CKD 患者の腎機能低下に及ぼす尿酸トランスポーター ABCG2 の保護的役割の解明

三輪 裕幸¹⁾ 内田 俊也²⁾ 柴田 茂²⁾
高田 龍平³⁾ 松尾 洋孝⁴⁾ 市田 公美¹⁾

背 景

我が国における CKD の患者数は年々増加しており, 2015 年に透析患者数が 32 万人を超えるなど, 国民の健康と生活に重大な影響を及ぼしている. 最近の研究によって, 生活習慣を基盤として発症する生活習慣病であっても遺伝的要因が大きく関与することが明らかになっており, CKD の発症・進展についても, 遺伝因子の影響を受けることが判明している. CKD についてより有効な対策を実施するためには遺伝因子の影響を明確にする必要があると考え, 本研究を計画した.

方 法

本研究で解析する遺伝子は, 尿酸分泌に働くトランスポーター ATP-binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2) である. ABCG2 遺伝子の変異の中で, 126 番目のグルタミンが終止コドンになる Q126X (rs72552713) は尿酸輸送能が消失し, 141 番目のグルタミンがリシンになる Q141K (rs2231142) は尿酸輸送能が半分に減少する. この 2 つの一塩基多型は, 同じハプロタイプ上には存在せず独立したリスクとして計算でき, この 2 つの組み合わせから ABCG2 の機能が推定できる. 帝京大学医学部附属病院を受診した CKD 患者を対象に, ABCG2 の推定機能と腎機能の低下速度の関係性を統計的に解析した. なお, 腎機能の低下速度は, 1 年当たりの eGFR の低下量で表した.

結 果

全症例 (n = 288) の解析では ABCG2 の推定機能と腎機能の低下速度の間に有意な関係は認められなかったが, 原疾患が糖尿病性腎症においては ABCG2 の推定機能が低いと腎機能の低下速度が有意に大きいことが判明した ($p < 0.05$ by ANOVA). また, 血圧, 尿蛋白, 血清尿酸も腎機能の低下に影響することが認められた.

考 察

ABCG2 は腎機能に対して保護的な役割があり, ABCG2 の機能低下は尿毒症物質の体内蓄積に影響し, CKD 進行に影響すると考えられる. 今回の解析結果から, ABCG2 の遺伝子型を調べることで腎機能の低下速度を予測することが可能になると思われる. 今後は更に症例数を増やすとともに, 実際の尿毒症物質の蓄積量やその他の遺伝因子についても解析を行っていく.

1) 東京薬科大学薬学部病態生理学教室

2) 帝京大学医学部内科

3) 東京大学医学部附属病院薬剤部

4) 防衛医科大学校分子生体制御学

Hiroyuki Miwa, Kimiyoshi Ichida

Shunya Uchida, Shigeru Shibata

Tappei Takada

Hiroataka Matsuo