

Title	インスリン抵抗性および糖・脂質代謝異常に関与する遺伝子多型の検討
Sub Title	
Author	石井, 達哉
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.6-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0006">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0006</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# インスリン抵抗性および糖・脂質代謝異常に關与する遺伝子多型の検討

石井 達哉

## 内容の要旨

(目的) 肥満、糖尿病、高脂血症および高血圧症は、インスリン抵抗性を基盤として、動脈硬化性心血管系障害の発症や進展に重要な役割を担っている。この病態の中心となるインスリン抵抗性の発症機序は、いまだ明らかでなく、遺伝因子と環境因子の両者の関与が考えられている。本研究では、この遺伝因子の病態との関連を検討した。

(対象と方法) 日本人男性(年齢21-78歳)504名を対象とした。これらの対象において、以前からインスリン抵抗性への関与が想定されている小腸脂肪酸結合蛋白(FABP2)遺伝子のAla54Thr多型、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体( $\beta_3$ AR)遺伝子のTrp64Arg多型、tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )遺伝子のG-308A多型、さらに脂質代謝と関連がある低比重リポ蛋白受容体(LDL-R)遺伝子のC1773T多型に注目し、これらの遺伝子多型がBMI、血圧、血糖、脂質、血清インスリンやレプチン濃度に及ぼす影響を検討した。方法は、この対象者の末梢白血球から抽出したDNAを用い、PCR-RFLP法にて遺伝子多型の検出を行った。

## (結果と考察)

1.  $\beta_3$ AR遺伝子Trp64Arg多型とFABP2遺伝子Ala54Thr多型はともに、若年、中高年男性において2型糖尿病や高脂血症との関連は認められなかったが、中高年男性においてFABP2のThr/Thrゲノタイプを持つ者は、空腹時血糖の有意な高値が認められた。

2. TNF- $\alpha$ 遺伝子G-308A多型は、若年、中高年、および糖尿病患者のどの群においても、TNF1(正常型)とTNF2ヘテロ変異の2群間で、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症のどの観点においても、明らかな有意差は認められなかった。ただし、中高年男性でTNF2アレルを持つ者は、空腹時血糖が有意に高値であり、おそらくインスリン抵抗性の増大を介したものと考えられる。

3. LDL-R遺伝子C1773T多型のTアレルを持つ者は、血中LDLコレステロールと総コレステロール濃度が上昇しやすいことが示唆された。また、Tアレル頻度は白人に比して本邦では0.12と低かったが、それが日本人中高年男性において高脂血症を引き起こしている可能性が示唆された。

以上より、インスリン抵抗性および糖・脂質代謝異常に關与する遺伝子多型は2型糖尿病や高脂血症を含む代謝症候群の予知マーカーとなる可能性があり、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

## 論文審査の要旨

肥満、糖尿病、高血圧および高脂血症の発症・進展、さらに動脈硬化性心血管障害の発生にインスリン抵抗性が重要な役割を果たしている。このインスリン抵抗性の発症機序として、遺伝因子と環境因子の両者の関与が考えられているが、その詳細は未だ明らかでない。そこで本研究では、日本人男性を対象として、インスリン抵抗性に關与すると考えられる遺伝因子と病態との関連を検討した。

これまでの多くの動物実験および臨床研究とから、インスリン抵抗性への関与が想定されている小腸脂肪酸結合蛋白(FABP<sub>2</sub>)遺伝子のAla54Thr多型、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体( $\beta_3$ AR)遺伝子のTrp64Arg多型、tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )遺伝子のG308A多型、および低比重リポ蛋白受容体(LDL-R)遺伝子のC1773T多型と、BMI、血圧、血糖、脂質、血清インスリンおよびインスリン抵抗性との関係を、II型糖尿病患者を中心に、年齢21-78歳の男性504名を対象に検討した。その結果、中高年男性でFABP<sub>2</sub>のThr/Thrゲノタイプをもつ者は、空腹時血糖が有意に高値であり、TNF- $\alpha$ 遺伝子G-308A多型に関しても、中高年男性で空腹時血糖が高値であった。しかし、 $\beta_3$ AR遺伝子Trp64Arg多型とLDL-R遺伝子のC1773T多型は、血糖との関連はなかった。ただしLDL-R遺伝子のC1773T多型は、血中LDLコレステロールと総コレステロール濃度と関連していた。このような検討結果から、今回検討された諸因子の遺伝子多型が、II型糖尿病や高脂血症等の代謝症候群の予知マーカーとなる可能性があるとして結論した。

以上の研究において、まずインスリン抵抗性の発生に關与する可能性のある遺伝因子としてとりあげた4つの因子を、なぜ選択したかが問題となった。当研究者はこれまでの諸家の研究成績を勘案して選択したとした。しかし、新知見を得るには、これまであまり注目されていなかった因子にも目を向け、何らかの関与が想定される因子についても検討してみる必要があったと助言された。次に今回の研究対象の条件に関して、インスリン抵抗性についての研究であることから、アルコール摂取量の調査がなされるべきであったと付言された。また肝障害や腎障害を有するものを対象から除外したが、その基準をはっきりと示すべきであったと付言された。

研究方法では、本研究の基本であるインスリン抵抗性の評価方法としてhomeostasis model assessmentが用いられたが、その計算式や信頼性について論文中に詳細に記載すべきであるとされた。また論文の考案で、今回の研究の限界や今後の課題についての記載が必要であったと助言された。

以上のように本研究の計画のたて方や方法に若干の問題があったり、論文の書き方にも工夫が必要であったが、多数例での検討で、インスリン抵抗性の発生に關与する遺伝子多型の重要性を明らかにした点で、価値ある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 孝男  
医化学 末松 誠 分子生物学 清水 信義  
内科学 石井 裕正 内科学 小川 聡  
学力確認担当者: 北島 政樹、末松 誠  
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成14年10月9日