

## 報告書

平成14年度 丸木記念特別奨学研究費B 研究実績報告書

## VEGF遺伝子多型と糖尿病合併症との関連の検討

受賞者 栗田 卓也 (埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科学教室)

共同研究者 犬飼 浩一\*

糖尿病網膜症の発症には血糖コントロール以外に遺伝因子の関与が考えられているが、これまでに確定したものはほとんどない。また、網膜症の病期にかかわらず出現し視力低下を来す糖尿病黄斑症については、予知マーカーとしての遺伝因子の重要性は明らかであるが、これまでにほとんど報告がない。

そうした背景のもと、われわれは網膜症および黄斑症の遺伝因子の解析を行ってきた。まず、血管内皮増殖因子(VEGF)に注目した。VEGFは血管新生作用以外にも、強力な血管透過性亢進作用、血栓形成による血管閉塞促進作用を有しており、網膜症の3つの基本的病態である①網膜血管の透過性亢進、②網膜血管の内腔閉塞、③血管新生をすべて説明しえる。さらに、黄斑症(黄斑浮腫)における黄斑部の血管透過性の亢進にもVEGFは寄与する。スクリーニングにより見出した転写調節領域および3'非翻訳領域の多型を、2型糖尿病268例において関連解析および多重ロジスティック回帰分析により検討したところ、5'非翻訳領域のC(-634)G多型が網膜症と有意に関連していた<sup>1)</sup>。ハプロタイプ解析からは-634多型が網膜症と直接関連していることが示唆された<sup>1)</sup>。

さらに、国際共同研究により、VEGF多型は筋萎縮性側索硬化症(ALS)とも関連することを見出した<sup>2)</sup>。また、C(-634)G多型は側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)、乾癬とも有意に関連することが報告された。機能的にも、VEGF多型は血中VEGF濃度と関連し<sup>1)</sup>、in vitroでの転写活性に影響をしていた<sup>2)</sup>。C(-634)G多型は、VEGF遺伝子の翻訳開始位置にも影響し、large VEGF isoform(L-VEGF)の形成を通じて疾患感受性に関与することが示唆された<sup>2)</sup>。さらに最近、われわれは黄斑症の発症にVEGF多型が関与することも認めた。なお、VEGF多型は腎症とは関連せず、神経症との一次的な関連も否定的であった。

われわれは、ALR2, eNOS, MTHFR, PEDF(血管新生抑制因子)、TGF- $\beta$ 1の各遺伝子についても検討し

た。eNOS遺伝子については、27 bp繰返し多型およびT(-786)C多型が網膜症には関連しないものの黄斑症とは有意に関連していた<sup>3)</sup>。27 bp繰返し配列多型あるいはそれと強い連鎖不平衡にあるT(-786)C多型は機能的にはeNOSの発現低下への関与が報告されており、内皮細胞から産生されるNOの低下が黄斑症の発症に関与することが示唆される。現在、われわれはさらに詳細な解析を当院眼科との共同研究として行っている。

## 文献

- 1) Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkubo T, Watanabe M, Inukai K, Inoue I, Katayama S. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(5):1635-9.
- 2) Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, Del-Favero J, Desmet F, Marklund SL, Wyns S, Thijs V, Andersson J, van Marion I, Al-Chalabi A, Bornes S, Musson R, Hansen V, Beckman L, Adolfsson R, Pall HS, Prats H, Vermeire S, Rutgeerts P, Katayama S, Awata T, Leigh N, Lang-Lazdunski L, Dewerchin M, Shaw C, Moons L, Vlietinck R, Morrison KE, Robberecht W, Van Broeckhoven C, Collen D, Andersen PM, Carmeliet P. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat Genet*. 2003;34(4):383-94.
- 3) Awata T, Neda T, Iizuka H, Kurihara S, Ohkubo T, Takata N, Osaki M, Watanabe M, Nakashima Y, Sawa T, Inukai K, Inoue I, Shibuya S, Mori K, Yoneya S, Katayama S. Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic macular edema in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, in press.

\*埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科学教室