Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Association of the PCK2 gene polymorphism with new-onset glucose intolerance in Japanese kidney transplant recipients

Yokoyama, Naoki

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2018-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第7254号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007254

※ 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 the *PCK2* gene polymorphism with new-onset glucose intolerance in Japanese kidney transplant recipients

日本人腎移植患者におけるPCK2遺伝子多型と腎移植後新規発症の耐糖能異常との関連

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：藤澤　正人教授）

横山　直己

【背景】

近年、免疫抑制療法の進歩により急性拒絶反応の発生率が低下し、腎移植後移植片の生存率は劇的に改善された。その結果心臓血管疾患（CVD）は特に長期に生着している腎移植レシピエントにおいて、移植片喪失にもつながる新たな問題となっている。移植後新規発症糖尿病（NODAT）は腎移植後患者の重大な合併症の1つである。 NODATは長期グラフト機能に影響することが知られており、またCVDの主要な危険因子として報告されている。また糖尿病耐糖能障害（IGT）と診断された患者でも通常の耐糖能を有する患者よりもCVDの発症率が高いとも言われている。したがって IGT の危険因子の特定は腎移植後における長期の生存率、生着率を改善する鍵となる可能性がある。グルココルチコイドは腎移植後の免疫抑制療法として使用される主要な免疫抑制剤である。しかしながらグルココルチコイドは肝臓の糖新生を阻害するだけでなく脂肪組織における脂肪分解を阻害することで、インスリン抵抗性を誘導し耐糖能異常をもたらす。 グルココルチコイドに起因するこのインスリン抵抗性は、NODATの主要な危険因子の一つとみなされている。また最近の研究では、遺伝的要因が 2 型糖尿病の発症に関与することが示されている。例えば肝臓および他組織におけるグルコース代謝を担う遺伝子の多型は2型糖尿病の発症に影響する。しかし、腎移植後のNODATまたはIGTの発生に対する遺伝的要因の影響についてはほとんど知られていない。

【目的】

今回腎移植後患者の糖代謝に関与する蛋白質をコードする遺伝子を解析し、その一塩基多型（SNP）と腎移植後の耐糖能悪化との関連を検討した。これによりSNPなど遺伝的要因が腎移植後の NODAT または IGT 発症の危険因子となり得るか検討することを本研究の目的とした。

【方法】

2007年から2015年の間に神戸大学病院で施行された腎移植患者110例のうち、移植前に糖尿病と診断されていた患者11例、15歳未満の患者11例、研究の参加に同意を得られなかった患者32例をこの研究から除外した。また75g経口耐糖能試験（75gOGTT）を腎移植前および腎移植後12ヶ月後に施行し、 腎移植前の 75gOGTT で IGT または糖尿病と診断された患者 18 例を除外した。最終的に腎移植前に正常耐糖能を有する 38 例の患者が本研究の対象となった。これら 38 例のうち、1 年後の 75gOGTT において血漿グルコース 120 分値が 140mg/dL 以上の患者を新規発症耐糖能障害（NIGT）群、未満の患者を正常耐糖能（NOR）群

と定義した。全ての患者のゲノムDNAを末梢血単核細胞から抽出した。我々は糖代謝関連遺伝子として以下の7つの遺伝子を選び、そのSNPから日本人に頻度の高い8種類を選択し解析した。PCK2のrs4982856、SLC2A2のrs1499821およびrs5398は肝臓におけるグルコース代謝に関与する蛋白質をコードする遺伝子のSNPであり、またIGF2BP2、CDKN2A / B、HHEX、SLC30A8、およびCDKAL1におけるrs4402960、rs10811661、rs1111875、rs13266634およびrs7756992は、他の組織におけるグルコース代謝に関連する遺伝子のSNPであった。患者背景因子および上記SNPと耐糖能異常発症の関連を検討した

【結果】

75gOGTTにおけるグルコース投与前および投与後120分での血漿グルコース平均値は、腎移植前では74.5±8.2および108.1±19.0mg / dL、腎移植後12か月では85.2±9.1および123.5±30.0mg / dLであり、両方の値に有意差が認められた。全38例の患者のうち11例がNIGT群であり、27例がNOR群であった。ドナーおよびレシピエントの性別および年齢、透析期間、急性拒絶反応の有無、糖尿病の家族歴、カルシニューリン阻害剤の種類、移植後12か月までのメチルプレドニゾロンの総投与量で、NORとNIGT群の間の有意差は認めなかった。この研究に含まれた患者38例と日本人の母集団サンプルの間で、全てのSNPにおいて遺伝子型分布の差異は認めなかった。PCK2遺伝子のSNPであるrs4982856に関して、研究集団全体の遺伝子型の分布はT/Tが12例（31.6%）、T/Cが22例（57.9%）、C/Cが4例であった。NIGT群では、T/Tが7例（63.6%）、T/Cが4例（36.4%）、C/Cが0例（0%）であった。NOR群では、T/ Tが5例（18.5%）、T/Cが18例（66.7%）、C/Cが4例であった。NIGT群11例のうち7例でrs4982856における遺伝子型がT/Tであったが、NOR群27例では5例のみがこの遺伝子型を有していた。rs4982856におけるT対立遺伝子の頻度は、NIGT群で有意に高かった（p=0.015）。またrs4982856におけるT対立遺伝子のホモ接合性は耐糖能異常のリスクと有意に関連していた（p=0.003）。他のSNPは耐糖能異常のリスクと関連していなかった。

