

医研192


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Insertion/Deletion Polymorphism
and Survival in a Cohort of Chronic Hemodialysis Patients

(慢性透析患者におけるアンジオテンシン変換酵素
挿入/欠失遺伝子多型と予後との関係)

氏 名 東上里 康司  印

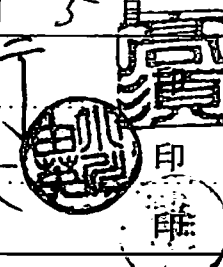
(直 筆)

背景	:	心	血	管	系	疾	患	の	発	症	お	よ	び	進	展	と	ア	ン	
ジ	オ	テ	ン	シ	ン	変	換	酵	素	(ACE)	挿	入	/	欠	失				
(I/D)	遺	伝	子	多	型	と	の	関	連	が	注	目	さ	れ	て	い	る		
が	,	腎	疾	患	の	発	症	,	進	展	と	の	関	連	で	は	一	定	
の	関	連	で	は	一	定	の												
成	績	は	得	ら	れ	て	い	な	い	。	わ	が	国	で	は	末	期	腎	
不	全	患	者	の	約	95%	に	透	析	療	法	が	行	わ	れ	,	慢	性	
透	析	患	者	に	お	け	る	心	血	管	系	疾	患	に	よ	る	死	亡	は
一	般	住	民	の	約	25	倍	と	非	常	に	高	い	。	し	か	し	,	
慢	性	透	析	患	者	に	お	け	る	ACE	I/D	遺	伝	子	多	型			
と	予	後	と	の	関	係	に	つ	い	て	の	報	告	は	な	い	。		
目	的	:	慢	性	透	析	患	者	に	お	け	る	ACE	I/D	遺	伝			
子	多	型	(II	型	,	ID	型	,	DD	型)	の	頻	度	を			
調	べ	,	遺	伝	子	多	型	と	予	後	と	の	関	係	に	つ	い	て	
前	向	き	に	調	査	を	行	っ	た	。									
方	法	:	沖	縄	県	に	お	い	て	,	1998	年	12	月	か	ら			
1999	年	8	月	に	登	録	さ	れ	た	慢	性	透	析	患	者	727			
名	(男	性	407	名	,	女	性	320	名	,	平	均	年	齢	±			
標	準	偏	差	55.4	±	13.9	歳	,	平	均	透	析	期	間					
88.4	±	66.5	月)	と	健	常	者	274	名	に	つ	い	て	,				
文	章	で	の	同	意	を	得	た	後	に	,	末	梢	白	血	球	か	ら	

D	N	A	を	抽	出	し	、	P	C	R	法	を	用	い	て	A	C	E	I	/	D	遺	
伝	子	多	型	を	決	定	し	た	。	慢	性	透	析	患	者	に	つ	い	て				
2	0	0	0	年	1	2	月	末	ま	で	の	約	2	年	間	、	予	後	を	追	跡		
し	た	。																					
結	果	:	慢	性	透	析	患	者	の	A	C	E	I	/	D	遺	伝	子	多	型			
の	頻	度	は	I	I	型	=	4	2	.	1	%	、	I	D	型	=	4	3	.	2	%	、
D	D	型	=	1	4	.	7	%	で	健	常	者	と	の	間	に	有	意	差	を			
認	め	な	か	っ	た	。	ま	た	、	末	期	腎	不	全	の	原	疾	患	の				
分	布	に	も	差	を	認	め	な	か	っ	た	。	追	跡	期	間	中	に	、				
I	I	型	1	9	名	、	I	D	型	2	8	名	、	D	D	型	6	名	の	計			
5	3	名	が	死	亡	し	た	。	年	齢	、	性	、	透	析	開	始	年	齢	、			
糖	尿	病	、	高	血	圧	、	総	コ	レ	ス	テ	ロ	ー	ル	、	血	清	ア				
ル	ブ	ミ	ン	等	で	補	正	し	た	コ	ツ	ク	ス	の	比	例	ハ	ザ	ー				
ド	モ	デ	ル	に	お	け	る	死	亡	の	相	対	危	険	率	(9	5	%				
信	頼	区	間)	は	、	I	I	型	に	対	し	て	、	D	D	型	は	1	.	0	3	
(0	.	3	8	-	2	.	8	5)	、	D	D	型	+	I	D	型	は	1	.	5	0
-	2	.	7	0)	で	あ	っ	た	。													
考	察	:	慢	性	透	析	患	者	に	お	け	る	A	C	E	I	/	D	遺	伝			
子	多	型	の	頻	度	は	健	常	者	と	変	わ	ら	な	い	こ	と	が	従				
来	の	報	告	と	同	様	に	示	さ	れ	、	末	期	腎	不	全	進	展	と				

