

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39632">https://hdl.handle.net/11094/39632</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	藤 岡 喜 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 0 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 7 月 1 7 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たことから、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 hyperinsulinemia 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、hyperinsulinemia 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。