

(53)

氏名(生年月日) ミ ウラ ジェン ノ スケ 三 浦 順 之 助  
 本 籍  
 学 位 の 種 類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第 1958 号  
 学位授与の日付 平成 11 年 12 月 17 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 Genetic polymorphism of renin-angiotensin system is not associated with diabetic vascular complications in Japanese subjects with long-term insulin dependent diabetes mellitus  
 (レニン-アンジオテンシン機構の遺伝子多型は日本人長期罹病インスリン依存型糖尿病患者の糖尿病性血管合併症に相関しない)  
 論文審査委員 (主査) 教授 岩本 安彦  
 (副査) 教授 二瓶 宏, 高野加寿恵

### 論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕糖尿病性腎症の累積発症率は長期罹病患者において 30~40% であり, 何らかの遺伝的因子の関与が推測されている。近年 ACE (angiotensin-I converting enzyme), AGT (angiotensinogen) 遺伝子多型が糖尿病性細小血管合併症と相関しているとの報告があるが, 一定の見解は得られていない。そこで日本人インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者において, 上記遺伝子多型と血清 ACE および angiotensin II 濃度との相関, 糖尿病網膜症, 腎症の進行, 高血圧, 虚血性心疾患の家族歴との相関を検討した。

〔対象および方法〕当科通院中で, 罹病期間 10 年以上の IDDM 患者 201 名を対象とした。対象を腎症なし群 (103 名), 早期腎症群 (66 名), 腎症群 (32 名) の 3 群に分類し, 現年齢, 糖尿病発症年齢, 糖尿病罹病期間, HbA<sub>1c</sub>, 血圧, 高血圧および虚血性心疾患の家族歴の有無を調査し遺伝子多型の頻度を検討した。遺伝子多型は末梢血からゲノム DNA を抽出し, ACE 遺伝子に関しては PCR 法で intron 16 の特定領域を増幅後 insertion allele (I 490 bp) および deletion allele (D 190 bp) を検出し, DD, DI, II の 3 多型に分類した。AGT 遺伝子は PCR 後, 制限酵素 SfaN I で切断した後, 235 bp の点変異 (M/T) を検出し, MM, MT, TT の 3 多型に分類した。血清 ACE 濃度は calorimetric method (Kasahara method), angiotensin II 濃度は RIA 法で測定した。

〔結果〕罹病期間 10 年以上の IDDM 201 名および 15 年以上の 159 名では網膜症および腎症の進行と ACE 遺伝子, AGT 遺伝子多型との相関は認められなかった。血清 ACE 濃度は ACE 遺伝子多型 DD 群 > DI 群 > II 群の順に低下し, 有意に DD 群で高値であった ( $p < 0.05$ )。しかし, 腎症進行との相関は認められなかった。一方, 血清 angiotensin II 濃度と AGT 遺伝子多型および腎症進行との相関も認められなかった。家族歴の検討では, ACE 遺伝子 DD 群で虚血性心疾患の家族歴が有意に多かったが ( $p < 0.05$ ), 高血圧の家族歴との相関は認められなかった。一方, AGT 遺伝子多型では虚血性心疾患, 高血圧の家族歴との相関は認められなかった。

〔考察〕ACE 遺伝子多型と血清 ACE 濃度の相関が認められ DD genotype での血管合併症の進行が予想されたが, 本遺伝子と網膜症および腎症進行との間に相関を認めなかった。当科の IDDM における腎症の累積発症率は西欧の報告とほぼ一致している。日本人は Caucasian より DD genotype の頻度が有意に低いという背景もあり, 合併症の進行に対して本遺伝子多型よりも血糖コントロール等の影響が大きかった可能性が考えられる。一方虚血性心疾患に関しては, 本研究の結果のように, 家族歴でのデータでも有意差が存在し, 細小血管症と大血管症の相違と推測された。

〔結論〕レニン-アンジオテンシン機構の遺伝子多型

と日本人 IDDM 患者における細小血管合併症の進行

との相関は認められなかった。

## 論文審査の要旨

糖尿病性細小血管合併症の発症には遺伝因子の関与が想定されている。本研究はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) とアンジオテンシノーゲン (AGT) 遺伝子変異と血清 ACE, AGT との相関, 糖尿病性合併症 (網膜症, 腎症) の進行, 高血圧, 虚血性心疾患の家族歴との相関などについて 1 型糖尿病患者を対象に検討した。その結果, 細小血管症の進行と ACE, AGT 遺伝子多型との相関は認められず, レニン-アンジオテンシン系の遺伝子多型と 1 型糖尿病患者における細小血管症の関連は認められないことを示した。一方, 虚血性心疾患の家族歴と ACE 遺伝子多型との関連を示し, 細小血管症と動脈硬化症の相違を明らかにした。

