

Title	若年非糖尿病肥満患者における肥満・糖尿病関連遺伝子 resistinの血中濃度と遺伝子多型の検討
Sub Title	
Author	東, 宏一郎
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0020

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.

若年非糖尿病肥満患者における肥満・糖尿病関連遺伝子 resistinの血中濃度と遺伝子多型の検討

東 宏 一 郎

内容の要旨

Resistinはマウスにおいて、インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン系薬剤で発現が抑制される遺伝子として発見されたサイトカインで、肥満やインスリン抵抗性と関連するホルモンと考えられている。本研究では、非糖尿病肥満患者を対象として、体組成、インスリン抵抗性などの表現型を詳細に評価するとともに、resistin遺伝子多型の探索、resistin血中濃度の測定を行い、表現型との関連を検討することを目的とした。さらに、一部の症例では、1.5年の食事と運動による介入前後の長軸的検討や運動耐容能の検討もあわせて行った。

対象は当院肥満外来通院中の若年非糖尿病肥満患者70名(男36/女34)である。水中体重秤量法を用いた体脂肪率・体脂肪量、腹部CTスキャンを用いた腹部体脂肪分布、75g糖負荷試験による血糖・インスリンを評価した。Resistin血中濃度の臨床的検討は、64名を対象とし、非肥満者15名とも比較した。64名中35名で、食事と運動による介入前後の長軸的検討を行い、64名中38名で、運動耐容能との関連を検討した。Resistin遺伝子の解析は、70名中60名で行い、resistin遺伝子全体をシーケンシ、resistin一塩基遺伝子多型の探索を行った。さらに、同定したresistinプロモーター領域の遺伝子多型の中でresistin血中濃度と相関を認めた多型についてluciferase assayにより転写活性への影響を検討した。

Resistin血中濃度は断面的検討で肥満症例で非肥満者に比し高値で、BMIと正相関した。長軸的検討では、resistin血中濃度の変化率はBMI、体脂肪率、体脂肪量、内臓脂肪面積、糖負荷試験中の血糖の曲線面積・インスリンの曲線面積のそれぞれの変化率と正相関した。遺伝子解析により、10個の一塩基遺伝子多型を同定し、この中でプロモーター領域の多型である-638G>A多型と-420C>G多型の組み合わせが、resistin血中濃度と関連した。Luciferaseを用いたin vitroの検討より同多型の組み合わせが転写活性に影響を与えることが示された。

以上のことから、ヒトresistinは体組成、特に体脂肪量と関連があり、インスリン抵抗性とも関連しうることが示唆された。また、プロモーター領域のSNPsである-638G>A多型と-420C>G多型の組み合わせが、転写活性に影響をおよぼし、resistin発現を規定する遺伝的因子の1つと考えられた。

論文審査の要旨

Resistinはマウスで、肥満とインスリン抵抗性を結び付けるadipocytokineとし発見されたホルモンであるが、ヒトにおける意義はあまり明らかにされていない。そこで本研究では、非糖尿病肥満患者においてresistin血中濃度、resistin遺伝子多型の検索を行い、BMI、体脂肪量、内臓脂肪面積、血糖あるいはインスリン抵抗性との関係、さらに減食+運動療法による1年半の介入試験後の変化も検討された。

以上の検討の結果、resistin血中濃度は肥満者で明らかに高値で、BMIと正相関を示した。長期間にわたる介入試験前後では、BMI、体脂肪量、内臓脂肪面積、平均血糖値の変化率とresistin血中濃度の変化率との間に有意な正相関がみられた。Resistinの遺伝子解析では、10個の一塩基遺伝子多型が同定され、この中でプロモーター領域の多型である-638G>A多型と-420C>G多型の組み合わせが転写活性に影響することを明らかにした。このような結果から、ヒトresistinは体脂肪量やインスリン抵抗性と関連すること、またresistin遺伝子多型の検討で、-638G>A多型と-420C>G多型の組み合わせが転写活性に影響し、resistin発現を規定しているとした。

以上の研究に対して、まずヒトにおけるresistinの産生部位、resistinの血中濃度に影響する因子およびresistinの日内変動など基本的な事項が問題とされた。ヒトでの産生部位は、脂肪細胞、単球さらに骨髄細胞など多岐にわたるが、未だ主たる産生部位がどこか明らかでなく、resistinの日内変動は明らかでないことが示された。Resistinのヒトにおける刺激因子、抑制因子も明らかにされていないが、肥満者では明らかに高く、減量に伴って減少してくることは確かとされた。Resistinはヒトでは脂肪細胞とともに単球でも多く産生されていることから、炎症との関係が注目されたが、炎症との間には明らかな関係はないとされた。

1年半にわたる食事と運動療法で、肥満者のBMI、体脂肪率、インスリン抵抗性に明らかな改善がみられたが、resistin血中濃度の低下は軽度であった。そのためか、resistin遺伝子解析で、-638G>A多型と-420C>G多型の組み合わせがresistin血中濃度と関連するものの、その多型から介入効果を推測することはできなかったとされた。長期間にわたる介入試験を完了した症例数が少なかったこともあり、さらに多数例での検討が必要であるとされた。

遺伝子および蛋白レベルで、ヒトとマウスresistinの相同性は60%にすぎず、その機能および発現部位もなかり異なり、今後ヒトにおける発現部位や機能についてさらに検討してみる価値があるとされた。

以上のように発見されて間もないadipocytokineの1つであるresistinの体脂肪量やインスリン抵抗性との関係を明らかにし、肥満およびインスリン抵抗性の研究領域に新しい示唆を与える研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男

分子生物学 清水 信義 内科学 日比 紀文

内科学 池田 康夫

学力確認担当者: 北島 政樹、清水 信義

審査委員長: 清水 信義

試問日: 平成17年 1月13日