

Title	Association of -786T-C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene with insulin resistance
Author(s)	大歳, 健太郎
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43827">https://hdl.handle.net/11094/43827</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	お 大 とし けん た ろう 大 歳 健 太 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 5 8 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 5 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当  医 学 系 研 究 科 情 報 伝 達 医 学 専 攻
学 位 論 文 名	Association of -786T-C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene with insulin resistance (eNOS 遺 伝 子 -786T-C 多 型 と イ ン ス リ ン 抵 抗 性 と の 関 連)
論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授 堀 正 二  (副 査) 教 授 松 澤 佑 次 教 授 荻 原 俊 男

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### 〔目 的〕

動脈硬化を促進する病態として、インスリン抵抗性症候群いわゆるマルチプルリスクファクター症候群が最近注目されている。しかし、インスリン抵抗性の動脈硬化促進メカニズムの詳細は未だ充分解明されていない。インスリン作用のうち受容体結合前においては局所血流がインスリン感受性を規定する重要な因子であることが Baron らにより報告されている。内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) は血管内皮にて一酸化窒素 (NO) を産生し局所血流の調節因子として作用している。また動物実験系では最近 eNOS ノックアウトマウスが局所血流の低下に伴いインスリン抵抗性を呈することが報告された。一方ヒトにおいては eNOS 遺伝子プロモーター領域 -786T→C 変異および Exon 7 に存在する 894G→T (Glu298Asp) 変異がいずれも eNOS 活性を低下させることが報告されている。そこで今回我々は eNOS<sup>-786T/C</sup> 多型および 894G/T 多型とインスリン感受性との関連を検討した。

##### 〔方法ならびに成績〕

##### 【方法】

対象は非糖尿病患者 233 例および 2 型糖尿病患者 301 例。遺伝子解析は eNOS<sup>-786T/C</sup> 多型、894G/T 多型ともに PCR-RFLP 法にて解析した。インスリン感受性は非糖尿病患者においては空腹時インスリン、HOMA-R 測定により評価した。また 2 型糖尿病患者に対しては承諾の得られた入院中患者 71 症例を対象に人工膵島を用いた正常血糖高インスリンクランプ検査を施行した。目標血糖値 100 mg/dl、目標インスリン濃度 100  $\mu$ u/ml とした際の定常状態に到達後のブドウ糖注入速度の平均値 (Glucose Infusion Rate ; GIR) を、インスリン感受性の指標とした。また本遺伝子多型の血漿 NO レベルへの影響を検討するため血漿中の代謝産物である NO<sub>2</sub><sup>-</sup>+NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (NO<sub>x</sub>) をジアゾカップリング反応を利用して変換されたアゾ色素を吸光法で測定する flow injection 法により測定した。

##### 【成績】

アリル頻度は eNOS<sup>-786T/C</sup> 多型、894G/T 多型両遺伝子多型ともに非糖尿病患者および 2 型糖尿病患者間で相違を

認めなかった。

894G/T 多型に関しては非糖尿病患者において臨床的特徴との関連はみられなかった。2型糖尿病患者においては GIR が GT+TT 群において低値でありインスリン抵抗性の傾向を示したが有意ではなかった (GG、 $5.65 \pm 1.83$ ; GT+TT、 $4.67 \pm 1.04$  mg/kg/min、 $p=0.092$ )。

-786T/C 多型に関しては非糖尿病患者においては空腹時インスリン (TT、 $7.1 \pm 2.8$ ; TC+CC、 $8.3 \pm 2.8$   $\mu$ U/ml、 $p=0.019$ ) および HOMA-R (TT、 $1.6 \pm 0.7$ ; TC+CC、 $1.9 \pm 0.7$ 、 $p=0.043$ ) が TC+CC 群において有意に高値であり、インスリン抵抗性の臨床病像を示した。また2型糖尿病患者においては GIR (TT、 $5.68 \pm 1.90$ ; CT+CC、 $4.38 \pm 0.90$  mg/kg/min、 $p=0.025$ ) が TC+CC 群で有意に低値であることよりインスリン抵抗性の増悪を認めた。さらには TC+CC 群で HbA1c (TT、 $7.6 \pm 1.6$ ; TC+CC、 $8.3 \pm 2.0\%$ 、 $p=0.006$ ) が有意に高値であり、血漿中 NOx 濃度 (TT、 $25.8 \pm 8.2$ ; TC+CC、 $20.2 \pm 7.5$   $\mu$ mol/l、 $p=0.026$ ) は有意に低値であった。

#### [総括]

eNOS 遺伝子プロモーター領域遺伝子多型 (-786C アリール) を有する非糖尿病患者および2型糖尿病患者はインスリン抵抗性を示し、さらに、2型糖尿病患者に対しては血糖コントロールへの悪影響も有することが示唆された。これより将来の糖尿病治療におけるテーラーメイド治療の一手段としての血管拡張性薬剤によるインスリン抵抗性改善の可能性が示唆された。今後は遺伝因子型に基づいたそれらの効果を評価していきたい。

### 論文審査の結果の要旨

2型糖尿病における病因の一つであるインスリン抵抗性の発現メカニズムとして、局所血流障害の関与が示唆されている。内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) は産生される NO を介し局所血流を規定する一因子である。

発表者はプロモーター活性に影響を与える eNOS 遺伝子プロモーター領域多型 (-786T-C) とインスリン感受性の関連性を非糖尿病患者 233 例および2型糖尿病患者 301 例で検討した。eNOS 遺伝子-786C アリールを有する非糖尿病患者は、空腹時インスリン値および HOMA-R が有意に高値を示した。同アリールを有する2型糖尿病患者は、インスリン感受性の指標である正常血糖高インスリンクランプにおける M 値が有意に低値であり、NO の血漿中の代謝産物である NOx レベルが有意に低値であった。

以上より発表者は局所血流を規定する eNOS 遺伝子多型とインスリン感受性の関連を明らかにし、プロモーター領域-786C アリールが非糖尿病患者および2型糖尿病患者においてインスリン抵抗性を発症・増悪させることを示したことは学位に値すると考える。