

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 2 9 年 5 月 2 7 日現在

機関番号 : 3 2 6 5 3

研究種目 : 若手研究(B)

研究期間 : 2012 ~ 2016

課題番号 : 2 4 7 9 1 8 8 0

研究課題名 (和文) 前向き調査による糖尿病網膜症関連遺伝子の網膜症、黄斑症の進展に及ぼす効果の検討

研究課題名 (英文) Association between the diabetic retinopathy-related gene polymorphisms and the progression of diabetic retinopathy and diabetic macula edema.-A prospective study.

研究代表者

中村 新子 (Nakamura, Shinko)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 7 0 3 6 6 3 0 0

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 2,700,000 円

研究成果の概要 (和文) : prospective study: 我々はVEGF(Vascular endothelial growth factor)-2578遺伝子多型と糖尿病網膜症 (以下網膜症) との関連について既に報告したが、今回の前向き研究においてVEGF-2578遺伝子多型と網膜症の発症、進展との間の関連について追跡調査した。

case-control study: ICAM-1(Intercellular adhesion molecule-1)遺伝子多型と網膜症、黄斑浮腫の有無との間の関連について調査した。

研究成果の概要 (英文) : The prospective study: We previously reported that the VEGF (Vascularendothelial growth factor)-2578 polymorphism was associated with diabetic retinopathy. In this prospective study, we examined whether the VEGF-2578 polymorphism was associated with the progression of diabetic retinopathy. The case-control study: We investigated the association between the ICAM-(Intercellular adhesion molecule-1)gene polymorphisms and the diabetic retinopathy, diabetic macula edema in the case-control study.

研究分野 : 眼科

キーワード : 糖尿病網膜症 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症（以下網膜症）は、日本における主要な視覚障害の原因疾患として位置づけられている。網膜症による視力障害がもたらす社会的損失と医療費の充当は、高齢化が進む中、重要な社会問題となってくることが予測される。網膜症による視力障害は大きく2つが原因となる。一つは網膜の細小血管障害を基盤として網膜血管閉塞と、血管透過性亢進および眼内新生血管が生じる増殖網膜症に至って、その結果硝子体出血や網膜剥離を来す場合と視力に重要な部位である黄斑に浮腫が生じる黄斑浮腫を来す場合である。網膜症には複数の代謝経路、生理活性物質が関与するが、血管新生促進因子 VEGF (Vascular endothelial growth factor) は網膜症の発症、進展に大きな役割を果たしており、また酸化ストレス (Mn-SOD (Manganese superoxide dismutase), eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) や炎症関連物質 (MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)) についても網膜症との関連が認められている。近年網膜症は環境因子と遺伝因子が関与する多因子疾患と考えられ、網膜症疾患感受性遺伝子が多数報告されている。その中でも VEGF 遺伝子多型については、我々は網膜症の発症、進展に VEGF 遺伝子-2578 多型が関与することを認めた。(Odds:7.7 95%CI:1.8 ~ 30.9) (*Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy: S. NAKAMURA et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247:21-26, 2009) 視力障害をもたらす増殖網膜症は様々な要因が背景にあり、個人差も大きいが、10~20年の経過をもって発症する。この間、単純網膜症、増殖前網膜症の時期を経るが、患者の自覚症状は乏しいため、定期的な精密眼底検査を行って眼底の管理をしていくことが必要になる。網膜症は診断法の進歩や新たな治療法の開発により、適切な診療を受ければ失明の危険性を防げるようになってきており将来的には網膜症の疾患感受性遺伝子を持つ患者を同定することにより早期発見に役立て、網膜症の増悪を未然に予防することに応用することを最終的な目的としたい。

2. 研究の目的

(1) 網膜症の発症、進展に VEGF-2578 遺伝子多型が関与することを我々は報告しており、前向き研究による検証作業を行う。

(2) 既報の網膜症疾患感受性遺伝子の再現性を検討する。(横断研究)

3. 研究の方法

(1) 前向き研究：対象は当センター内科、眼科通院中であり、既に VEGF - 2578 遺伝子多型を登録してある2型糖尿病患者 600 例の追

跡調査を行った。2006年の網膜症をベースラインとし、10年間での網膜症の発症や進展を認めた群を「発症・進展あり群」、不変や改善を認めた群を「不変・改善あり群」とし、VEGF 遺伝子多型と関連について調査した。横断研究：新規に登録した患者 197 例に対して既報の VEGF634, eNOS, Mn-SOD, MCP-1, ICAM-1 遺伝子多型(rs2010963, rs1799983, rs4880, rs1024611, rs5498) と網膜症の有無や黄斑浮腫の有無との関連について解析し再現性を調査する。(2) 調査日はカルテ上、最新の眼科的な診察を行った日とし、眼科医による精密眼底検査を行い、Davis 分類に基づく判定をした。(SDR, prePDR, PDR) 内科的データは眼科診察日に一番近い受診日のデータを採用した。患者背景は年齢、身長、体重、罹病期間、HbA1c、血圧、TG, HDL, LDL, Cr を調査した。タイピングは末梢血からゲノム DNA を抽出し、直接塩基配列決定法を用いた。統計は網膜症、黄斑浮腫と遺伝子多型の関連を症例対照相関解析で検討し、 χ^2 検定、Mann-Whitney 検定を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。個々の多型に対して Hardy-Weinber 平衡の検定を行った。

