The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The insulin receptor gene polymorphism and hyperinsulinemia in hypertensive patients
Author(s)	藤岡, 喜彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39632
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 38 】

氏　　名	藤　岡　喜　彦（ふじ おか よし ひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　12051　号
学位授与年月日	平成7年7月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	The insulin receptor gene polymorphism and hyperinsulinemia in hypertensive patients （日本人高血圧患者におけるインスリン抵抗性の研究 INSR遺伝子座の解析）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 荻原 俊男 （副査） 教 授 網野 信行　教 授 高井新一郎

論 文 の 内 容 の 要 旨

【目　的】

高血圧患者は，群としてはインスリン抵抗性や耐糖能異常を示すが，個々の症例にはheterogeneityが存在し，全くインスリン抵抗性を認めない症例から，NIDDMに匹敵するような抵抗性を認める症例まで幅広く分布している。従って，高血圧はインスリン抵抗性および耐糖能異常のrisk factor の1つであり，各々の症例においてはその遺伝素因，および高血圧以外のrisk factor との相互作用によってインスリン抵抗性の程度に差を生じるものと思われる。このインスリン抵抗性は末梢組織（主として筋肉）でのグルコース利用の障害によるものと考えられており，なかでも非酸化的糖利用（主としてグリコーゲン合成系）の障害が明らかとなってきていることから，これらのステップに関与する遺伝子としてインスリン受容体（INSR）遺伝子について解析した。

【対象と方法】

対象はWHOの基準（sBP＜160mm Hg, dBP＜95mmHg）を満たし，2次性の高血圧を否定した日本人の本態性高血圧患者66例で，対象者全員に75g－OGTTを施行し，そのインスリンの頂値が100mU／mlを越える群をhyperinsulinemia 群，それ以下をnormoinsulinemia 群として2群に分類した。糖尿病患者は除外した。また，正常血圧者100例を対照群とした。各群についてINSRとの関係について比較検討した。INSRは，intron－2に存在するmicrosatellite多型をPCRにて解析した。

【成　績】

66人中hyperinsulinemia群は26人で，normoinsulinemia群は40人であった。対照群中には一例もhyperinsulimemiaの症例を認めなかった。INSRのmicrosatelliteの多型には，AからEの少なくとも5つのalleleが認められた。高血圧患者，正常対照群共にC allele が最も common な allele であるが，hyperinsulinemia群（86.6％）では，normoinsulinemia群（66.1％），対照群（71％）いずれと比較しても有意に高値を示した（P＝0.007, P＝0.023）。他のA, B, D, E allele にはいずれの群の間にも有意な差を認めなかった。次にgenotype頻度について解析した。欧米白人では，高血圧とINSRのpolymorphismの間に有意な関係があることが報告されているが，C／C homozygote

の頻度は，高血圧群全体と対照群の間に有意な差を認めなかった。高血圧群の中でもhyperinsulinemia群と対照群を比較してみると，hyperinsulinermia群（73％）は対照群（45％）に比して有意に高値を示した（P＝0.014）が，normoinsulinemia群（43％）と対照群（45％）の間には，有意な差を認めなかった。また，hyperinsulinemia群（73％）はnormoinsulinemia群（43％）に比し有意に高値を示した（P＝0.02）。

【総　括】

1）INSR遺伝子座と，日本人高血圧患者のhyperinsulinemia群との間に相関が認められたことから，そのマーカーと高血圧患者のインスリン抵抗性遺伝子とが，非常に近接して存在するか，あるいはそのものである可能性が本実験の結果により示唆された。

2）高血圧群全体と対照群との間には，既に欧米白人で報告されているようにINSRのpolymorphismに有意な差を認めなかった。その原因として，日本人には，高血圧群，対照群を含めてインスリン抵抗性を示し，その結果としてのhyperinsulinemiaを示す症例が欧米に比較して少ないためと考えられた。本態性高血圧の発症にINSRが関与しているかについては，今後，正常血圧者でインスリン抵抗性を示すような症例を集め，他のマーカーを含めた，INSRのより詳細な解析の必要性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本態性高血圧は，疾患として非常に不均一であり，またその発症に複数の遺伝因子および環境因子などがからむ多因子遺伝疾患であることから，その遺伝解析は極めて困難でありその発症遺伝子座は依然として不明である。

本研究は，高血圧患者には，高率にインスリン抵抗性を合併することから，欧米白人で高血圧患者との連鎖が報告されたインスリン受容体遺伝子（INSR）と日本人本態性高血圧患者との相関を解析し，INSRと本態性高血圧群全体との間には相関は認められなかったが，本態性高血圧の中でも特にhyperinsulinemiaをきたす群との間には，明らかな相関が存在することを証明したものである。本研究の結果，INSRの日本人高血圧患者のインスリン抵抗性への関与が示唆され，本態性高血圧患者の予知，予防に貢献しうると考えられる。よって本研究は学位の授与に値するものと考えられる。