

## 論 文 要 旨

2 型糖尿病患者における末梢血単核白血球の血小板活性化因子受容体(PAFR) 遺伝子発現はアルブミン尿と血管機能障害に関連している

倉野 美穂子

糖尿病はそれ単独でも大血管症のリスクとなるが、腎症を合併すると更にそのリスクは上昇する。我々は白血球の遺伝子発現に注目し、糖尿病腎症が発症・進展する過程で、糖尿病や動脈硬化に関する炎症性白血球遺伝子発現の変化を介して、血管内皮機能障害が起こり大血管合併症や更なる腎機能悪化を引き起こすのではないかと仮説を立てた。本研究では、2 型糖尿病患者 95 人の末梢血単核球白血球遺伝子発現を RT-PCR 法で測定し、腎機能パラメータ (尿アルブミン/クレアチニン : ACR、推定糸球体濾過量 : eGFR) 測定と血管内皮機能検査 (flow-mediated dilatation : FMD) を実施し、この仮説を説明するのに最もふさわしい遺伝子について検討した。対象者を ACR レベル別に正常アルブミン尿群、微量アルブミン尿群、顕性尿蛋白群の 3 群で比較すると、血小板活性化因子受容体(platelet activating factor receptor : PAFR)遺伝子の発現で有意な群間差を認め腎症の進行に伴い高値を示した(正常群 : 1.71、微量群 : 2.21、顕性群 : 3.25、arbitrary unit、 $p < 0.001$ )。PAFR 遺伝子発現は、ACR と有意な正相関 ( $\rho = 0.424$ 、 $p < 0.001$ ) を認めた一方で eGFR とは関連がなく、さらに FMD とは有意な負相関 ( $\rho = -0.379$ 、 $p < 0.001$ ) を有していた。重回帰分析法で、PAFR 遺伝子発現量 (対数変換) は FMD (対数変換) の独立した規定因子であることが確かめられた。さらに、PAFR 遺伝子発現レベル別に 3 群に分け大血管症の合併率を比較すると、PAFR 発現の高い群で合併率が有意に高かった (高発現群 : 13/32、中発現群 : 5/31、低発現群 : 4/32、 $p = 0.015$ )。多重ロジスティック回帰解析の結果、特に脳梗塞の合併に罹病期間と共に PAFR 遺伝子発現が関連していることが明らかとなった(罹病期間 : OR = 1.114、 $p = 0.014$ 、PAFR mRNA : OR = 2.594、 $p = 0.003$ )。2 型糖尿病患者において、亢進した末梢血単核白血球の PAFR 遺伝子発現は血管内皮機能障害を介して糖尿病腎症と大血管症とを関連付けている可能性がある。