

論文の内容の要旨

論文題目 ミトコンドリア遺伝子異常と糖尿病
の発症および臨床像との関連について

氏名 小田原雅人

糖尿病発症には環境因子と共に遺伝因子が重要であることは家系調査や双生児の調査で明らかにされてる。インスリン分泌異常とインスリン抵抗性の亢進が主に糖尿病の発症に関与していると考えられるが、この2つの病態のそれぞれには数々の遺伝子が関係していると考えられる。近年いくつかの遺伝子異常と糖尿病との関連が明らかにされて来たが、いずれも糖尿病人口に占める割合は 0.1%以下と考えられ、大部分の糖尿病の発症遺伝子は不明である。ミトコンドリアは ATP 産生により細胞に必要なエネルギーの大半を供給しており、ミトコンドリア内部には独自のミトコンドリア遺伝子(mtDNA)がある。日本人の糖尿病では初期からのグルコース反応性インスリン分泌の低下が多く認められ、インスリン分泌に関係すると考えられる、ミトコンドリア遺伝子異常が日本人の糖尿病発症に大きく関与している可能性がある。我々はミトコンドリア遺伝子異常が糖尿病発症に関わっているかを明らかにするため、日本人インスリン依存型および非依存型糖尿病患者を対象に、ミトコンドリア脳筋症の1亜型である、MELAS の原因遺伝子異常と考えられている、A3243G 点変異が糖尿病と連関があるか検討した。その結果、同点変異は日本人インスリン非依存型糖尿病の約1%に存在することが、判明した。この頻度は、これまで、報告された遺伝子の単一異常のなかで、も非常に高い。また、われわれは、ミトコンドリア遺伝子 A3243G 点変異を有する症例でインスリン抵抗性の亢進が糖尿病発症にどの程度関与しているかを検討し、インスリン抵抗性の亢進には、あまり関与していないとの結果が得られた。ミトコンドリア遺伝子異常を有する患者の膵臓 alpha 細胞機能の検討も行ったが、 α 細胞機能は、症例によって、異なると考えられ、ヘテロプラスミーの程度等が関与している可能性が示唆された。その他、ミトコンドリア遺伝子異常を有する症例の臨床像についても、検討した。また、自己免疫疾患の原因としての mtDNA-A3243G 点変異の関与を調べたところ、同点変異は I 型糖尿病,自己免疫性甲状腺疾患との連関は認められなかった。

我々の行った検索の結果から判断すると、以前 IDDM 症例で、A3243G 点変異が多く認められたとの報告について、これらの IDDM 症例は NIDDM として発症し徐々にインスリン分泌低下が起こり、インスリン治療が必要となった症例である可能性が高いと思われる。A3243G 点変異は MELAS の約 80% に存在し、その病因に深くかかわっていることが分かっている。しかしながら、同じ点変異が存在するにもかかわらず、MELAS の症例と糖尿病症例では臨床像が著しく異なっており、その理由は解明されていない。我々は、MELAS 様症状を有しない糖尿病症例において MELAS 症例に認められるような脳病変が認められるか否かを検討した。A3243G 点変異を有する糖尿病患者の脳 MRI では異常所見は認められなかったが脳血流シンチグラム (SPECT) では、トレーサーの集積低下が認められ、両側前頭葉、側頭葉に脳血流の部分的な低下または脳機能の低下の所見と考えられた。その後、A3243G 点変異を有する多数例の検索でも脳血流の部分的な低下は認められており、同異常は A3243G 点変異を有する症例で多く認められると考えられる。我々はまた、家族歴の濃厚な NIDDM 症例のミトコンドリア遺伝子の検索を行い、A3243G 遺伝子異常の他に糖尿病の原因となっている可能性のある遺伝子異常が存在するか否かの検討を行い、G3316A 点変異が、糖尿病と連関することを明らかにした。

また、ミトコンドリア遺伝子異常は、ミトコンドリア脳筋症、糖尿病のほかにも、拡張型または肥大型心筋症の原因にもなっていることが、示唆され、また、頭痛の 1 亜型である群発頭痛や精神分裂病の発症にも関与している可能性がある。これらの事実はミトコンドリア遺伝子異常が、これまで報告されている疾患以外の数多くの異なる疾患の原因となっている可能性を示唆している。