【考察】

透析療法と比較し腎移植は、腎臓機能を移植片で置き換えることによりCVDの危険因子を改善する。しかしながら免疫抑制療法により発症しうるNODATおよび脂質異常症などはCVDの新たな危険因子となる。アメリカ心臓協会は最近、糖尿病やIGTの顕在化がCVD関連の死亡率や罹患率を増加させる可能性があると報告している。したがって腎移植後のNODATまたはIGTの予防は、CVDの発生率を低減させ、最終的に腎移植後の生着、生存率を改善するために重要である。

2型糖尿病においては既に年齢、性別、肥満、家族歴などいくつかの危険因子が同定されており、またグルコース代謝に関与する蛋白質をコードする遺伝子のSNPを含む遺伝的要因も危険因子として同定されている。本研究ではPCK2遺伝子のSNPが腎移植後のIGTの発症と関連している可能性があることを示した。

同じ薬物に対する個々の反応の変動はしばしば多様な治療効果をもたらし、逆に一部の患者では薬物誘発性の有害事象に対する異なる感受性が生じることはよく知られている。そのため薬物代謝または生物学的活性を担う蛋白質をコードする遺伝子のSNPは、いくつかの疾患の予後および治療的介入の有効性の予測マーカーとして有用であり得る。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）は、オキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸に変換するリアーゼファミリーの酵素である。PEPCKには2つのアイソザイムがあり、細胞質型であるPEPCK-Cとミトコンドリア型であるPEPCK-Mがある。PCK2遺伝子はミトコンドリアオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸に変換するPEPCK-Mをコードする。PEPCK-MはPEPCK-Cと協力して基質やエネルギーの利用の変化に応じて糖新生やTCAサイクルを調整し、肝臓におけるグルコースと脂質代謝の調節に役割を果たすと言われている。したがって本研究で見られるように、PCK2の変異は肝臓におけるインスリン抵抗性に影響し、結果として腎移植後のIGTの発症に関与していると考えられた。

【結論】

PCK2遺伝子のSNPが腎移植後の耐糖能異常発症と相関することを示した。腎移植後の日本人において、PCK2遺伝子のSNPであるrs4982856のT/T遺伝子型は、T/CおよびC/C遺伝子型よりもグルココルチコイドによる耐糖能異常発症のリスクが高い可能性がある。

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2799号	氏　名	横山　直己
論文題目 Title of Dissertation	Association of the PCK2 gene polymorphism with new-onset glucose intolerance in Japanese kidney transplant recipients 日本人腎移植患者におけるPCK2遺伝子多型と腎移植後新規発症の耐糖能異常との関連		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 西　慎一 副　査 Vice-examiner. 小川 渉 副　査 Vice-examiner 飯島 一誠		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

背景と目的: 腎移植患者の移植後新規発症糖尿病(NODAT)あるいは耐糖能異常(IGT)は、レシピエントの心血管系疾患発症あるいは腎生着率に関与するリスク因子である。NODAT発症に関わる危険因子として、糖尿病家族歴や男性、腎移植時のBody mass index等の他、免疫抑制剤として投与されるグルココルチコイドがあげられる。また、最近では、糖産生酵素遺伝子であるPCK2遺伝子を含む糖代謝異常関連遺伝子のSNPとNODATまたはIGTとの関連も注目されている。本研究ではこの点を検討した。

対象と方法: 2007年から2015年の間に神戸大学医学部附属病院で腎移植受け、術前に耐糖能異常がない症例38例を対象とした。腎移植後1年目に75gOGTTを施行し、120分血糖値が140mg/dL以上の患者を新規発症耐糖能異常(NIGT)と定義した。糖代謝異常に関連する7種の遺伝子から、日本人で頻度の高い8種類のSNP、PCK2のrs 4982856、SLC2A2のrs1499821、rs5398、IGF2BP2のrs4402960、CDKN2A/Bのrs10811661、HHEXのrs1111875、SLC30A8のrs1326634およびCDKAL1のrs7756992に関して、NIGT群と正常群で各alleleの出現頻度を比較し、NIGTに対するスリク因子を探索した。

結果: 38症例の平均空腹時血糖値(74.5±8.2 mg/dL vs.108.1±19.0 mg/dL)及び糖負荷120分値 (85.2±9.1 mg/dLvs. 123.5±30.0 mg/dL)は、移植前と比較し移植後1年目 にはどちらも有意に上昇していた。38症例の内、移植後1年目にNIGTと診断された症例は11例(28.9%)であった。残りは正常群とした。両群に年齢、性比、BMI、急性拒絶反応、DM 家族歴には差は認められなかった。7 種の遺伝子、8 種類の SNP に関するallele/genotype分布とNIGTの関連を検討したところ、PCK2遺伝子rs4982856のSNP、つまりTT vs.C/T+CC群間に有意な関連性を認めた (p=0.003)。全例38例中TTは12例(31.6%)、T/C22例(57.9%)、C/C4例(10.5%)で、NIGT群11例ではTTが7例(63.6%)、T/C4例(36.4%)、C/C0例(0.0%)であった。

考察: 糖代謝異常に関連する7種の遺伝子の中で、PCK2のrs 4982856に関しては、T alleleを有することが移植後の新規耐糖能障害発症の危険因子であることが判明した。PCK2遺伝子は、オキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸に変換するホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)のうち、ミトコンドリア型であるPEPCK-Mをコードするが、PEPCK-Mは糖新生やTCAサイクルを調整し肝臓における糖・脂質代謝に関与する。PCK2の変異がステロイド投与の影響を受け、耐糖能異常を惹起した結果と推測した。

結論: 本研究は、PCK2遺伝子のSNPとNIGTとの関連を明らかにした。リスク因子を有するレシピエントの移植後免疫抑制薬やステロイド薬の早期調節対策に繋がる重要な知見を得たものとして、価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。