

氏名	高 明
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 57 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科 文化・地域環境学専攻
学位論文題目	生活習慣病の遺伝・環境因子に関する研究

(主査)

論文調査委員 教授 家森幸男 教授 津田謹輔 助教授 森谷敏夫

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病、高血圧、動脈硬化等の生活習慣病の成因として遺伝因子とともに環境因子の重要性が示唆されている。本研究の前半はモデルラットにおける糖尿病に関する原因遺伝子を検索するために、全染色体をカバーする遺伝子マーカーを用いて連鎖分析を行った。また、後半では生活習慣の異なる中国人の3集団を対象とし、循環器疾患の危険因子の分布、変化を検討するため台湾、広州、貴陽の住民検診を行い、生活習慣病の発症に対する影響について検討した。

人における遺伝子分析は、生活習慣病が多くの場合多因子遺伝であるため複雑な遺伝様式をとり、また食習慣やストレスといった環境因子の影響も大きいことなどから、きわめて困難である。それに対し、モデル動物は遺伝的に均一であり、環境因子を一定にすることができる点、さらに同時に多数の個体を分析しうる等の遺伝子分析上の利点がある。インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) モデルであるOLETFラットは1991年にLong Evans系ラットより分離樹立されたラットである。雄性OLETFの場合30週齢でほぼ90%が糖尿病となるが、糖尿病非発症LETOラットは高齢に至っても糖尿病の発症は認められない。

本研究ではOLETFと正常ラットのLETOおよびF-344から作製した2種類のF₂を対象にして、糖尿病原因遺伝子の検索を行った。その結果、体重、空腹時血糖値、経口糖負荷試験の各血糖値の原因遺伝子候補領域がOLETFラットの第1, 2, 7染色体に存在することを明らかにした。これらの領域には現在まで報告されている糖代謝および食欲に関連する候補遺伝子は含まれず、新しい遺伝候補領域であるため、今後これらの領域をさらに検討すれば、糖尿病モデルの原因遺伝子を同定できるだけでなく、肥満・糖尿病との関係とも結びつく機序を明らかにすることも可能である。

また、中国人を対象として生活習慣の異なる3集団の疫学調査を実施し比較検討した結果、台湾住民は広州や貴陽の住民と比較して肥満、糖尿病、高血圧などの循環器疾患危険因子が高いことを明らかにした。また野菜と茶の摂取頻度と肥満度、血圧、コレステロール、血糖値の総合指標であるグリコヘモグロビン (HbA1c) とは逆相関を示した。

肥満関連の内分泌因子レプチン (ob遺伝子産物) は強力な摂食抑制とエネルギー消費増加作用を持つ。本研究では血漿レプチン濃度とHbA1cとの間に有意な正相関関係のあることを示し、血漿レプチンがグルコース代謝に関与する可能性を示した。

さらに、本研究では生活様式の経時的変化による影響を検討するため、貴陽における今回の検診結果を10年前の結果と比較し分析した。その結果、肥満の頻度、平均血圧、高血圧および糖尿病の発症率、血清コレステロールのレベルと高脂肪血症の頻度は有意に増加していることを示した。この間の貴陽市住民の食品消費量では肉、卵、食油類が増加 (各63.8, 84.1, 38.2%)、野菜類は逆に減少 (20%) しており、社会経済発展に伴う食習慣の変化が高血圧、糖尿病などの循環器疾患リスクファクター増加の重要な環境因子と考えられた。

中国人を対象とした3地域の疫学研究の成績から、肥満が高血圧症など成人病の重要な危険因子であることを証明し、肥

満によるレプチン産生増加と糖尿病発症の関係を示唆する成績を得た。そして都市化の進んだ台湾住民は高い循環器疾患リスクファクターを持つことと、貴陽においては、社会経済発展に伴って、高血圧、高脂肪血症、糖尿病など循環器疾患リスクファクターが増加しつつあることも証明した。