日本人 1 型糖尿病の合併症の遺伝因子についての価値ある論文である。

### 主論文公表誌

Genetic polymorphism of renin-angiotensin system is not associated with diabetic vascular complications in Japanese subjects with long-term insulin dependent diabetes mellitus (レニン-アンジオテンシン機構の遺伝子多型は日本人長期罹病インスリン依存型糖尿病患者の糖尿病性血管合併症に相関しない)

Diabetes Research and Clinical Practice Vol 45 No 1 41-49 頁 (1999 年 8 月発行) 三浦順之助, 内潟安子, 横山宏樹, 大森安恵, 岩本安彦

### 副論文公表誌

- 1) Large-scale study of an A-to-G transition at position 3243 of the mitochondrial gene and IDDM in Japanese (ミトコンドリア遺伝子 AtoG 3243 変異と日本人インスリン依存型糖尿病の大規模研究). Diabetologia 39: 245-246 (1996) 内潟安子, 溝田美智代, 柳澤慶香, 中川洋介, 大谷敏嘉, 池上博司, 山田ひとみ, 三浦順之助, 他 3 名
- 2) 血糖コントロール不良のインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に DIC と抗核抗体異常高値を伴って発症した粟粒結核の 1 症例. 糖尿病 39(9):713-719 (1996) 三浦順之助, 佐伯明子, 鈴木直仁, 佐藤麻子, 他 7 名
- 3) 長期罹病 IDDM 患者の末梢血単球における AGE レセプター遺伝子の発現. 分子糖尿病学 7:35-39 (1996) 三浦順之助, 山岸昌一, 内潟安子, 山本靖彦, 佐藤明子, 山本 博, 大森安恵
- 4) Age-dependent association of HLA-A24 in Japanese IDDM patients (日本人インスリン依存型糖尿病における HLA-A24 との年齢依存性相関). Diabetologia 39: 371-372 (1996) 溝田美智代, 内潟安子, 森山 聡, 徳永勝士, 松浦信夫, 三浦順之助, 十字猛夫, 大森安恵
- 5) Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications (糖尿病性重症

合併症を呈する若年発症日本人インスリン非依存型糖尿病). Diabetes Care 20(5):844-847 (1997) 横山宏樹, 奥平真紀, 大谷敏嘉, 高池寛子, 三浦順之助, 他 3 名

- 6) 糖尿病による慢性腎不全保存期に発症した acquired reactive perforating collagenosis の 1 例. 糖尿病 40(9):599-605 (1997) 三浦順之助, 水谷扶美, 中神朋子, 朝長 修, 他 6 名
- 7) A case of Type-I diabetes mellitus formerly diagnosed as maturity-onset diabetes of the young (MODY) carrying suggestive MODY 3 gene (MODY 3 遺伝子を有し MODY と診断された 1 型糖尿病の 1 例). Diabetes Res Clin Pract 38(1):139-141 (1997) 三浦順之助, 佐中真由美, 他 8 名
- 8) IDDM 患者における末梢血単球の AGE レセプター遺伝子発現と糖尿病性合併症. 糖尿病性合併症 10:277-285 (1997) 三浦順之助, 山岸昌一, 内潟安子, 山本靖彦, 他 3 名
- 9) Onset age-dependent variations of three islet specific autoantibodies in Japanese IDDM patients (日本人インスリン依存型糖尿病患者における発症年齢別膵島 3 抗体の推移). Diabetes Res Clin Pract 39:211-217 (1998) 山田ひとみ, 内潟安子, 川崎英二, 松浦信夫, 大谷敏嘉, 佐藤明子, 武藤和子, 笠原 督, 福島直樹, 小池明美, 溝田美智代, 三浦順之助, 他 5 名
- 10) An IDDM patient who complained of chest oppression with ischemic changes on ECG in insulin-induced hypoglycemia (インスリン誘発性低血糖時心電図上虚血性変化を伴う胸痛を訴えたインスリン依存型糖尿病の 1 例). Diabetes Res Clin Pract 39(1):31-37 (1998) 三浦順之助, 内潟安子, 佐藤明子, 松永龍一郎, 藤戸恒夫, 他 5 名