The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Asp905 Tyr polymorphism of protein phosphatase 1 G subunit gene in hypertension
Author(s)	申, 功慶
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40772
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

【55】

氏　　名	申（しん）　功（こう）　慶（けい）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13728　号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学　位　論　文　名	Asp905Tyr polymorphism of protein phosphatase 1 G subunit gene in hypertension （高血圧における protein phosphatase 1 の G subunit 遺伝子の Asp905 Tyr 多型）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　松澤　佑次　　教　授　宮崎　純一

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

虚血性心疾患の危険因子としては高血圧・耐糖能異常・高脂血症などがあるが，これらに共通する病態としてインスリン抵抗性が存在する。これらの病態におけるインスリン抵抗性の主たる部位は，骨格筋におけるグリコーゲン合成のステップであることが知られている。インスリンによるグリコーゲン合成促進作用は protein phosphatase 1（PP1）を介したグリコーゲン合成酵素の活性化によって生じることから，PP1 の異常によりインスリン抵抗性が惹起される可能性がある。PP1 は catalytic subunit と regulatory subunit（PP1G）から構成されているが，PP1G 遺伝子については近年アミノ酸変異（Asp905Tyr）を伴う多型が報告されている。白人においては同多型がインスリン抵抗性と相関することが示唆されているが，日本人における関与は不明である。そこで本研究では日本人高血圧患者を対象に同多型と高血圧・インスリン抵抗性との関係について検討を加えた。

【方法】

高血圧患者109名及び対照者148名を対象とした。対象者の末梢白血球より DNA を抽出し，PP1G 遺伝子の codon 905を含む部分を polymerase chain reaction（PCR）で増幅した。Asp905Tyr 多型は制限酵素 *DdeI* に対して多型を示すことから，PCR 産物を *DdeI* で切断した後 9 %ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動を行ない，遺伝子型を決定した。

高血圧群と対象群との PP1G 遺伝子型・対立遺伝子の比較は χ^2 独立性検定を用いた。遺伝子型と各種糖代謝指標との関係の検討には分散分析を用いた。また一部の高血圧患者に対しては euglycaemic hyperinsulinaemic clamp を施行してインスリン感受性の指標であるM値を算出し，遺伝子型との関係を検討した。高血圧群と対照群との間で年齢・BMI に差が見られることから，遺伝子型と平均血圧との関係の検討には共分散分析を用いた。

【結果】

白人においてインスリン抵抗性と相関すると報告された Tyr 対立遺伝子は日本人対照者では白人に比べて高率であり（0.70 vs. 0.10，$p = 1X10^{-8}$），白人において稀とされていた対立遺伝子が日本人では一般的な対立遺伝子であることが判明した。高血圧群と対照群との間で PP1G 遺伝子型・対立遺伝子の頻度に差は認めなかった。Tyr 対立遺

伝子が高頻度に認められたことから，白人ではほとんど認められないTyr／Tyrのホモ接合体も含めて各遺伝子型と各種代謝指標（BMI，空腹時血糖，空腹時インスリン値，血清コレステロール値），経口糖負荷試験の際のインスリン分泌反応やeuglycaemic hyperinsulinaemic clampの際のM値との関係を解析したが有意な関係は認めなかった。また平均血圧と遺伝子型の間にも有意な関係は認められなかった。

【総括】

白人においてはインスリン抵抗性と相関する稀な多型であると報告されたAsp905Tyrが日本人では高頻度に認められ，かつ高血圧や各種代謝指標と有意な相関を示さなかったことから，同多型が高血圧・インスリン抵抗性に及ぼす影響はあるとしても極めて低いことが示された。また遺伝子多型が病態に及ぼす影響を異なった人種で検討することの重要性が示された。

論文審査の結果の要旨

近年インスリン抵抗性の動脈硬化性疾患の基礎病態における重要性が注目されている。インスリン抵抗性に遺伝因子が関与することは以前より指摘されているが，どの遺伝子がインスリン抵抗性を惹起するかについては統一した結論は得られていない。

本研究では白人においてインスリン抵抗性との相関が報告されたProtein phosphatase 1 regulatory subunit（PP1G）遺伝子のAsp905Tyr多型を日本人を対象に解析し，同多型が高血圧・インスリン抵抗性に及ぼす影響は普遍的でないことを示すとともに，遺伝的・環境的背景の異なる人種を用いて遺伝子多型が病態に及ぼす影響を検証することが重要であることを指摘した。本研究はインスリン抵抗性のみならず多因子遺伝疾患一般における遺伝子解析の方向性にも示唆を与えるものであり，博士（医学）の学位授与に値するものと認める。