

氏名	大西 章史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6028号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Urine 5MedC, a Marker of DNA Methylation, in the Progression of Chronic Kidney Disease (DNAメチル化のマーカである尿中5MedCと慢性腎臓病進展の関連の検討)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 光延文裕 准教授 渡邊豊彦

学位論文内容の要旨

近年、DNAメチル化修飾の変化が慢性腎臓病（CKD）の進展に関与している可能性が報告されている。5-メチル-2'-デオキシシチジン（5MedC）はDNAの過剰メチル化の指標であることが示唆されており、尿中5MedCとCKD進行の関係について検討を行った。308例のCKD患者（中央値年齢54歳、男性53.2%、原疾患：糸球体腎炎51.0%）を対象に、随時尿を用いて5MedC濃度を競合的ELISA法により測定し、尿中5MedCとアルブミン尿、尿中 α -1ミクログロブリン（ α 1MG）やCKDに関係する臨床パラメーターとの関連について検討を行った。腎機能の予後評価のため、尿検体採取日を起点として3年間前向きに追跡調査を行った。尿中5MedC濃度はCKD stage G1-3と比較して、より進行したCKD stage G4-5で有意に高値であった。多変量ロジスティック回帰分析では尿中5MedC高値はCKD進行と有意に関連した。またeGFR30%以上の低下または腎代替療法への導入をエンドポイントに設定したKaplan-Meier分析では尿中5MedC高値は顕性アルブミン尿や尿中 α 1MG高値と組み合わせることにより有意に腎予後を予測することが可能であった。

これらの結果から、尿中5MedCは腎機能低下と関連しており、CKD患者の腎機能予後を予測する新規のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。CKD進行に果たす尿中DNAメチル化修飾の役割については更なる研究が必要である。

論文審査結果の要旨

慢性腎臓病（CKD）患者の腎機能予後を予測するバイオマーカーが切望されている。本研究では、DNAメチル化修飾の変化はCKDの進展に関与するとの報告を受け、DNAメチル化の指標として5-メチル-2'-デオキシシチジン（5MedC）に着目し、尿中5MedCとCKD進行の関係について、308例の患者を対象に検討した。その結果、尿中5MedC値はCKD stage G1-3と比較してG4-5で有意に高値であり、多変量ロジスティック回帰分析で尿中5MedC高値はCKD進行と有意に相関することを見出した。また、eGFR30%以上の低下または腎代替療法への導入をエンドポイントとしたKaplan-Meier分析では、尿中5MedC高値は顕性アルブミン尿や尿中 α 1MG高値と組み合わせることにより、有意に腎予後を予測可能であることを示した。

5MedCの基準値設定の根拠が曖昧であること、5MedC単独ではバイオマーカーとしての有用性に乏しいものの、尿中5MedCは腎機能低下と関連しており、腎機能予後を予測する候補マーカーとしての可能性を示唆した点は評価できる。

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。