4. 研究成果

(1) 前向き研究：ベースライン時に 600 名の登録患者がいたが、現時点において眼科的、内科的データを収集が出来た症例が 168 例であった。あと約 100 名程度の症例が追加になることが予測されており、引き続き調査、検討を行い結果発表していく予定である。今までに網膜症と VEGF 遺伝子多型の追跡調査を行った研究報告は無く、今回の検討の意義は大きいと思われる。

(2) 横断研究：患者背景において「網膜症なし群」と「網膜症あり群」では $N=38$ 例、159 例、罹病期間は 20.5 ± 10.6 年 23.4 ± 9.9 年 ($p=0.06$)、BMI は 23.5 ± 3.6 kg/m^2 、 24.0 ± 4.7 kg/m^2 (NS)、収縮期血圧は 127.5 ± 13.8 mmHg、 136.6 ± 19.9 mmHg ($p=0.006$)、拡張期血圧は 70.6 ± 11.6 mmHg、 71.8 ± 11.7 mmHg (NS)、HbA1c は $7.4 \pm 11.6\%$ 、 $7.5 \pm 1.2\%$ (NS)、HDL は 55.1 ± 14.8 mg/dl、 57.2 ± 16.6 mg/dl (NS)、LDL は 104.1 ± 23.7 mg/dl、 104.5 ± 29.4 mg/dl (NS) であり、収縮期血圧に有意差を認めた ($p=0.006$)。「網膜症あり群」と「網膜症なし群」と遺伝子多型の関連については VEGF634, eNOS, Mn-SOD, MCP-1 遺伝子多型において関連は認められなかったが(表 1~表 4) ICAM-1 遺伝子多型 genotype ($p=0.03$)、allele ($p=0.02$) において有意な関連を認めた(表 5)。ロジスティック回帰では HbA1c、罹病期間、収縮期血圧、ICAM-1 遺伝子多型のうち、収縮期血圧のみ有意差を認めた ($p=0.0166$)。また収縮期血圧と ICAM-1 遺

伝子多型との間には関連が認められた。
($p=0.028$ 、 t 検定) 黄斑浮腫とすべての遺
伝子多型において関連は認められなかった。
(表 6～表 8) 日本人における ICAM-1 遺伝
子多型と網膜症の関連については 2002 年
に Kamiuchi らが報告しており、今回の結果
でも再現性が認められたことは大きな意義
を持つ。また今回の検討では収縮期血圧と
ICAM-1 遺伝子多型に強い関連が認められて
おり、網膜症、収縮期血圧、ICAM-1 遺伝子
多型の関連についてより深く検討すること
が必要と思われた。そのためにはサンプル
数を増やして検討すること、また機能的な
解析をする方法として硝子体液中の ICAM-1
濃度と遺伝子多型の関連を調査することも
今後の課題として実行していきたい。

表 1

VEGF		網膜症 なし	網膜症 あり	P 値
Genotype (n)	GG	12	48	0.239
	GC	20	71	
	CC	4	37	
Allele (n)	G	44	167	0.243
	C	28	145	

表 2

eNOS		網膜症 なし	網膜症 あり	P 値
Genotype (n)	GG	28	134	0.15
	GT	10	22	
	TT	0	2	
Allele (n)	G	66	290	0.18
	T	10	26	

表 3

Mn-SOD		網膜症 なし	網膜症 あり	P 値
Genotype (n)	TT	26	111	0.82
	CT	11	46	
	CC	1	2	
Allele (n)	T	63	268	0.77
	C	13	50	

表 4

MCP-1		網膜症 なし	網膜症 あり	P 値
Genotype (n)	GG	15	65	0.543
	GA	20	72	
	AA	3	22	
Allele (n)	G	50	202	0.711
	A	26	116	

表 5

ICAM-1		網膜症 なし	網膜症 あり	P 値
Genotype (n)	GG	9	28	0.03
	GA	21	66	
	AA	6	62	
Allele (n)	G	44	122	0.02
	A	28	190	

表 6

VEGF		黄斑浮 腫なし	黄斑浮 腫あり	P 値
Genotype (n)	CC	49	9	0.832
	CG	75	12	
	GG	32	7	
Allele (n)	C	139	26	0.794
	G	173	30	

表 7

Mn-SOD		黄斑浮 腫なし	黄斑浮 腫あり	P 値
Genotype (n)	TT	116	18	0.53
	CT	43	10	
	CC	2	0	
Allele (n)	T	275	46	0.52
	C	47	10	

表 8

ICAM-1		黄斑浮 腫なし	黄斑浮 腫あり	P 値
Genotype (n)	AA	51	15	0.1
	AG	76	9	
	GG	29	4	
Allele (n)	A	178	39	0.07
	G	134	17	

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

発表者：中村新子、岩崎直子、尾形真規子、
廣瀬 晶、北野滋彦、内潟安子

題名：TCF7L2 遺伝子多型と糖尿病網膜症の関
連の検討

第 57 回日本糖尿病学会総会(2014 年 5 月 23
日)大阪国際会議場

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 新子 (Nakamura, Shinko)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：70366300

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()