The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Association of Trp64Arg mutation of the β3-adrenergic-receptor with NIDDM and body weight gain
Author(s)	藤澤, 智巳
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40318
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

【 90 】

氏　　名	藤　澤　智　巳（ふじ さわ とも み）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	第　12850　号
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 18 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	Association of Arp64Arg mutation of the β3-adrenergic-receptor with NIDDM and body weight gain （β3-アドレナリン受容体の Trp64Arg 変異と NIDDM および体重の相関）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　荻原　俊男 （副査） 教 授　宮崎　純一　　教 授　高井　義美

論 文 内 容 の 要 旨

【目　的】

インスリン非依存型糖尿病（NDDM）の発症には遺伝因子の関与が強く示唆されており，幾つかの候補遺伝子の変異と NIDDM との関連が報告されている。しかしながら，これらの遺伝子変異による糖尿病は極めて稀であり，大部分の糖尿病の原因遺伝子については依然として不明である。

β3-アドレナリン受容体は脂肪細胞に発現されており，その受容体刺激により脂肪組織における脂肪分解，熱産生が亢進することから，代謝や脂質代謝において重要な役割を演じていると考えられる。従って，この受容体の異常が肥満，インスリン抵抗性を引き起こすことが想定されていた。1995年にこの受容体をコードする β3-アドレナリン受容体遺伝子の64番目のアミノ酸変異を伴う変異（Trp64Arg 変異）が同定され，この変異が，NIDDM の発症年齢，インスリン抵抗性，肥満患者の体重増加に関与することが報告された。

これまで日本人と他民族の間で候補遺伝子の変異と NIDDM の相関については必ずしも均一でないことが認められていることから，日本人を対象に ADRB3 の Trp64Arg 変異が体重，NIDDM の臨床上の特徴，および NIDDM 疾患感受性に関与するか否かを解明することにより，本遺伝子変異の体重，NIDDM への関与が普遍的か否かについて検討した。

【方　法】

日本人 NIDDM 患者171名とコントロール124名を対象にした。末梢血白血球より調製した DNA を用いて PCR を行ない，増幅されたバンドを制限酵素（Bst NI）を用いて切断し，解析を行なった（PCR-RFLP 法）。

【成　績】

1．ADRB3 の Trp64Arg 変異は日本人対象全体の33.9%に認められ，対立遺伝子に占める変異の頻度（18.6%）はフィンランド人，フランス人，アメリカのコーカサス人に比べ，有意に高頻度であった。

2．Body Mass Index に関しては，変異の homozygote（Arg/Arg）において25.5±3.9 kg/m^2（mean±SD）と，heterozygote（Trp/Arg，22.6±4.1，$p<0.05$）および正常 homozygote（Trp/Trp，22.8±3.8，$p<0.05$）に比し

有意に高値であった。

3．NIDDMの発症年令に関しては，変異のhomozygoteにおいて40.4±19.4歳(mean±SD)と，heterozygoteでの43.3±14.7歳および正常homozygoteでの43.4±13.3歳に比し低年齢の傾向であった。

4．Arg/Argの頻度はNIDDM患者では4.1%，コントロールでは2.4%であり（Odds比1.72，vs. Trp/Arg±Trp/Trp)，ピマインディアン（同1.73）やフィンランド人（同1.40）と同様NIDDM患者で高頻度の傾向を示した。各人種単独ではNIDDMとの間に統計学的に有意な相関は認めなかったが，3つの人種のデータを合わせた解析の結果，NIDDMとは有意の相関（$p<0.005$）を認めた。

【総　括】

今回の多人種の総合的な解析の結果，Trp64Arg変異がNIDDM発症に関与する普遍的な遺伝素因となっている可能性が初めて示された。

NIDDMの発症年齢に関しても，ピマインディアン，フィンランド人のNIDDMと同様，日本人NIDDM患者でも変異のhomozygoteでは発症年齢が低い傾向であった。従って，Trp64Arg変異がNIDDMの発症を促進すること，また，この効果は普遍的であると考えられた。

3つの人種それぞれにおいてTrp64Arg変異がBody Mass Indexに相関したことより，各民族内においてはこの変異が体重と関係することが示された。しかし，この変異が比較的やせ型の日本人で他の民族に比べ高頻度に認められたため，この変異は肥満の民族差を説明する主な決定因子ではないと考えられた。

以上より，β3-アドレナリン受容体遺伝子のTrp64Arg変異は日本人でも高頻度に認められ，体重と糖尿病発症年齢に関与する可能性が示された。さらに，この変異が普遍的にNIDDM疾患感受性そのものに関与する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

インスリン非依存型糖尿病（NDDM）の発症には遺伝因子の関与が強く示唆されているが，大部分の糖尿病の原因遺伝子については依然として不明である。近年同定されたβ3-アドレナリン受容体遺伝子の64番目のアミノ酸変異を伴う変異（Trp64Arg変異）が，NIDDMの発症年齢，インスリン抵抗性，肥満患者の体重増加に関与することが報告されたが，疾患のリスクそのものとの相関については報告はない。本研究は，日本人を対象にし，この変異が人種としてやせ型の日本人でフィンランド人，フランス人，アメリカのコーカサス人に比べ，有意に高頻度であること，変異のhomozygoteにおいて，heterozygoteおよび正常homozygoteに比しBody Mass Indexが有意に高値であり，NIDDMの発症年齢が低い傾向であること，ならびにArg/Argの頻度はNIDDM患者ではコントロールに比し高頻度の傾向であり，ピマインディアンとフィンランド人のデータと総合的に解析した結果，NIDDMとは有意の相関を認めることを明らかにした。本研究の成果より，β3-アドレナリン受容体遺伝子のTrp64Arg変異が肥満のみならず，NIDDM発症に関与する普遍的な遺伝素因となっている可能性が示された点において論文博士に値するものと考えられる。