

Title	Cellular insulin resistance in Epstein-Barr virus-transformed lymphoblasts from young insulin-resistant Japanese men.
Sub Title	若年性遺伝性高血圧におけるインスリン抵抗性関連遺伝子の追究： 不死化リンパ芽球を用いた細胞レベルのインスリン抵抗性
Author	森居, 俊行
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0010

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.

Cellular insulin resistance in Epstein-Barr virus-transformed lymphoblasts from young insulin-resistant Japanese men.

(若年性遺伝性高血圧におけるインスリン抵抗性関連遺伝子の追究
—不死化リンパ芽球を用いた細胞レベルのインスリン抵抗性—)

森 居 俊 行

内容の要旨

論文審査の要旨

(背景) 本態性高血圧患者は正常者と比べ、高率に糖代謝異常、脂質代謝異常、肥満を合併することが知られており、この背景としてインスリン抵抗性が重要な役割を果たしている。従来のインスリン抵抗性は、個体レベル、もしくは骨格筋や脂肪細胞などインスリンの標的臓器における組織レベルでの現象、あるいは高血圧発症後の2次的結果とする説が提唱されてきたが、近年インスリン抵抗性には遺伝素因を認めることが明らかにされるようになった。このため今回我々は、個体レベル、臓器レベルのみならず、細胞レベルにおいても遺伝的にインスリン抵抗性が見られるかどうかについて以下の検討を行った。

(方法) 20歳から25歳の若年男性母集団 (n=218) より、本態性高血圧、心血管系疾患の家族歴を有し、かつ収縮期血圧が130mmHg以上の若年性遺伝性血圧高値群 (n=10) と、高血圧・心血管系疾患の家族歴を有さず、収縮期血圧110mmHg以下の血圧低値群 (n=10) を選択し、臨床データを比較した。次に両群について、7mlの血液よりリンパ球を分離し、Epstein-Barrウイルスを感染させ不死化Bリンパ芽球細胞ライン (リンパ芽球) を樹立し、両群由来のリンパ芽球における糖輸送担体を介したインスリン非刺激下の糖取り込み能、糖輸送担体を介したインスリン刺激による糖取り込み能と、細胞増殖能について検討を行った。

(結果) 臨床データを比較した結果、脈拍、BMI、空腹時血糖、血清インスリン濃度 (IRI)、インスリン抵抗性指数 (HOMA-R)、総コレステロール、LDL-コレステロールについて、血圧高値群は血圧低値群に比して有意に高値であった。従って、血圧高値群は個体レベルのインスリン抵抗性を示した。一方、リンパ芽球における、糖輸送担体を介した糖取り込み能は、血圧高値群は血圧低値群に比して有意に低値であり、インスリン刺激により両群共に糖取り込み能は有意に増加したが、両群とインスリン刺激の相互作用を検討した結果、血圧低値群のみがインスリン刺激による糖輸送担体を介した糖取り込み能を有意に増加させた。従って、血圧高値群は細胞レベルにおいてもインスリン抵抗性を示した。さらに、インスリン、糖輸送担体を介した細胞内への糖取り込み能は、IRI、MOHA-Rと有意な相関を示した。

リンパ芽球の細胞増殖能は、両群間で有意差を認めなかった。

(結論) 高血圧もしくは心血管系の家族歴を有する日本人の若年性血圧高値群は、個体レベルでのインスリン抵抗性のみならず、リンパ芽球における細胞レベルでのインスリン抵抗性を有することを明らかにした。この細胞レベルのインスリン抵抗性には、糖輸送担体の関与が示唆された。

我々が樹立したリンパ芽球は、インスリン抵抗性の分子的機序を解明するために有用なツールであると考えられた。

近年本態性高血圧患者では、高率に肥満、糖、脂質代謝異常を合併することが知られており、その基礎にインスリン抵抗性の存在が明らかにされている。本研究では、遺伝子レベルおよび個体レベルにおいてインスリン抵抗性があるか否かを検討した。

20~25歳の若年男性で、本態性高血圧・心血管系疾患の家族歴を有し、収縮期血圧130mmHg以上の若年性遺伝性血圧高値群と高血圧・心血管疾患の家族歴を有さず、収縮期血圧110mmHg以下の血圧低値群とにおいて、インスリン抵抗性等、臨床パラメーターと、Epstein-Barrウイルスを感染させ不死化βリンパ芽球細胞ラインを樹立し、その細胞を用いて糖輸送担体を介した糖の取り込みを検討した。

以上の検討において、血圧高値群では、脈拍数、BMI、血糖、血清インスリン濃度、インスリン抵抗性指数、総コレステロール、LDL-コレステロールが、血圧低値群より高値であり、リンパ芽球における糖取り込み能は有意に低値であった。

以上の成績から、高血圧・心血管疾患の家族歴を有する日本人の若年性遺伝性血圧高値群は、個体レベルでのインスリン抵抗性ばかりでなく、リンパ芽球の細胞レベルにおいてもインスリン抵抗性を呈することが明らかにされた。

このような研究に対して、まず論文題名として、若年性遺伝性高血圧という言葉が用いられたことが問題とされた。高血圧・心血管疾患の家族歴があつて、130mmHg以上の血圧値のものを勝手に若年性遺伝性高血圧と名づけることはよくないとされた。

次に不死化βリンパ芽球を用いることの利点と欠点とが議論された。培養したリンパ芽球であることから、高血糖や高インスリン血症といった生体内の環境に影響されず、任意な細胞外液の条件下で細胞機能を測定できる点や、ストックした細胞をサルベージすることにより繰り返し実験できることや、DNAやmRNAを豊富に採取できること等が利点である。しかし最も重要な点は不死化することによる細胞の何らかの変化である。このような研究では、同一人で新鮮なリンパ芽球と不死化したリンパ芽球とを用いて糖の取り込み等に差がないことが確認されるべきであつたと助言された。

以上のほか、本研究では諸検査が行われた218名の対象者の中から血圧高値群10名と低値群10名とを選出して比較検討されたが、脂質代謝、インスリン抵抗性あるいは脈拍等に有意差を認めたが、10名づつの選出において偏見がなかったかどうかの問題となった。若年者で高血圧や心血管系疾患の家族歴があつて、130mmHg以上の血圧を呈するものは少ないのは確かであり、10名を選出するのも大変であつたが偏見はなかったとされた。

本論文は題名のつけ方や対象者が少ない等の問題があつたが、インスリン抵抗性の遺伝的異常を明らかにした点で、この領域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
内科学 小川 聡 泌尿器科学 村井 勝
内科学 池田 康夫

学力確認担当者：
審査委員長：小川 聡

試問日：平成17年 3月 1日