本研究はNIDDMモデル動物の分析により、体重、空腹時と糖負荷後血糖値の遺伝子候補領域がそれぞれOLETFラットの第1, 2, 7染色体に存在することを明らかにした。ラットと人の中には染色体領域に相同性あることから、ラットの原因遺伝子解明は人の糖尿病や肥満の原因遺伝子の解明に寄与するものと考えられる。また中国人を対象とする疫学研究の成績から、生活環境の変化、特に食習慣の変化が循環器疾患などの発症に影響を与えることまた、その危険因子のコントロールによって生活習慣病の予防が可能であることを示した。

論文審査の結果の要旨

近年の生活習慣病の増加に伴い、糖尿病や高血圧症の原因遺伝子を特定することは、その予知、予防の観点から急務である。しかし、これらの疾患は複数の遺伝子の関係する複雑な遺伝様式をとること、および食習慣やストレスといった環境因子の影響が大きいことなどから、人における解析は困難と考えられてきた。これに対し、モデル動物は遺伝的に均一であり、環境因子を一定にすることができる点等から上記の問題を克服することができると考えられる。

そこで申請者はインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) のモデル動物として適しているOLETFを用いて、その原因遺伝子の解明をめざした。その結果、糖尿病のいくつかの表現型 (体重、空腹時血糖値、経口糖負荷後の血糖値) に関与すると考えられるゲノム上の候補領域がOLETFラットの第1, 2, 7染色体に存在することを明らかにした。特に第7染色体のD7mit11を中心とする領域は体重、空腹時血糖値、糖負荷後の血糖値と強い連鎖があり、D7mit11座位の近傍に糖尿病の原因遺伝子が存在する可能性がきわめて大きいことを示した。この領域はこれまで人及び動物において報告された糖代謝および食欲に関連する遺伝子は含まれておらず、今後の研究によって新たな糖代謝関連の遺伝子の発見につながる可能性がある。

次に、申請者は生活習慣の異なる中国人の3集団を対象にして食習慣など環境因子と、肥満、糖尿病、高血圧症など生活習慣病との関係を分析した。その結果、野菜と茶の摂取頻度が肥満度、血圧、コレステロール、ならびに糖尿病傾向を示すHbA1cと逆相関すること、3集団のうち特に台湾住民では広州と貴陽の住民に比べ、明らかに肉類を多く摂取し野菜や茶の摂取が少なく、これに伴い肥満などの循環器疾患リスクファクターが高いことを明らかにした。

また本研究では生活様式の経時的変化による影響を検討するため、貴陽における10年前の同様の調査の結果と今回の貴陽のデータを比較分析した。その結果、肉類の摂取増加と野菜の減少に伴って肥満や糖尿病が有意に増加したことを明らかにした。これは社会経済発展に伴う食習慣の変化が高血圧、糖尿病などの循環器疾患リスクファクターを増加させる重要な原因であることを示した研究である。さらにこの成績は急速な経済成長をとげつつある中国やその他の発展途上国でも、今後経済発展とともに生活習慣病が急激に増加することを予測させるものであり、またこれら生活習慣病の発症には主として食事の環境要因が重要であることを示す科学的根拠を提供するものである。

また本研究では肥満や肥満が危険因子となる生活習慣病の発症に関与する可能性が示唆されているレプチンについても疫学的検討を加えた。その結果レプチン血漿濃度とHbA1cの有意な正相関関係を世界で最初に示し、レプチンがグルコースの代謝において重要であることを示す知見を得た。

申請者の研究は最新の分子遺伝学実験手段及び疫学知識を活用し、遺伝素因と環境因子の両方面から糖尿病などの生活習慣病の成因を検討した。特にOLETFラットにおける第7染色体上の糖尿病関連遺伝子の存在、および血漿レプチン濃度とHbA1cとの相関関係を世界で初めて見いだしたことは高く評価される。これらの成果は国際学術雑誌にすでに受理・報告されており、関連分野において高く評価されている。

今後、申請者の研究がさらに進めば、糖尿病モデル動物の原因遺伝子を同定できるだけでなく、肥満と糖尿病を遺伝子レベルで解明し、さらに人の糖尿病原因遺伝子の分析から、糖尿病など生活習慣病における遺伝・環境相関の研究を通してこれらの疾患の予防法確立にも貢献すると期待できる。

よって本論文は、博士 (人間・環境学) の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成11年1月27日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。