Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Association of alpha-actinin-3 polymorphism with sarcopenia in kidney transplant recipients

藤本，卓也

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2023-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第8695号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100485879

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Association of alpha-actinin-3 polymorphism with sarcopenia in kidney transplant recipients

腎移植後患者におけるサルコペニアとα-アクチン-3 遺伝子多型との関連

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

腎泌尿器科学

（指導教員：黒田 良祐教授）

藤本　卓也

【背景】
サルコペニアは筋力、筋量、身体機能にて定義される疾患で、死亡率の増加や医療費の増加と関連している。末期腎不全患者（ESKD）は代謝亢進、酸化ストレス、インスリン抵抗性、尿毒症による食欲不振、運動不足、炎症、栄養不良など様々な要因でサルコペニアになるリスクが高く、心血管イベントの増加と関連していると言われている。腎移植は、ESKD 患者にとって最も効果的な治療法の一つであり、理論的にはサルコペニアの危険因子を排除することにより筋肉量や筋力を回復させると考えられる。しかし、ESKD におけるサルコペニアの有病率は 32.7～73.5%、腎移植後のサルコペニアの有病率は 20～72.1%と報告されており、サルコペニアの原因が取り除かれた腎移植後でも ESKD 患者にはサルコペニアのリスクが高く、前述の原因以外の要因も存在すると考えられます。近年、サルコペニアの原因として様々な要因が報告されており遺伝子多型（SNP s）の関与も報告されている。しかし、腎移植後患者のサルコペニアに対する SNPs の影響を評価した研究はほとんどない。本研究では、腎移植後のサルコペニアへの影響を明らかにするために腎移植前後で筋肉量を評価し、腎移植後の SNPs と筋萎縮の関係を検討した。

【対象と方法】
2017 年 1 月から 2018 年 12 月において神戸大学医学部附属病院で腎移植を受けた患者 65 名を対象とした。
サルコペニアの指標である骨格筋量を Psoas Muscle Index（PMI）を用いて測定した。PMI は、CT 画像を用いて L4/5 腰椎レベルの左右の大腰筋の断面積の合計を被験者の身長で補正し算出した（cm^2/m^2）。全患者が腎移植前と腎移植 1 年後に CT スキャンを受け、PMI の変化率を次のように算出した：デルタ PMI＝（腎移植 1 年後の PMI-腎移植前の PMI）/ 腎移植前の PMI×100。腎移植後 1 年で PMI が増加した患者、PMI が減少した患者の 2 群に層別化し患者特性や SNP s の頻度分布を比較検討した。SNPS は既存の報告からサルコペニアに関連する 5 つの遺伝子多型（SOAT2 rs2272303, FZR1 rs740681, ACTN3 rs1815739, MTHFR rs1801131, KLF5 rs1028883）同定し、臨床検査における残血を使用し SNPs を同定した。

【結果】
腎移植前の PMI は 7.4（4.6-13.2）cm^2/m^2、腎移植後 1 年の PMI は 7.0（3.6-13.6）cm^2/m^2 で、腎移植後 1 年で PMI は有意に低下していた（$p<0.05$）。腎移植後 1 年で 43 人（66.2%）の PMI が減少し、22 人（33.8%）の PMI が上昇した。PMI 減少群と PMI 増加群では、患者特性（年齢、性別、BMI、透析期間、CNI の種類、mTOR 阻害剤の使用の有無、術後 1 年での血性 Cr 値、血液適合/不適合腎移植、生体/死体腎移植、先行的腎移植の有無）に有意な差は認められなかった。デルタ PMI は -6.43（-26.32～23.88）% であった。PMI 増加群と PMI 減少群における各 SNPs の分布割合に関して、ACTN3 遺伝子の

rs1815739 SNP は以下の結果であった。TT、TC、CC 遺伝子型の分布は PMI 減少群でそれぞれ 44.2%、44.2%、11.6%、PMI 増加群で 27.3%、36.4%、36.4%で、TC、TT 遺伝子型は CC 遺伝子型に比べて PMI 低下のリスクが高い結果であった（OR, 4.23; 95% CI, 0.05-0.97; p = 0.025 ）。さらに、ACTN3 の rs1815739 SNP の T 対立遺伝子の頻度は PMI 減少群 66.3%、PMI 増加群で 45.5%で、PMI 減少群で有意に高かった（OR, 2.34; 95% CI, 0.18-0.95; p = 0.025）。