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	東上里康司
論文審査委員	平成14年6月5日			
	主査教授	高須 信行		
	副査教授	小川 由英		
	副査教授	植田 真一郎		
(論文題目)				
Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Insertion/Deletion Polymorphism and Survival in a Cohort of Chronic Hemodialysis Patients				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に対し、その研究に至る背景、論文の内容と学術的水準、研究の 成果とその意義などについて慎重に審査し、次のような審査結果を得た。				
1. 研究にいたる背景と目的				
アンジオテンシン変換酵素挿入/欠失多型 (ACE I/D 多型) は、心筋梗塞 や狭心症の発症、Ig A 腎症や糖尿病性腎症の進展との関連が報告されてい るが、一方でそれを否定する報告もあり、一定の成績が得られていない。わ が国の末期腎不全患者の95%は透析療法をうけており、その患者の死亡原因 の1位は心血管系疾患によるもので、死亡の危険度は一般住民の25倍にも 達する。慢性透析患者における ACE I/D 多型と予後との関係についての報 告はなく、本研究では、ACE I/D 多型の頻度(腎不全進展との関連)ならび に予後との関連が検討された。				
2. 研究内容				
沖縄県内の慢性透析患者859名を1998年12月から1999年8月の間に登 録し、遺伝子解析の同意を文書で得た727名について、ACE I/D 多型の解 析が行なわれた。末梢白血球からゲノムDNAを抽出し、PCR法を用いて ACE I/D 多型を決定し、対象者の予後は2000年12月末までの約2年間追 跡調査が行なわれた。				

- 備考 1 用紙の規格はA4とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。

(1)

慢性透析患者の ACE I/D 多型の頻度は II, ID, DD のそれぞれ、42.1%, 43.2%, 14.7% であり、対照の健康成人の 40.1%, 43.1%, 16.8% との間に統計学的有意差は認められなかった。また、日本における一般住民を対象とした吹田研究の報告との間にも有意差を認めなかった。慢性透析患者と非透析者との間に差を認めなかったことから、ACE I/D 多型は末期腎不全の予測因子とはならないことが示された。

約2年間の予後追跡で、II型19名、ID型28名、DD型6名の計53名が死亡したが、生存率に統計学的有意差は認められなかった。また、Coxの比例ハザードモデルによる、DD vs II, DD vs (II + ID), (DD + ID) vs II のハザード比が算出されるが、有意な結果は得られなかった。さらに、ACE I/D 多型ごとに心血管死と非心血管死の頻度が比較されたが、統計学的有意差は得られなかった。このことから、ACE I/D 多型は慢性透析患者の短期予後の指標とはならないことが示された。

3. 研究成果と意義と学術的水準

本研究は比較的大規模な慢性透析患者集団を解析したが、末期腎不全への進展はACE I/D 多型と関連しないことを示した。このことは、腎不全に関連する遺伝子が議論されている中で重要な成績と考えられる。また、ACE I/D 多型は慢性透析患者の短期間の予後を予測する因子とはならず、今後、さらに別の遺伝子の検索が必要になるものと思われる。

以上により、本研究成果は国際的に認められる水準にあり、学位授与に十分値すると判断した。