



Title	糖尿病網膜症進展におけるホモシステインの意義：網膜症進展機序の解明と予防戦略
Author(s)	前田, 真貴子
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45678
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名 前田真貴子

博士の専攻分野の名称 博士(臨床薬学)

学位記番号 第19441号

学位授与年月日 平成17年3月25日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

薬学研究科応用医療薬科学専攻

学位論文名 糖尿病網膜症進展におけるホモシスティンの意義—網膜症進展機序の解明と予防戦略—

論文審査委員 (主査)

教授 東 純一

(副査)

教授 八木 清仁 教授 馬場 明道 教授 土井 健史

論文内容の要旨

糖尿病は、食生活の欧米化を始めとする生活習慣の変化に伴い、我が国において増加の一途をたどっている。2003年8月の厚生労働省実態調査の結果、日本における糖尿病患者数は740万人、糖尿病予備軍を含めると1620万人と推定され、これは国民の8人に1人の割合となる。糖尿病については、大血管障害や細小血管障害といわれる血管合併症が臨床上重要な問題となる。

糖尿病血管合併症は、高血糖に加え、複数の遺伝因子、環境因子が発症に関与している多因子疾患である。近年ゲノムサイエンスの進展に伴い、糖尿病血管合併症の疾患感受性因子の探索的研究が盛んに行われるようになっている。疾患感受性遺伝子を解明することの意義は、疾患の発症機序についての洞察が得られることや、疾患の予知、予防、個人にあった治療方針を決定できることにある。たとえば、遺伝子解析により合併症が進行しやすいと予測される患者には発症前から強力に環境要因の是正を行うことができ、糖尿病治療を厳格に行う指標となる。また、遺伝的要因に応じた合併症予防のための新たな治療法の可能性が与えられる。

近年、ホモシスティンは大血管障害の独立した危険因子として注目されている。一方、細小血管障害である網膜症、腎症への影響については議論の域を超えていない。そこで、本研究では、ホモシスティンの代謝に関するメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(以下、MTHFR)遺伝子多型と細小血管障害との関連を検討した。更に、その結果を基に、ホモシスティンによる糖尿病網膜症(以下、網膜症)発症機序にVascular Endothelial Growth Factor(VEGF)の関与を推定し、アカゲザル脈絡膜網膜由来細胞株RF/6Aを用い、*invitro*でホモシスティンによるVEGF mRNAの発現およびVEGF分泌量の変化と血管新生作用について検討した。

2型糖尿病患者170名を対象にMTHFR遺伝子多型と細小血管障害との関係を検討した臨床研究の結果、MTHFR遺伝子の野生型保有者(以下wild)では網膜症と診断された患者の割合は40.6%(26/64)、ヘテロ接合体変異保有者(以下、hetero)群で28.6%(24/84)、ホモ接合体変異保有者(以下、homo)群で59.1%(13/22)であり、homo群では、網膜症に罹患する確率が高いことが判った。更に、MTHFR遺伝子多型の網膜症発症に対する寄与度と血糖コントロールとの関連を検討するため、症例をHbA_{1c}7.5%以下の群(n=86)とHbA_{1c}7.5%以上の群(n=84)に分類し、各群でのMTHFR遺伝子多型と網膜症の発症頻度を検討した。その結果、HbA_{1c}7.5%以下のwild群の内、網膜症と診断された患者の割合は41.7%(15/36)、hetero群で23.3%(10/43)、homo群で28.6%(2/7)であつ

た。一方、HbA_{1c} 7.5%以上の wild 群で 39.4% (11/28) 、hetero 群で 34.1% (14/41) 、homo 群で 73.3% (11/15) であり、血糖コントロール不良の群で網膜症に罹患する確率が高いことが明らかになった。このことは遺伝要因と環境要因の関連を考える上で注目すべき知見である。また、腎症との検討も行ったが MTHFR 遺伝子多型との関連は認められなかった。