CC、CT、TT 遺伝子型のデルタ PMI はそれぞれ 4.25（-13.64～14.58）、-8.29（-12.69～2.69）、-7.19（-23.79～19.38）で（p = 0.027）、TT 遺伝子型のデルタ PMI は CC 遺伝子型よりも有意に低かった（p = 0.023）。

【考察】

腎移植後患者のサルコペニアと SNPs との関連を評価した研究はほとんどない。そこで腎移植後の SNPs と筋萎縮の関係を検討した。本研究では、サルコペニアの程度を評価するための代替マーカーである PMI が腎移植後に低下していることを確認した。さらに、腎移植を受けた日本人患者において、ACTN3 の rs1815739 SNP の T/T および T/C 遺伝子型を持つ患者は、C/C 遺伝子型を持つ患者よりも PMI が低下するリスクが高い可能性があることを明らかにした。

既知の研究で、腎移植はサルコペニアの原因である代謝性アシドーシスや慢性炎症を改善することで筋肉量や身体機能を改善することが示されている。それにもかかわらず、いくつかの研究では腎移植後に筋肉量が減少することや腎移植後にサルコペニアが増加することが報告されており、その原因としては術後の活動量の低下、運動不足、ステロイドやカルシニューリン阻害剤、mTOR 阻害剤などの免疫抑制剤の使用に伴う代謝異常が挙げられている。本研究は、腎移植後に PMI が低下することを示し、PMI 増加群と PMI 減少群の間で患者背景に差を認めず、腎移植後のサルコペニアに寄与する遺伝的要因を含む他の要因の存在を示唆するものであった。

ACTN3 は筋節を区切る Z 膜の主要な構成成分で、筋収縮や骨格筋の構造維持に関与している。ACTN3 遺伝子のナンセンス塩基置換 rs1815739 多型は第 16 エクソンの C>T の塩基置換により 577 番目のアミノ酸をアルギニンから終止コドンへと変化させる。したがって、この多型を有する者は ACTN3 を発現しておらず ACTN2 が代償的に発現している。ACTN3　rs1815739 多型は筋力やパワーパフォーマンスに影響することが報告されている。また、サルコペニアとの関連も報告されており、例えば韓国の高齢者において T 対立遺伝子保有者はC対立遺伝子保有者よりもサルコペニアのリスクが高いことが報告されている。本研究は、ACTN3 rs1815739 多型が腎移植後のさらなる筋萎縮に対する感受性を高める可能性を示す結果となった。

腎移植後のサルコペニアは死亡率や移植腎機能の発現遅延、低下、急性拒絶反応に影響すると言われている。したがって、術前よりサルコペニアの危険因子を評価し早期に予防介入す

ることが重要である。今回の結果は、術前の遺伝子スクリーニング検査が腎移植後の ESKD 患者のサルコペニアを予測し、術後の食事療法やリハビリテーションなどの治療介入に有益である可能性を示唆している。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲　第3297号	氏　　名	藤本　卓也
論文題目 Title of Dissertation	腎移植後患者におけるサルコペニアとα-アクチン-3 遺伝子多型との関連 Association of alpha-actinin-3 polymorphism with sarcopenia in kidney transplant recipients		
審査委員 Examiner	主　　査 Chief Examiner 副　　査 Vice-examiner 副　　査 Vice-examiner	酒井　良忠 福本　巧 児玉　裕三	

