

## 審査の結果の要旨

氏名 ノイゲバウア ザビーネ

本研究は糖尿病性腎症および網膜症の遺伝的素因を探る目的で、日本人の2型糖尿病患者を対象に候補遺伝子として血管障害、動脈硬化性変化と関連する遺伝子を選び各々の遺伝子多型と腎症との関連を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. ホモシステイン代謝に影響する methylenetetrahydrofolate reductase (以下、MTHFR) 遺伝子の C677T-点変異の存在 (T allele) は日本人の2型糖尿病患者の糖尿病性腎症および網膜症との間に統計的に有意の関連が認められた。糖尿病性腎症への進行へ与える MTHFR 遺伝子多型の影響はオッズ比で2.55であった。
2. 一方、MTHFR 遺伝子の同様の検討をデンマーク人の1型糖尿病患者を対象に行うと、糖尿病性腎症や網膜症との関連は認められなかった。従って、MTHFR 遺伝子多型との関連には糖尿病型もしくは人種の影響が存在する可能性が示された。
3. 血管内皮機能と関連する endothelial cellular nitric oxide synthase (ecNOS) 遺伝子の 4a allele の存在と日本人の2型糖尿病患者での腎症との間に統計的に有意な関連があることが示された。腎症患者の約1/3に ecNOS 遺伝子 4a allele が認められたのに対し (homozygotes: 8.0%)、腎症のない患者では稀であった (homozygotes: 1.2%)。4a allele を有することにより腎症への進行がオッズ比 2.87 で上昇していることが示された。
4. 血液凝固系に関与する platelet activating factor acetylhydrolase (PAFah) 遺伝子の G994T-点変異との関連を検討したが、糖尿病性腎症、網膜症いづれとの関連も認められなかった。

以上、本論文は日本人2型糖尿病患者において、糖尿病性腎症への進行に MTHFR 遺伝子多型および ecNOS 遺伝子多型が関与している可能性を明らかにした。また、網膜症に関しては MTHFR 遺伝子多型の関与を明らかにした。糖

尿病性細小血管障害の遺伝的素因に関しては、その遺伝子マーカーは今だ十分に明らかにされていなかった。MTHFR 遺伝子、ecNOS 遺伝子とも血管障害に関与することから、今後の糖尿病性腎症と網膜症の成因の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。