

# 論文内容要旨

## Telomeric G-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients

(血液透析患者におけるテロメア G テール長と  
心血管事故による入院イベントとの関係)

Clinical Journal of the American Society of Nephrology,  
in press

主指導教員：正木崇生教授

(病院 腎臓内科)

副指導教員：田原栄俊教授

(基礎生命科学部門 細胞分子生物学)

副指導教員：河野修興教授

(応用生命科学部門 分子内科学)

平塩 秀磨

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

## Telomeric G-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients

(血液透析患者におけるテロメア G テール長と  
心血管事故による入院イベントとの関係)

テロメアは真核生物の染色体末端に位置し、6塩基からなる 5'-TTAGGG-3'が繰り返されている特徴的な配列を有する構造をしている。細胞の分裂・増殖には DNA の複製が必須であるが、複製時には完全な複製が得られず、複製のたびに染色体末端のテロメア長は短縮していく。これを末端複製問題(end replication problem)といい、細胞の老化、ひいては臓器機能不全や個体寿命に関わると考えられている。テロメア G-テール (以下 G テールと略する) は、総テロメアの最末端部分に位置し、テロメアにおけるループ構造を維持する上で極めて重要な役割を果たしている。このループ構造は、染色体の保護機構を司り、テロメア及び染色体の安定性に大きく寄与している。酸化ストレスなどによりテロメアが傷害を受けるとき、まず G テールが先行して傷害を受け、同ループ構造の維持が困難となりテロメア長が短縮していく。しかし *in vitro* の研究では、総テロメア長の短縮よりも G テールの短縮が、より鋭敏に細胞老化を反映すと報告されている。しかしこの G テールの測定手順は煩雑であり、多検体の評価が難しく、臨床検体での検証がなされてこなかった。しかし近年 hybridization protection assay (以下 HPA) 法を用いて G テール長を測定する手法が確立した。我々は、この手法を用いて G テール長が、血液透析患者における将来の心血管イベントの予測因子としてより有用であるという仮説の下、前向き観察研究を行った。

維持血液透析患者 203 名を対象とし、中央値 48 ヶ月の追跡期間中に生じた新規の心血管イベントと G テール長または総テロメア長との関連を調査した。コントロール群としては、腎疾患を有さず、血液透析患者群と年齢および性別をマッチさせた 203 人のボランティアを被験者として選定した。

G テールと総テロメアは、コントロール群よりも、血液透析患者群で有意に短縮していた。G テールは独立して心血管疾患の既往歴と負の相関を有していたが総テロメア長ではその相関は見られなかった。追跡期間中に延べ 80 件の心血管イベントが発生したが、総テロメア長は、心血管イベントの予測因子とはならなかった。年齢、性別、心血管イベント既往、炎症マーカー、ビタミンD薬の使用の有無、血清リン値と血清 intact-PTH 値で調整を行った後にも、G テール長は心血管イベントの新規発症と関連していた(HR per log luminescence signals (rlu) 0.12, 95% confidence interval [CI] 0.12 - 0.50)。

上記の結果のように総テロメア長では心血管疾患の発症との相関がみられなかったが、G テールでこの相関が見られ、有用な予測因子と考えられた。この理由としては、G テールには、塩基の中でも特に酸化ストレスに感受性の強いグアニンが豊富に含まれていることが一因と考えられる。血液透析患者においては、末期腎不全状態に陥って以降、高度の酸化ストレスに晒され続ける状況にあったと予想される。また心血管疾患の発症促進因子としては酸化ストレスの関与が大きいことは明らかにされている事実である。このことより長期間酸化ストレスに晒された透析患者において、総テロメア長よりも G テール長がより強く障害され、短縮の程度が目立った結果、有意な差を持って予測因子となり得た可能性が示唆される。心血管疾患を発症する透析患者のように、G テールが傷害を受けやすい背景を有する患者群においては、G テール傷害の結果、保護機構としてのテロメアループ構造が崩壊し、その後に総テロメア長の短縮が生じたと考えられる。透析患者群とコントロール群の間のような大きな差を有した群間比較であれば、総テロメア長を用いても心血管イベント発症とテロメア長との間に有意な差異を同定することは可能であると推測される。しかし、透析患者群間での心血管イベント発症についての比較検討を行う際には、G テールを用いた方がより鋭敏な予測因子になり得ると考えられる。