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景】末期腎不全患者（ESKD）は代謝亢進、酸化ストレス、インスリン抵抗性、尿毒症による食欲不振、運動不足、炎症、栄養不良など様々な要因でサルコペニアになるリスクが高く、心血管イベントの増加と関連していると言われている。腎移植は、ESKD 患者にとって最も効果的な治療法の一つであり、理論的にはサルコペニアの危険因子を排除することにより筋肉量や筋力を回復させると考えられる。しかし、ESKD におけるサルコペニアの有病率は 32.7～73.5%、腎移植後のサルコペニアの有病率は 20～72.1%と報告されており、サルコペニアの原因が取り除かれた腎移植後でも ESKD 患者にはサルコペニアのリスクが高く、前述の原因以外の要因も存在すると考えられる。近年、サルコペニアの原因として様々な要因が報告されており遺伝子多型（SNP s）の関与も報告されている。しかし、腎移植後患者のサルコペニアに対する SNPs の影響を評価した研究はほとんどない。本研究では、腎移植後のサルコペニアへの影響を明らかにするために腎移植前後で筋肉量を評価し、腎移植後の SNPs と筋萎縮の関係を検討した

【方法】2017 年 1 月から 2018 年 12 月において神戸大学医学部附属病院で腎移植を受けた患者 65 名を対象とした。

サルコペニアの指標である骨格筋量を Psoas Muscle Index (PMI) を用いて測定した。PMI は、CT 画像を用いて L4/5 腰椎レベルの左右の大腰筋の断面積の合計を被験者の身長で補正し算出した（cm2/m2）。全患者が腎移植前と腎移植 1 年後に CT スキャンを受け、PMI の変化率を次のように算出した：デルタ PMI＝（腎移植 1 年後の PMI-腎移植前の PMI）/ 腎移植前の PMI×100。腎移植後 1 年で PMI が増加した患者、PMI が減少した患者の 2 群に層別化し患者特性や SNP s の頻度分布を比較検討した。SNPS は既存の報告からサルコペニアに関連する 5 つの遺伝子多型（SOAT2 rs2272303, FZR1 rs740681, ACTN3 rs1815739, MTHFR rs1801131, KLF5 rs1028883）同定し、臨床検査における残血を使用し SNPs を同定した。

【結果】腎移植前の PMI は 7.4 (4.6-13.2) cm2/m2、腎移植後 1 年の PMI は 7.0 (3.6-13.6) cm2/m2 で、腎移植後 1 年で PMI は有意に低下していた（$p<0.05$）。腎移植後 1 年で 43 人（66.2%）の PMI が減少し、22 人（33.8%）の PMI が上昇した。

ACTN3 遺伝子の rs1815739 SNP は以下の結果であった。TT、TC、CC 遺伝子型の分布は PMI 減少群でそれぞれ 44.2%、44.2%、11.6%、PMI 増加群で 27.3%、36.4%、36.4%で、TC、TT 遺伝子型は CC 遺伝子型に比べて PMI 低下のリスクが高い結果であった (OR, 4.23; 95% CI, 0.05-0.97; $p = 0.025$)。さらに、ACTN3 の rs1815739 SNP の T 対立遺伝子の頻度は PMI 減少群 66.3%、PMI 増加群で 45.5%で、PMI 減少群で有意に高かった (OR, 2.34; 95% CI, 0.18-0.95; $p = 0.025$)。

CC、CT、TT 遺伝子型のデルタ PMI はそれぞれ 4.25（-13.64～14.58）、-8.29（-12.69～2.69）、-7.19（-23.79～19.38）で（$p = 0.027$）、TT 遺伝子型のデルタ PMI は CC 遺伝子型よりも有意に低かった（$p = 0.023$）。

【考察】本研究では、サルコペニアの程度を評価するための代替マーカーであるPMIが腎移植後に低下していることを確認した。さらに、腎移植を受けた日本人患者において、ACTN3のrs1815739 SNPのT/TおよびT/C遺伝子型を持つ患者は、C/C遺伝子型を持つ患者よりもPMIが低下するリスクが高い可能性があることを明らかにした。腎移植後のサルコペニアは死亡率や移植腎機能の発現遅延、低下、急性拒絶反応に影響すると言われている。したがって、術前よりサルコペニアの危険因子を評価し早期に予防介入することが重要である。今回の結果は、術前の遺伝子スクリーニング検査が腎移植後のESKD患者のサルコペニアを予測し、術後の食事療法やリハビリテーションなどの治療介入に有益である可能性を示唆しており、重要な知見を得たものとして価値ある集積と認められる。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。