

透析患者における遺伝子のコピー数多型と悪性腫瘍発症との関連調査

中島章雄*1 横尾 隆*1 浦島充佳*2

*1 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科 *2 同 分子疫学研究部

key words : 血液透析, 悪性腫瘍, 遺伝子, コピー数多型, テストステロン

要 旨

Copy Number Variation : CNV はゲノム構造のコピー数変化として定義され, 近年, 悪性腫瘍との関連を示した報告が数多くなされている. 特に UGT2B17 (4q, 13, 2) はテストステロン代謝に関与し大腸癌・血液腫瘍との関連が報告されている. 我々は血液透析患者 1,350 名を対象に UGT2B17 の CNV と悪性腫瘍の既往との関連を調査した. UGT2B17 のコピー数において 1+2 copy の患者は 0 copy の患者に比して, 有意に悪性腫瘍の既往を有する割合が高かった. 今後経年的な悪性腫瘍の発症を調査する予定である.

1 背 景

透析患者の死亡原因として, 心疾患, 感染症に伴う要因に続き悪性腫瘍に伴う死亡は約 10% を占め, 割合も上昇傾向にある. 悪性腫瘍の発症要因の一つとして, 遺伝子多型 SNPs (single nucleotide polymorphisms) との関連が多数指摘されている. しかし, SNPs と悪性腫瘍との関係は当初の予想より低く, SNPs を中心した解析法の限界が指摘されている. copy number variation (CNV) は 1 Kb 以上のゲノム構造異常によるコピー数変化として定義され, CNV の変化の起こりやすさは SNPs と比較して 100~10,000 倍以上の突然変異率をもつとされており, 遺伝子の構造・機能に

与える効果は大きい.

現在までに, CNV と悪性腫瘍との関連を示した報告が数多くなされている. なかでも UGT2B17 (4q, 13, 2) は大腸癌・血液腫瘍との関連を指摘されており, テストステロンの代謝を介して影響すると報告されている. しかし, 透析患者を対象とし, 悪性腫瘍発症について CNV の解析を行った研究は今までなされていない.

2 目 的

血液透析患者の遺伝子の CNV を解析し, CNV と透析患者の悪性腫瘍発症との関連を明らかにすることにある.

3 方 法

研究対象は, 17 カ所の東京・神奈川・千葉・埼玉の透析施設に通院中の血液透析患者 1,350 名とした. UGT2B17 は RT-PCR を用いてコピー数の解析を行った. hepcidin は ELISA 法 (Peninsula laboratories international®) を用いた.

解析方法として, UGT2B17 は 0~2 copy に分類されるため, それぞれのコピー数多型とテストステロンの相関について解析を行い, 悪性腫瘍の罹患を目的変数として logistic 回帰分析を行った.

4 結果

UGT2B17のコピー数は、0 copy : 1,019名, 1 copy : 325名, 2 copy : 6名であった。テストステロン濃度は、男性 : 3.64 ng/ml, 女性 : 0.22 ng/mlであった。テストステロン濃度とUGT2B17のコピー数の関係については、男性 (0 copy : 3.65 ng/ml, 1+2 copy : 3.57 ng/ml, P-value : 0.589), 女性 (0 copy : 0.22 ng/ml, 1+2 copy : 0.24 ng/ml, P-value : 0.631) であり、有意な相関は認められなかった。

テストステロン濃度に寄与する因子として、多変量

解析の結果では年齢, Hb, PTH が有意な因子であった。悪性腫瘍の既往は166名に確認され、悪性腫瘍の既往を目的変数としてlogistic回帰分析を行ったところ、年齢、糖尿病の既往に加えてUGT2B17が有意な因子であり、UGT2B17の1+2 copyはOR 1.57 (P-value : 0.039) であった。

今後、数年間前向きに悪性腫瘍の発症を調査する予定である。

本研究は、平成25年度日本透析医会公募研究助成によって行われた。