

氏 名	あずま のぶ ゆき 東 信 之
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1838 号
学位授与の日付	平 成 15 年 9 月 24 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 significance of the Trp64Arg mutation of the β 3-adrenergic receptor gene in impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and insulin resistance in Japanese subjects. (日本人における β 3アドレナリン受容体遺伝子変異 (Trp64Arg) の耐糖能障害, インスリン非依存型糖尿病及びインスリン抵抗性への関与に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 北 徹 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

β 3アドレナリンレセプター (β 3AR) は、白色脂肪細胞 (WAT)、褐色脂肪細胞 (BAT) に特異的に発現しており、G蛋白質を介して、BATではミトコンドリアの脱共役蛋白 (uncoupling protein) を誘導し、WATでは脂肪分解を促進することにより、エネルギー代謝に重要な役割を果たしている。 β 3ARが肥満の成因に重要であることは、 β 3AR遺伝子欠損マウスで肥満を認めること、また、特異的 β 3アゴニストはラットにおいて抗肥満作用を示すことから推定される。1995年、 β 3AR遺伝子のコドン64番目のトリプトファンからアルギニンへの置換 (Trp64Arg) が同定され、この変異は、ピマ・インディアン、欧米白人において、肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病発症の若年化と相関することが示された。本研究では、本遺伝子変異と日本人2型糖尿病、肥満との関連を検討するとともに、2型糖尿病におけるインスリン抵抗性との関連を検討した。

正常者253名、2型糖尿病314名、impaired glucose tolerance (IGT) を示すもの100名を対象とした。PCR-RFLP法を用いて、 β 3AR遺伝子変異 (Trp64Arg, Arg64Arg) の遺伝子型、及び変異アリル (A) の頻度を明らかにし、3群間で比較するとともに、body mass index (BMI) との関連を検討した。また、2型糖尿病患者のうち59名に、グルコースクランプ法を実施し、MCR (metabolic clearance rate of glucose) を測定し、インスリン抵抗性の指標とし、本遺伝子変異との関連を検討した。

β 3AR遺伝子変異 (Trp64Arg, Arg64Arg) の頻度は、正常者、2型糖尿病、IGTにおいてヘテロ接合体 (Trp64Arg) の頻度は、各々、36.7%、31.6%、37.0%であり、ホモ接合体 (Arg64Arg) の頻度は、各々、4.3%、4.8%、3.0%であった。3群間で、その頻度に有意な差は認めなかった。各群において、BMIの値により3つの亜群 (BMI<22, 22≤BMI≤26.4, BMI>26.4) に区分し、亜群間で変異アリル (A) 頻度を比較したが、有意な差を認めなかった。従って、日本人において、本遺伝子変異は、2型糖尿病の発症、肥満の成因に関与している可能性は低いことが明らかになった。

さらに、本遺伝子変異と2型糖尿病におけるインスリン抵抗性との関連を検討した。MCRを測定した59名の対象者を上記の様にBMIの値により3つの群に分け、各群において、また、群間で、MCRを本遺伝子変異の有無により比較した。BMI<22の群において、MCRは本遺伝子変異の有無に関わらず、有意な差を認めなかった [変異保有者 (9名) 7.3±0.8, 変異非保有者 (24名) 6.8±0.6ml/kg/min]。22≤BMI≤26.4の群において、変異を有する者のMCRは変異を有さない者に比べて低い傾向を示した [変異保有者 (4名) 4.2±1.1, 変異非保有者 (17名) 5.8±0.6ml/kg/min]。さらに、変異を有する者のMCRは、22≤BMI≤26.4の群においてBMI<22の群に比べ、有意に低値を示し (P<0.05)、本遺伝子変異はある範囲のBMIを有する2型糖尿病患者において、インスリン抵抗性と関連することが明らかになった。

本研究により、 β 3AR遺伝子変異は、日本人において、2型糖尿病、肥満の成因に関与している可能性は低いことが明らかになった。しかし、本遺伝子変異は2型糖尿病において、BMIと関連してインスリン抵抗性をもたらすひとつの要因

である可能性が示され、インスリン抵抗性、2型糖尿病の病態形成に重要であることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本研究では、 $\beta 3$ アドレナリン受容体 ($\beta 3$ AR) 遺伝子変異 (Trp64Arg, Arg64Arg) の病態生理学的意義を明らかにするために、正常者253名、2型糖尿病314名、impaired glucose tolerance (IGT) 100名において、PCR-RFLP法を用いて遺伝子型及び変異アリル頻度を確認し、2型糖尿病、肥満症の病態との関連性が検討された。また、2型糖尿病患者のうち59名に、グルコスクランプ法を実施し、MCR (metabolic clearance rate of glucose) を測定してインスリン抵抗性の指標とし、 $\beta 3$ AR 遺伝子変異との関連性が検討された。

正常者、2型糖尿病及びIGTにおいて、 $\beta 3$ AR 遺伝子型頻度及び変異アリル頻度に有意な差は認められなかった。また、 $\beta 3$ AR 遺伝子変異は、BMIと相関せず、血圧、総コレステロール値及び中性脂肪値とも相関しなかった。したがって、 $\beta 3$ AR 遺伝子変異は、日本人において、2型糖尿病及び肥満症の成因に関与している可能性は低いことが明らかにされた。さらに、MCRを測定した2型糖尿病患者を3つのbody mass index (BMI) の群 (BMI<22, 22 $\leq$ BMI<26.4, BMI $\geq$ 26.4) に分け、それぞれの群における $\beta 3$ AR 遺伝子変異の有無とMCRの関連が検討された。変異を有さない患者のMCRは、22 $\leq$ BMI<26.4の群とBMI<22の群において有意な差を示さないが、変異を有する患者のMCRは、22 $\leq$ BMI<26.4の群において、BMI<22の群に比べ有意に低下していた。したがって、本遺伝子変異は、22 $\leq$ BMI<26.4の2型糖尿病患者において、インスリン抵抗性の遺伝的要因である可能性が示された。

以上の研究は、2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の遺伝的要因としての $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子変異の意義の解明に貢献し、日本人におけるインスリン抵抗性及び2型糖尿病の病態解明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15年8月21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。