慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	インスリン抵抗性およびインスリン分泌能に関連する血中可溶性レプチン受容体および脂肪酸受容体遺伝子多型の検討
Sub Title	
Author	小川, 健夫
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.24-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0024

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インスリン分泌能に関連する血中可溶性レプチン受容体および脂肪酸受容体遺伝子多型の検討

小　川　　健　夫

内容の要旨

２型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝素因に、過食、運動不足および肥満などの環境因子が加わり発症する。レプチンは、脂肪組織から産生され循環血中へ分泌され、摂食抑制とエネルギー消費亢進により体重調節に重要な役割を果たしている。レプチン受容体にはアイソフォームがあり、可溶性レプチン受容体soluble leptin receptor（sOB-R）も報告された。血中sOB-R濃度は肥満者で低く、body mass index（BMI）および血中レプチン濃度と負の相関を示すことが報告され、また、ヒトレプチン受容体（LEPR）遺伝子多型とBMIおよび血中レプチン濃度との関連も示唆されているが、いずれもインスリン抵抗性や糖・脂質代謝との関連は不明であった。そこで著者は、血中sOB-R濃度およびLEPR遺伝子多型とインスリン抵抗性および糖・脂質代謝指標との関連を検討した。さらに、G-protein coupled receptor 40（GPR40）が膵β細胞に特異的に発現し、脂肪酸はGPR40を活性化することにより、グルコース刺激に対するインスリン分泌を増強することが最近示されたため、GPR40遺伝子多型とインスリン分泌能との関連も検討した。

（対象と方法）

定期健康診断を受診した30～65歳の健常者419名および２型糖尿病患者150名を対象とした。対象者の身長、体重、血圧を測定し、空腹時採血にて血糖、血清脂質、血清インスリン、血中レプチン、sOB-Rおよびアディポネクチン濃度を測定した。基礎インスリン分泌および抵抗性の指数は、homeostasis model assessmentを用いて計算した（HOMA-βおよびHOMA-IR）。LEPR遺伝子Lys109Arg多型、Gln223Arg多型およびGPR40遺伝子Arg211His多型を、TaqMan polymerase chain reaction法により同定した。

（結果と考察）

１．血中sOB-R濃度は年齢、性別およびBMIとは独立して、血清インスリン、HOMA-IR、中性脂肪および血中レプチン濃度と負の相関を示し、高比重リポ蛋白コレステロールおよび血中アディポネクチン濃度と正の相関を示した。

２．LEPR遺伝子Lys109Arg多型およびGln223Arg多型は、BMI、血清インスリン、HOMA-IR、血清脂質、血中レプチンおよびsOB-R濃度との関連を認めなかった。

３．GPR40遺伝子Arg211His多型と血清インスリン、HOMA-IRおよび特にHOMA-βと強い関連を認め、年齢およびBMIで補正した後もそれらの関連は有意であった。

以上より、sOB-Rはインスリン抵抗性に関連する因子の一つであることが示唆された。また、GPR40遺伝子Arg211His多型はインスリン分泌能に関連する可能性が示唆された。インスリン抵抗性やインスリン分泌低下と関連する既知の危険因子に加えて、これらの新たな分泌因子や遺伝子多型が２型糖尿病の予測因子となる可能性があり、今後さらに検討していくことが必要であると考えられた。

論文審査の要旨

レプチンは脂肪細胞で産生されて循環血中へ分泌され、摂取抑制とエネルギー消費亢進により体重調節に重要な役割を果している。レプチンの受容体にはいくつかのアイソフォームがあり、最近になって可溶性レプチン受容体（sOB-R）も報告された。このsOB-Rがインスリン抵抗性の改善効果を有することも判明してきたことから、本研究では、sOB-Rの糖・脂質代謝への影響を検討するとともに、ヒトレプチン受容体（LEPR）の遺伝子多型と糖・脂質代謝との関係を検討した。さらに脂肪酸がG-protein coupled receptor 40（GPR40）を活性化し、糖によるインスリン分泌刺激を増強することも判明したので、GPR40の遺伝子多型と糖・脂質代謝の関係を合わせて検討した。

30～65歳の健常者419名と２型糖尿病患者150名を対象とした検討で、血中sOB-R濃度は血清インスリン，インスリン抵抗性，中性脂肪および血中レプチン濃度と負の相関を示し、HDL-コレステロールと正の相関を示した。次に遺伝子多型の検討では、LEPR遺伝子Lys109 Arg多型とGln233 Arg多型は、血清インスリン，インスリン抵抗性，血清脂質やレプチン濃度と関連を認めなかったのに対し、GPR40遺伝子Arg211 His多型は、血清インスリン，インスリン抵抗性等と強い関連を認めた。このような結果から、sOB-RやGPR40遺伝子Arg 211 His多型が、インスリン抵抗性に関連する１因子であり、これらが２型糖尿病の予後予測因子となると報告した。

このような研究に対して、まずレプチン受容体のアイソフォムの数と、その中でなぜsOB-Rに注目したかが議論された。マウスでは５つのアイソフォムが同定されていること、ヒトではsOB-Rは特殊な受容体で、肥満者で低く、BMIや血漿レプチン濃度と負の相関を示すことが明らかにされたが、糖・脂質代謝での役割が不明なため研究したとされた。LEPRの遺伝子多型に関して当研究では、Lys109Arg多型とGln223 Arg多型は血清インスリンやレプチン濃度等との関連がみられなかったとされたが、さらに詳細な検討が必要であるとされた。

次にレプチンおよびsOB-Rに性差がみられたことに関して議論があり、性ホルモンの関与が示唆されたが、機序の詳細は明らかでなく、今後の検討課題とされた。インスリン抵抗性や糖・脂質代謝に関する研究では、肝臓の関与が重要であるが当研究では検討されておらず、今後肝臓状態の検討が必要であるとされた。

脂質と糖代謝の関係において、GPR-40の遺伝子多型とインスリン分泌能の検討は重要であり、Arg211 His多型が血清インスリンやインスリン抵抗性と密接に関係することが明らかにされた意義は大きいが、sOB-Rとの関連性等、その整合性が論文上もう少し明瞭にされるべきであったと助言された。

以上のように論文のまとめ方や遺伝子多型の検討法など問題も指摘されたが、多数例でsOB-RやGPR40のインスリン分泌能や糖・脂質代謝への役割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　享男
　　医化学　末松　　誠　　分子生物学　清水　信義
　　内科学　日比　紀文
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17年 1月24日