

審査の結果の要旨

氏名 小田原雅人

本研究は糖尿病発症に重要な役割を演じていると考えられる、インスリン分泌異常をきたす可能性のある、ミトコンドリア遺伝子異常、機能異常と糖尿病との関連について検索を行っており、下記の結果を得ている。

1. ミトコンドリア遺伝子異常が糖尿病発症にどのように寄与しているかについての検討では、日本人2型糖尿病患者の約1%にミトコンドリア遺伝子 A3243G 点変異が存在することが判明した。この頻度は過去に同定された、糖尿病患者における、単一遺伝子の単一遺伝子異常の頻度のなかで、最も高いものであり、糖尿病の発症原因としてのミトコンドリア遺伝子異常の重要性を示唆するものである。また糖尿病の家族歴が濃厚な家系の糖尿病患者のミトコンドリア遺伝子異常を検索することにより、新たなミトコンドリアの遺伝子異常を同定している。この遺伝子変異は非糖尿病患者に比し、糖尿病患者において、有意に高頻度に存在しており、糖尿病発症に関与している可能性が示唆された。
2. また、本研究では、ミトコンドリア遺伝子異常を有する糖尿病患者の臨床像についても検索しており、A3243G 遺伝子異常を有する糖尿病患者では、膵臓β細胞の機能異常のほか、膵臓α細胞の機能異常を合併することもあり、同点変異をゆうする糖尿病患者の病態の一部を解明している。
3. 以前より、MELAS(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) 患者では、脳梗塞様のCT, MRI 所見とともに、脳血流 SPECT において、脳の血流もしくは、脳の代謝の低下が、認められており、脳梗塞等による、脳血流低下が原因と考えられていたが、A3243G 点変異を有し、MELAS の症状、CT, MRI 上脳梗塞の所見を欠く、糖尿病症例を検索することにより、SPECT におけるトレーサーの hypoaccumulation が、必ずしも脳梗塞のために起こっているのではなく、脳細胞の機能そのものの障害が1つの原因になっていることが示唆された。

以上、本論文は日本人糖尿病患者においてのミトコンドリア遺伝子異常を検索し、臨床像もふくめ、これまで、未知であった糖尿病の遺伝子異常の1領域に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。