

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学 領域 臨床薬理学 教育研究分野 氏名 横山 智士
<p>(論文題目)</p> <p>Impact of solute carrier transporter gene polymorphisms on serum creatinine concentrations in healthy volunteers</p> <p>(健常ボランティアにおける solute carrier (SLC) トランスポーター遺伝子多型が血清クレアチニン濃度に及ぼす影響)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】</p> <p>クレアチニン (Cr) は筋肉由来の代謝物であり、糸球体濾過量 (GFR) を評価するための重要な内因性物質である。Cr は糸球体濾過及び近位尿細管からの分泌により尿中へ排泄されるため、Cr クリアランス (CL_{Cr}) は、糸球体濾過のみによって尿中へ排泄されるインスリンのクリアランスより 20~30%高値を示す。近位尿細管では、有機アニオントランスポーター(OAT)2(SLC22A7)、有機カチオントランスポーター(OCT)2(SLC22A2)、OCT3(SLC22A3)、多剤排出トランスポーター(MATE)1(SLC47A1)、MATE2-K(SLC47A2)といった solute carrier (SLC) トランスポーターが発現しており、これらを介して Cr は尿中へ分泌される。近年報告されたゲノムワイド関連研究 (GWAS) では、Cr の代謝や尿細管分泌に影響を及ぼす可能性のある一塩基多型 (SNP) が複数同定されている。しかし、近位尿細管に発現する SLC トランスポーターに機能的な影響を及ぼすことが報告されている SNP のすべてが、GWAS で同定されたわけではない。本研究では、Cr の代謝に影響を及ぼす患者要因や臨床検査値に加え、先行研究において SLC トランスポーターの機能に影響し、かつ、日本人における SNP 頻度が 5%以上の、<i>SLC22A7</i> c.1586+206A>G、<i>SLC22A2</i> c.808G>T、<i>SLC22A3</i> c.1233G>A、<i>SLC47A1</i> c.922-158G>A、<i>SLC47A2</i> c.-130G>A 多型が血清 Cr (SCr) 濃度に及ぼす影響について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>本研究は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された (倫理委員会承認番号: 2016-028)。2016 年度岩木健康増進プロジェクトに参加した健診者のうち、血清シスタチン C (SCys-C) 濃度や SLC トランスポーター遺伝子多型の情報が不明、糖尿病、IgA 腎症、BMI が 25 以上、SCr 濃度が正常値以上、甲状腺機能異常 (FT3、FT4 又は TSH が正常値外)、及び何らかの医薬品を服用中の健診者は、本研究から除外された。体脂肪率と筋肉量は、タニタ体組成計 MC-190 (株式会社タニタ、東京、日本) を用いて生体電気インピーダンス法で測定し、腎機能マーカーである SCr および SCys-C 濃度は、それぞれ酵素法およびラテックス凝集比濁法を用いて測定した。SLC トランスポーター遺伝子多型は、日本人ゲノム開発ツールであるジャポニカアレイ (東芝、東京、日本) を用いて解析した。SCr 濃度を従属変数とし、年齢、性別、体格、臨床検査値及び既報の機能的 SLC トランスポーター遺伝子多型を説明変数とし、単変量および多変量解析を行い、SCr 濃度に影響を及ぼす独立因子を特定した。</p> <p>【結果】</p> <p>320 名の健診者が本研究の解析対象となった。平均年齢は 46.6±13.5 歳で、参加者の 53.8%が女性であった。健康状態に何らかの異常が認められる可能性を有していた健診者は本研究から除外されたため、体格や各検査値のばらつきは小さかった。SCr 濃度と最も良好な相関が認められたのは筋肉量であった ($r = 0.731$, $P < 0.001$)。また、体脂肪</p>	

率、尿酸濃度、体表面積、体重、及び SCys-C 濃度との間にも、相関係数が 0.5 以上の関係が認められた ($r = -0.624, 0.591, 0.583, 0.537$ 、及び 0.503)。SLC トランスポーター遺伝子多型については、*SLC47A2* c.-130G>A 多型間で SCr 濃度に有意差が認められた (G/G vs. G/A vs. A/A : 0.73 ± 0.13 vs. 0.69 ± 0.13 vs. 0.70 ± 0.13 mg/dL, $P = 0.017$)。重回帰分析の結果、筋肉量、SCys-C 濃度、体脂肪率、血清アルブミン濃度、及び *SLC47A2* c.-130G/G に独立性が認められ、SCr 濃度への影響の寄与率を示す標準化回帰係数は、それぞれ、 $0.505, 0.332, -0.234, 0.123$ 、及び 0.084 であった。これらの説明変数を用いて、SCr 濃度変動の 72.2% を説明できることが判明した。

【考察】

本研究において、*SLC47A2* c.-130G>A 多型が SCr 濃度に影響を及ぼすことが明らかとなった。SLC トランスポーターの阻害薬であるトリメトプリムを用いた *in vitro* の膜透過実験では、MATE2-K が近位尿細管での Cr 分泌において主要な役割を担っていることが明らかになっている。我々の以前の疫学研究においても、トリメトプリム服用患者の 90% 以上で SCr 濃度の上昇が確認されている。また他の先行研究においても、*SLC47A2* c.-130G/G グループでは、A アレルを有するグループと比較し、MATE2-K の基質であるメトホルミンの腎クリアランスが低下することが報告されている。したがって、*SLC47A2* c.-130G>A 多型は、SCr 濃度に影響を及ぼす可能性が考えられる。また、GFR が $40 \sim 80$ ml/min/1.73m² の患者では、CLcr に占める尿細管分泌の割合が、GFR の低下に伴い最大 50% 程度まで増加することが報告されている。健常ボランティアを対象とした本研究においては、SCr 濃度に及ぼす *SLC47A2* c.-130G>A 多型の影響は小さかったが、患者の GFR の程度によっては、本遺伝子多型の影響が強く認められる可能性も考えられる。今後、本研究結果の臨床的重要性を明らかにするために、疾患を有する患者や薬物を服用している患者を対象に、SLC トランスポーター遺伝子多型が SCr 濃度に及ぼす影響について、さらなる研究が必要である。