

Title	Association between diabetic retinopathy and genetic variations in $\alpha 2\beta 1$ integrin, a platelet receptor for collagen.
Sub Title	血小板コラーゲン受容体(インテグリン $\alpha 2\beta 1$ )の遺伝子多型と糖尿病性網膜症の関係
Author	松原, 由美子(Matsubara, Yumiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.23-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0023">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0023</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Association between diabetic retinopathy and genetic variations in $\alpha 2\beta 1$ integrin, a platelet receptor for collagen.

(血小板コラーゲン受容体 (インテグリン $\alpha 2\beta 1$ ) の遺伝子多型と糖尿病性網膜症の関係)

松原 由美子

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

血栓形成初期過程における内皮下組織への血小板の粘着反応に関与する血小板コラーゲン受容体、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリンの $\alpha 2$ インテグリン遺伝子のイントロン7には制限酵素Bgl IIの認識部位の有無によるBgl II (+) / (-) 遺伝子多型が存在する。エクソン7、8の遺伝子多型と連鎖不均衡にあるこの多型は、 $\alpha 2\beta 1$ の血小板膜発現量がBgl II (+) を有する個体で高いこと、高ずり速度下での $\alpha 2\beta 1$ 依存性のtype Iコラーゲンへの粘着能はBgl II (+) ホモ接合体がBgl II (-) ホモ接合体に比べて高いことが我々や他の研究グループにより明らかにされている。本研究は、この遺伝的要因の臨床的意義を解明するために糖尿病性細小血管症に着目して、血小板の関与が示唆されている糖尿病性網膜症とBgl II (+) / (-) 遺伝子多型の関係をII型糖尿病患者において検討した。

対象は網膜症 (-) の糖尿病患者、108名、網膜症 (+) の糖尿病患者、119名、健常人、169名とし、研究対象者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。糖尿病の診断時の年齢、HbA1C、body mass indexや性、罹病期間は網膜症 (-) と (+) 群での有意差がない対象となるように本研究をデザインした。DNAタイピングは白血球より抽出されたgenomic DNAを用いてPCR-RFLP法 (Bgl II +/-) にて行った。糖尿病患者において、網膜症 (+) 群のBgl II (+) -alleleを有する患者の頻度 (69.7%) は網膜症 (-) 群のそれ (55.6%) に比し、有意に高かった ( $p=0.0270$ )。対象を罹病期間10年以上の患者に限った場合、Bgl II (+) -alleleを有する患者の頻度は網膜症 (+) 群で72.4%、網膜症 (-) 群で55.1%とその差はより大きかった ( $p=0.0102$ )。網膜症のオッズ比はBgl II (+) -allele数依存性に高くなった [罹病10年以上の場合、Bgl II (-) / (-) に対するBgl II (+) / (-)、(+ ) / (+)、のオッズ比はそれぞれ1.82 ( $p=0.0580$ )、3.41 ( $p=0.0036$ ) ]。年齢、性、罹病期間、body mass index、Bgl II (+) / (-) 遺伝子型を独立変数とした多変量解析により、Bgl II (+) -alleleが糖尿病性網膜症の有病率に対する独立した危険因子 ( $p=0.0397$ ) であることが認められた。また、DNAタイピング時点でのHbA1Cや高血圧、高脂血症の有病率は網膜症 (-) 群に比し、網膜症 (+) 群に高く認められたがいずれの群においてもBgl II (+) / (-) 遺伝子型による差は認められなかった。健常人群のBgl II (+) -alleleを有する個体の頻度は65.7%であった。また、他の血小板膜受容体の多型で血栓症との関係が報告されている $\beta 3$ インテグリンのPLA1/A2多型のタイピングを上記患者のうち、網膜症 (+) の患者82名と網膜症 (-) の患者72名に対して施行したが、すべてPLA1/A1型を認めた。

本研究により、Bgl II (+) / (-) 遺伝子多型は糖尿病性網膜症の有病率と関係することが明らかになった。

血小板コラーゲン受容体、 $\alpha 2\beta 1$ インテグリンの $\alpha 2$ インテグリン遺伝子にはBgl II (+)/(-)遺伝子多型が存在する。このBgl II (+)を有する個体は、 $\alpha 2\beta 1$ の血小板膜発現量やコラーゲンへの粘着能が高いことが申請者らや他の研究グループにより明らかにされている。本研究は、この遺伝子多型の臨床的意義を解明するために糖尿病性細小血管症に着目して、血小板の関与が示唆されている糖尿病性網膜症とBgl II (+)/(-)遺伝子多型の関係をII型糖尿病患者において検討した。網膜症(+ )の糖尿病患者、119名、網膜症(-)の糖尿病患者、108名、健常人、169名からのDNAの遺伝子型を検討した。糖尿病の診断時の年齢、HbA1C、body mass indexや性、罹病期間は網膜症(-)と(+ )群での有意差がないように本研究をデザインした。糖尿病患者において、網膜症(+ )群のBgl II (+)-alleleを有する患者の頻度は網膜症(-)群のそれに比し、有意に高かった。この多型とHbA1Cや高血圧、高脂血症の有無の関係は認められなかった。さらにこの多型、年齢、性、罹病期間、body mass index、を独立変数とした多変量解析の結果、Bgl II (+)-alleleが糖尿病性網膜症の有病率に対する独立した危険因子であることが認められた。以上よりBgl II (+)/(-)遺伝子多型は糖尿病性網膜症の有病率と関係することが明らかになった。

審査では、本研究はcross-sectional studyと論文には記載されていたが、case-control studyであると指摘された。解析において、Kaplan-Meier法を用いることの有用性、年齢は診断時より検討時のものを対象にすること、多変量解析にはHbA1C、高血圧、高脂血症の有無の追加や遺伝子型にはダミー変数を用いるべきであるなどの指摘を受けた。健常人での多型頻度の検討を行った理由について質問をされたが、これについて糖尿病患者群との多型頻度の違い、すなわちこの多型が糖尿病と関係するかどうかを検討するために行ったと回答された。糖尿病性腎症、網膜症の診断時に高血圧に対する薬物療法や高脂血症の有無、疾患のマネージメントを熟考する重要性、網膜症診断における蛍光眼底写真の有用性などが指摘された。糖尿病性腎症、網膜症の重症度と遺伝子型の関係について質問があり、重症度により遺伝子型の頻度の分布は変わらないと回答された。今後、Bgl II (+)-alleleを有する糖尿病患者における網膜症の治療・予防に抗血小板療法が有効であるという仮説の検証のためには前向き研究、実験研究が必要であるとされた。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているが糖尿病性網膜症における血小板の関与には遺伝的要因による個体差の存在が認められることを初めて示唆した点において臨床的に価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 池田 康夫

内科学 小川 聡 衛生学公衆衛生学 大前 和幸

眼科学 小口 芳久 内科学 猿田 享男

学力確認担当者：

審査委員長：小川 聡

試問日：平成15年4月14日