次に、*in vitro* の検討では、ホモシスティンが網膜症発症に関与している可能性を考え、ホモシスティンによる VEGF mRNA の発現および VEGF 分泌量の変化と血管新生作用を検討した。その結果、高グルコース条件下でホモシスティンにより VEGF mRNA 発現量と VEGF 分泌量は共に無処置群と比べ約 1.6 倍増加した。また、MATRIGEL® Matrix モデルを用いた血管新生解析法では、ホモシスティンによって、血管新生が無処置群に比較して約 2 倍促進され、その作用は抗 VEGF 中和抗体および葉酸により抑制された。

これらの検討結果から、MTHFR 遺伝子型 homo の 2 型糖尿病患者では、ホモシスティンが高値になりやすく、高血糖状態下では、網膜で VEGF 分泌增加により血管新生が促進され、網膜症の発症を促す可能性が示唆された。MTHFR 遺伝子多型の判定もしくは血漿ホモシスティン値の測定は、網膜症進展を糖尿病初期段階から予測する指標となると考えられた。

網膜症の治療法は過去四半世紀、急速な進歩を遂げてきたが、なお我が国における後天性視覚障害の原因の第 1 位を占め、毎年 4,000 人以上の糖尿病患者が網膜症により著しい視覚障害（視力 0.02 未満）に陥り、しばしば失明が避けられない現状がある。糖尿病の患者数は増加の一途で、網膜症の発症予防、あるいは進展を抑制することは、患者の QOL の向上、医療費削減の面からも重要な課題である。MTHFR 遺伝子多型を有する糖尿病患者では厳格な血糖コントロールとともに、ホモシスティン低下療法を行うことは、網膜症の発症率を低下させると考えられる。

ホモシスティン低下療法として、葉酸補充が最も効果的とされている。アメリカ Food and Drug Administration (FDA) は、1996 年より食品に葉酸を強化することを承認し、承認前後での血中葉酸値と血中ホモシスティン値を検討し、葉酸の上昇に伴う血中ホモシスティン値の低下を報告した。また、MTHFR 遺伝子変異と血中ホモシスティン濃度との相関については、低葉酸値群で遺伝子型の影響がより強くみられることを指摘する報告が多く、葉酸を十分に摂取すれば、この遺伝子変異は発症リスクとはならない可能性を示唆している。

以上のことより、MTHFR 遺伝子判定結果に基づいたホモシスティン低下療法が、網膜症の予防に有効であると思われる。MTHFR 遺伝子を糖尿病患者における網膜症感受性遺伝子と捉え、血糖コントロールに加え、MTHFR 遺伝子多型に基づいた糖尿病管理を行うことにより網膜症の発症進展の予防がなされていくことを今後期待する。

論文審査の結果の要旨

糖尿病血管合併症である糖尿病網膜症は後天性視力障害の第一位を占めている。糖尿病罹患者数が増加の一途をたどる中、網膜症の発症・進展を抑えることは糖尿病管理の上で重要な課題である。血管合併症の発症・進展には、遺伝因子が関与すると考えられている。申請者は、大血管障害による動脈硬化性疾患の独立した危険因子として知られているメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) の遺伝子多型に着目し、*in vivo* および *in vitro* における研究を行った。臨床研究の結果、MTHFR 遺伝子多型が糖尿病網膜症の進展に関与することを確認し、この遺伝子多型が大血管障害のみならず細小血管障害の危険因子となりうることを提示した。また、*in vitro* においては、ホモシスティンによる網膜症進展機序を解明するとともに葉酸による予防的治療法の可能性を提案した。

ホモシスティンによる血管障害機序については様々な検討がなされているが、ホモシスティンと VEGF 発現増加について報告したのは申請者が初めてであり、ホモシスティンが VEGF を介して血管新生を促進させ網膜症進展に寄与することに結びつけたことは高く評価される。また、本成績は MTHFR 遺伝子多型判定に基づく糖尿病網膜症の新たな予防的治療法を科学的な根拠に基づいて提起するものであり、博士（臨床薬学）の学位を授与するに相応しいものと考える。