

Title	CD36 deficiency associated with insulin resistance
Author(s)	宮岡, 宏治
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43144">https://hdl.handle.net/11094/43144</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	宮 岡 宏 治
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 16643 号
学位授与年月日	平成14年1月31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	CD36 deficiency associated with insulin resistance (CD36欠損症におけるインスリン抵抗性について)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次  (副査) 教授 堀 正二 教授 荻原 俊男

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

近年、冠動脈疾患の最も common な易発症状態として、高脂血症、耐糖能障害、高血圧などを合併したいわゆるマルチブルリスクファクター症候群 (MRF) が重要であると考えられている。我々は、内臓脂肪の蓄積が MRF 患者に高頻度に認められることを発見し、内臓脂肪症候群の概念を提唱してきた。さらに、脂肪組織から分泌される種々の生理活性物質 (Adipocytokines) を同定し、血管病との関連について明らかにしつつある。一方、MRF に共通して認められる内臓脂肪蓄積以外の表現型のひとつとしてインスリン抵抗性の存在が古くから報告されていたが、それに関連する common な遺伝子異常や遺伝的背景について、全くあきらかでなかった。

CD36は88kDの膜糖蛋白であり、血小板、脂肪組織、心筋、マクロファージ、にも発現している。我々は、1990年にその遺伝的欠損症を発見して以来、その病態について検討し、長鎖脂肪酸、酸化LDLなどをリガンドとして取り込むこと、peroxisome proliferator activated receptor (PPAR- $\gamma$ ) など核内受容体を介して細胞内シグナルを伝達することなどを報告してきた。本研究は、これまでに我々が経験したCD36欠損症を解析し、その臨床的特徴を明らかにするとともに、CD36欠損とインスリン抵抗性の関係を明らかにすることをその目的とする。

#### 【方法ならびに成績】

CD36欠損症の診断には、患者より採取した単球、血小板に、抗CD36免疫蛍光抗体を用いたフローサイトメトリーによる解析を行い、その欠損を確認した。以上の方法により私たちが診断したCD36欠損症例26例 (年齢 $64 \pm 10$ 歳) について、血漿脂質、空腹時血糖、空腹時血漿インスリン、血圧を検査した。対照群についてはCD36欠損を認めない96例 (年齢 $60 \pm 7$ 歳) について同様の検査を行った。ただし、双方に年齢、男女比ともに有意差を認めなかった。

血漿トリグリセライド (TG)  $2.19 \pm 1.15$  nmol/L (対照群 $1.42 \pm 0.70$ )、空腹時血糖 $6.18 \pm 1.24$  nmol/L (対照群 $5.44 \pm 1.11$ )、収縮期血圧 $135 \pm 19$  mmHg (対照群 $118 \pm 15$ )、拡張期血圧 $83 \pm 7$  mmHg (対照群 $72 \pm 9$ ) はいずれも対照群よりも有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。しかも、26例中12例においては、冠動脈硬化の危険因子である高血圧、高脂血症、糖尿病のうち、2因子以上を合併していた。

CD36欠損症26例中インフォームドコンセントの得られた5例について、更に75g経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)、高インスリングルコースクランプ法により、インスリン抵抗性を検討した。血漿コレステロール (TC) は5.95、6.36、5.95、5.66、5.66 (単位 nmol/L)、血漿TGは3.29、1.96、1.92、1.41、5.08 (単位 nmol/L) と各対照群TC $5.30 \pm$

0.83、TG $1.42\pm 0.70$ に比して高値を示した。空腹時血糖は正常範囲ではあるものの、ヘモグロビン A<sub>1c</sub>は4例において高値を示した。75 g OGTTの結果、5例中4例に耐糖能異常を認めた。インスリン反応については糖負荷により過剰分泌や分泌遅延を認め、全例に異常を認めた。高インスリンクランプ法によるブドウ糖の取り込みを算出すると2.67、7.09、5.49、4.85、5.29と対照群 $8.6\pm 0.5$  (n=9; 単位 mg/kg/min) に比して低値を示し、インスリン抵抗性を認めた。

#### 【総括】

ヒト CD36欠損症の臨床像を検討したところ、高脂血症、糖尿病、高血圧を高率に合併しており、検討可能であった全例にインスリン抵抗性が認められた。従来、MRFにおけるインスリン抵抗性の成因として主として後天的要因が想定されてきたが、本研究により CD36欠損症がインスリン抵抗性症候群の遺伝的背景として重要であることが示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

近年、動脈硬化において冠危険因子の集簇するマルチブルリスクファクター症候群が重要であることが報告されている。その病態にはインスリン抵抗性が深く関連することが知られている。しかしながら、インスリン抵抗性にしても、マルチブルリスクファクター症候群にしても遺伝子背景については明らかにされていない。

1999年、Cd36欠損動物においてインスリン抵抗性を認めたことから、CD36とインスリン抵抗性の関連が注目されている。しかし、ヒトにおける報告は本研究が最初であり、本研究により、ヒト CD36欠損症にもインスリン抵抗性を認め、冠危険因子の集簇しやすい病態であることが明らかにされた。また、CD36欠損症は日本において比較的頻度の高い遺伝子異常であり、commonな冠動脈硬化疾患の危険因子の遺伝子背景の一つとなっている可能性を示しており、重要な研究であると考えられる。以上より、学位に値するものと認める。