

論文審査の要旨

報告番号	総研第 455 号	学位申請者	倉野 美穂子
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	井戸 章雄	副査
	副査	谷本 昭英	副査
			堀内 正久

mRNA expression of platelet activating factor receptor (PAFR) in peripheral blood mononuclear cells is associated with albuminuria and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes

(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)

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。糖尿病患者は健常者に比べ血管内皮機能が低下しており、腎症を合併すると更に悪化すると報告されている。その背景には血管内皮機能障害の存在が推定されている。また、糖尿病や慢性腎臓病、動脈硬化症では、末梢血白血球での炎症や酸化ストレスなどに関する遺伝子発現が変化しているとの報告がある。そこで学位申請者らは、糖尿病腎症患者では、末梢血白血球での炎症関連遺伝子の発現変化を介して血管内皮機能障害が起こり、腎機能障害や心血管病に影響しているのではないかと仮説を立てた。その検討のために、アルブミン尿レベル別に3群に分類した外来2型糖尿病患者95名の16種の末梢血単核白血球遺伝子発現量をRT-PCR法で調べ、血管内皮機能 (flow-mediated dilatation : FMD) や腎機能パラメータ (Albumin creatinine ratio : ACR、estimated glomerular filtration rate : eGFR) と関連する遺伝子発現について検討した。その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) アルブミン尿レベル別3群間で、特に有意な群間差を認めた遺伝子発現は、Platelet activating factor receptor (PAFR) 遺伝子であった (正常群 : 1.00、微量群 : 1.29、顕性群 : 1.90、 $p < 0.001$)。また、単相関解析でアルブミン尿と有意な正相関を示した ($\rho = 0.424$ 、 $p < 0.001$) が、eGFRとの関連は有意ではなかった。
- 2) 単相関解析でFMDと唯一関連を示した遺伝子はPAFRであり、負の相関を認めた ($\rho = -0.379$ 、 $p < 0.001$)。ステップワイズ重回帰分析法においてPAFR遺伝子発現量 (対数変換) が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。
- 3) PAFR遺伝子発現レベル別に3群にわけて大血管症の合併率を比較すると、PAFR遺伝子高発現群で合併率が高く ($p = 0.015$)、特に脳梗塞の合併率が顕著であった ($p = 0.003$)。

2型糖尿病患者の末梢血単核白血球のPAFR遺伝子発現は、尿アルブミン、血管内皮機能、大血管合併症と関連があり、血管内皮機能障害を介して腎症と動脈硬化とを関連付けている可能性がある。本研究は末梢血PAFRが2型糖尿病患者の心腎連関の機序に関連する可能性を示唆した興味深い研究である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。