

氏名	おかざわかよこ 岡澤佳世子
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1894号
学位授与の日付	平成18年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	The haplotypes of the <i>IRS-2</i> gene affect insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes (日本人2型糖尿病患者のインスリン感受性における <i>IRS-2</i> 遺伝子ハプロタイプの影響に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 松田文彦 教授 稲垣暢也 教授 小泉昭夫

論文内容の要旨

糖脂質代謝や生殖機能調節に関わるインスリンシグナリングカスケードにおいて insulin receptor substrate-2 (*IRS-2*) 蛋白は主要なシグナル伝達分子の一つである。*IRS-2* ノックアウトマウスはインスリン抵抗性や膵β細胞の増殖障害を来とし、重篤な糖代謝障害、肥満、生殖機能障害を発症する。従って、*IRS-2* 遺伝子は、2型糖尿病や肥満の発症に関する候補遺伝子のひとつである可能性が示唆される。

従来、イタリア人において、*IRS-2* 遺伝子の exon1 に同定された SNP (3171G/A) が肥満者における糖尿病の発症リスクの増加と有意に関連すること、肥満を伴う2型糖尿病患者で3171A アリル数に応じて空腹時血糖、空腹時Cペプチドが有意に上昇すること、また、白人においては、5'-非翻訳領域の SNP (-769C/T) と上記の SNP (3171G/A) を含む4つの SNP から構成されるハプロタイプが肥満や耐糖能異常の表現型と関連することが報告されてきた。そこで、本研究では *IRS-2* 遺伝子の2つの SNP (-769C/T, 3171G/A) と日本人2型糖尿病との関連を検討するとともに、インスリン感受性に及ぼす影響について検討した。

日本人の正常耐糖能者260名と2型糖尿病患者123名を対象として、*IRS-2* 遺伝子の2つの SNP (-769C/T, 3171G/A) のアリル頻度、遺伝子型頻度を決定した。また、対象者を肥満者 (BMI \geq 25 kg/m²)、非肥満者 (BMI<25 kg/m²) の2群に分けて上記2つの SNP の遺伝子型と空腹時血糖、空腹時 IRI、空腹時 C ペプチド、インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR) との関連を解析した。さらに、これら2つの SNP から構成されたハプロタイプ頻度を両対象で比較するとともにディプロタイプと糖代謝パラメーターとの関連を検討した。

本研究は探索的データ解析であり、全部で341個の検定を行ったが、多重性の補正はされていない。有意水準を0.05として検討した結果、2つの SNP のアリル頻度、ハプロタイプ頻度は正常耐糖能者と2型糖尿病患者の間で有意な差を示さなかった。従って、*IRS-2* 遺伝子多型が日本人2型糖尿病の発症に関与している可能性は低いと考えられた。肥満を伴う2型糖尿病患者においては、2つの SNP の各遺伝子型、各ディプロタイプの間では空腹時血糖値に差が認められなかったが、空腹時 C ペプチドでは有意な差を示した (GG 遺伝子型では 2.0 \pm 0.2 ng/ml に対して AA 遺伝子型では 3.3 \pm 0.4 ng/ml, $P=0.003$ 。また、TG/TG ディプロタイプでは 2.1 \pm 0.2 ng/ml に対して CA/CA ディプロタイプでは 3.3 \pm 0.4 ng/ml, $P=0.016$ 。TG/CG ディプロタイプでは 1.4 \pm 0.3 ng/ml に対して CA/CA ディプロタイプでは 3.3 \pm 0.4 ng/ml, $P=0.022$)。

以上より、*IRS-2* 遺伝子の 3171AA 遺伝子型および CA/CA ディプロタイプはインスリン抵抗性の病態と関連する可能性が示唆された。

本研究により、日本人において、*IRS-2* 遺伝子は2型糖尿病の発症に関与する可能性は低いですが、肥満を伴う2型糖尿病のインスリン抵抗性の病態に関与する可能性が示唆された。さらに、本研究の妥当性を高める上で、肥満者に限局した新たな population を対象として、replication による確定的データ解析を展開することが重要である。

論文審査の結果の要旨

ヒトにおいて IRS-2 遺伝子多型がインスリン感受性に影響を及ぼす可能性が注目されている。

本研究では、申請者は IRS-2 遺伝子多型と 2 型糖尿病との関連を検討した。正常耐糖能者 260 名と 2 型糖尿病患者 123 名を対象として、2 つの SNP (-769C/T, 3171G/A) のアリル頻度、遺伝子型頻度、ハプロタイプ頻度、ディプロタイプ頻度を検討した。さらに、対象を肥満、非肥満に分けて、これらの SNP と糖代謝との関連を解析した。

肥満を伴う 2 型糖尿病患者において、3171AA 遺伝子型保有者は 3171GG 遺伝子型保有者と比較し ($P=0.003$)、CA/CA ディプロタイプ保有者は TG/TG ディプロタイプ保有者 ($P=0.016$) または TG/CG ディプロタイプ保有者と比較し ($P=0.022$)、空腹時 C ペプチド値が有意に高値を示した。本研究は探索的データ解析であり、全部で 341 個の検定を行ったが、多重性の補正はされていない。

従って、IRS-2 遺伝子の 3171AA 遺伝子型と CA/CA ディプロタイプは肥満を伴う 2 型糖尿病の病態に関与する可能性が示唆された。さらに、本研究の妥当性を高める上で、今後、肥満者に限局した新たな population を対象として、確定的データ解析を展開することができる。

以上の研究は 2 型糖尿病における IRS-2 遺伝子多型の意義の解明に貢献し、糖尿病の病態の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 17 年 10 月 11 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。