

Title	2型糖尿病の腎症進展・増悪に関する遺伝学的研究： NADPHオキシダーゼ遺伝子およびRAGE遺伝子多型の関与
Sub Title	
Author	入江, 聖子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.41-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0041

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.

2型糖尿病の腎症進展・増悪に関する遺伝学的研究

—NADPHオキシダーゼ遺伝子およびRAGE遺伝子多型の関与—

入江 聖子

内容の要旨

(目的) 糖尿病性腎症の発症進展には遺伝要素の関与が大きい。また、生体内の酸化ストレスは糖尿病細小血管障害の病態形成に深く関わっている。血管床におけるNADPHオキシダーゼは酸化ストレスの起源として重要であり、そのp22phox遺伝子多型は冠動脈疾患患者において血管壁におけるスーパーオキシド産生およびその疾患頻度と関連していると報告されている。一方、高血糖状態において終末糖化産物(AGE)が形成されAGE受容体(RAGE)に結合し、受容体シグナルを介して活性酸素を産生し血管病変を促進することが示唆されており、RAGE遺伝子G1704T多型と糖尿病性細小血管性皮膚炎との関連が報告されている。本研究では、日本人2型糖尿病患者を対象とし、糖尿病性腎症におけるNADPHオキシダーゼp22phox遺伝子C242T多型とRAGE遺伝子G1704T多型の臨床的意義について検討した。

(対象と方法) 1990年より埼玉社会保険病院にて定期的外来経過観察されている2型糖尿病患者691名を対象とした。このうち、糖尿病性腎症のない正常群108名(グループN)と、糖尿病性腎症の発症進展を認めた進行群73名(グループD)の2群に分類した。進行群は経過観察中に正常アルブミン尿から微量アルブミン尿あるいは顕性蛋白尿へ、または微量アルブミン尿から顕性蛋白尿へ進行したものである。患者末梢血よりDNAを抽出し、両遺伝子多型をABI7700によるTaqmanPCR法により検討した。

(結果と考察) p22phox C242T多型は、正常群ではCC群85名、CT+TT群23名、増悪群ではCC群66名、CT+TT群7名であり、正常群においてCT+TT群の出現頻度が有意に高かった($p=0.0427$)。RAGE G1704T多型は正常群ではGG群94名、GT+TT群14名、増悪群ではGG群54名、GT+TT群19名であり、増悪群においてGT+TT群の出現頻度が有意に高かった($p=0.0313$)。p22phox遺伝子とRAGE遺伝子の組み合わせの検討では、p22phox CCとRAGE GT+TTゲノタイプの組み合わせを有する患者はp22phox CT+TTとRAGE GGゲノタイプの組み合わせを有する患者よりも有意に糖尿病性腎症の発症進展の危険性が高いことが示された($p=0.0057$)。またロジスティック多重回帰分析を行ったところHbA1c値、中性脂肪値、収縮期血圧値とならび本遺伝子多型の組み合わせも独立した危険因子であることが認められた($p=0.0073$)。

以上より、糖尿病性腎症の発症進展にp22phox遺伝子C242T多型+RAGE遺伝子G1704T多型が関与している可能性が示唆された。

論文審査の要旨

近年、糖尿病性腎症の発症進展に遺伝的要素の関与が示唆されていることから、本研究では2型糖尿病患者において、糖尿病の血管障害との関係が示唆されているNADPHオキシダーゼp22phox遺伝子C242T多型と終末糖化産物の受容体(RAGE)遺伝子G1704T多型の臨床的意義を検討した。外来通院中の糖尿病性腎症を有さない糖尿病患者108名と、糖尿病性腎症の発症進展を認めた73名を対象とし、体重、血圧、脈拍数、眼底変化といった身体所見、血糖、脂質等の血液化学検査とともに、末梢血よりDNAを抽出し、p22phox遺伝子C242T多型とRAGE遺伝子G1704T多型をABI7700によるTaqmanPCR法により検討した。

糖尿病腎症のない群ではp22phox C242T多型で、CT+TT群の出現頻度が有意に高く、一方、腎症増悪群ではRAGE G1704T多型のCT+TT群の出現頻度が有意に高かった。P22phox遺伝子とRAGE遺伝子の組み合わせの検討では、p22phox CCとRAGE GT+TTゲノタイプの組み合わせを有する患者は、p22phox CT+TTとRAGE GGゲノタイプの組み合わせを有する患者よりも有意に糖尿病性腎症の発症進展の危険性が高かった。またロジスティック多重回帰分析との組み合わせで、本遺伝子多型の組み合わせも、血糖、脂質や血圧とともに、独立した危険因子であることが示唆された。

このような研究に対し、まずp22phox遺伝子C242T多型の機能との関係が問題とされた。P22phox C242T多型はNADPHオキシダーゼのヘム結合部位にあたりと考えられているが、その他の遺伝子多型がNADPHオキシダーゼの構成要素の集合を妨げる可能性があることから、他の遺伝子多型も検討すべきであったと助言された。また各患者で実際に酸化ストレスがどのような状態にあったかが問題とされた。本研究者は、これらの患者の早朝随時尿中の8-hydroxydeoxy-guanosineを測定したが、抗酸化作用を有する薬剤を服用している患者が多かったためか、腎症の有無で差がなかったとされた。

対象とされた患者の糖尿病性腎症の診断も問題とされた。確定診断には腎生検が有用であるが、すべての患者に行うことは倫理的に問題であることから、臨床経過、尿および血液所見によつたとされた。対象とされた患者は長期観察例であることから、かなり確かな診断が下されたとされた。

糖尿病性腎症の進展にはp22phox遺伝子、RAGE遺伝子のほか多くの遺伝子の関与があることから、貴重な検体を集めてあることから、他の重要な遺伝子も合わせて検討されれば、さらに意義ある研究になったと助言があった。

以上のように、本研究で検討された遺伝子多型がp22phox遺伝子とRAGE遺伝子だけであったことに多少の問題が残されたが、多数の長期観察例を対象患者とした検討で、糖尿病性腎症の発症進展にp22phox遺伝子C242T多型+RAGE遺伝子G1704T多型の関与を明らかにした点で、この方面の研究に貢献する価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
分子生物学 清水 信義 泌尿器科学 村井 勝
医化学 末松 誠
学力確認担当者：北島 政樹、清水 信義
審査委員長：清水 信義

試問日：平成16年10月20日