセイにおいて多型の違いで転写量の差が認められたのは何故か。
- ・プロモーター領域の遺伝子多型の部位に結合する転写因子は知られているのか。
- ・ステロイドの投与量の差で遺伝子の誘導がかかった可能性はないか

- ・免疫染色でタンパク定量を行っているが問題はないか。
- ・血管内皮での GLCCI の発現に差が認められているが他の内皮細胞での発現はどのようなものだったか。
- ・カウンター染色に PAS 染色を用いた理由について。
- ・結果はグルココルチコイドへの感受性を反映したものなのか、タンパクの発現量の差によるものなのか
- ・同じ遺伝子に注目した小児のネフローゼ症候群のスタディーとこのスタディーとの結果の違いは何によるものか。
- ・今後どのようにこの結果をバリデーションしていくのか。

濱田氏はこれらの質問に的確に回答した。その後、玉利教授および松浦教授と慎重に審議した結果、本研究では GLCCI1 プロモーター領域 rs37972 の遺伝子多型は移植後高血圧の発症に影響を与えていることが示され、特に TT タイプでは他の CC タイプ、CT タイプより発生が低く、これは同タンパクの腎臓細動脈血管内皮細胞での発現とも関連しており腎移植後高血圧のリスク評価に役立つ可能性が示唆され、その意義は大きいと判定し、学位を授与するに十分値すると認定した次第である。