

Title	Association of PGC-1 α polymorphism with HOMA-IR in Japanese type 2 diabetic patients
Author(s)	袁, 明
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/46201
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	袁 明
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19747 号
学位授与年月日	平成 17 年 7 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Association of PGC-1 α polymorphism with HOMA-IR in Japanese type 2 diabetic patients (日本人 2 型糖尿病における PGC-1 α 遺伝子多型と HOMA-IR との関連)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 宮崎 純一 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

〔目的〕

2 型糖尿病は、遺伝的要因に過食、肥満、運動不足といった環境要因が加わり、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性が様々な程度で引き起こされることで発症する。しかし、その遺伝的要因については、いまだほとんど明らかにされていない。PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) は PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) や HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor-4 α) の co-activator であり、肝糖新生の制御などにかかわる分子である。PGC-1 α 遺伝子のミスセンス変異 (Gly482Ser) が糖尿病の発症に関与するとの報告がなされているが、いまだその関連について一致した見解は得られていない。今回我々は日本人 2 型糖尿病、または 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性に、PGC-1 α 遺伝子の Gly482Ser 遺伝子多型が関与しているか否かについて検討を行った。

〔対象と方法〕

(1)対象

2 型糖尿病患者 328 名、健常コントロール群 181 名を対象とした。60 歳以上で、空腹時血糖 110 mg/dl 未満、HbA1c 5.7% 以下を健常群とした。88 名の 2 型糖尿病患者については HOMA-IR およびインスリン負荷テストにおける 1/K 値を用いてそれぞれ肝および末梢のインスリン抵抗性の評価を行った。

(2)PGC-1 α 遺伝子多型の genotyping

対象者の末梢白血球よりゲノム DNA を抽出、PGC-1 α 遺伝子の G482S を含む領域を PCR で増幅し、Hpa II で切断、その RFLP により genotyping を行った。統計学的解析は chi square 法および one-way ANOVA 法を用いて行った。

(3)PGC-1 α 遺伝子 Gly482Ser の転写活性化能の検討

正常および変異 (Gly482Ser) PGC-1 α 発現ベクターを作製し、HNF-4 α 発現ベクターおよび HNF-4 α のリポーター (pHNF4-tk-Luc) と共に HeLa 細胞に遺伝子導入した。導入 48 時間後にルシフェラーゼ活性を測定し、正常

および変異 PGC-1 α の活性について検討した。

〔成績〕

(1) 2型糖尿病患者全体では、健常者との間で、PGC-1 α 遺伝子の Gly482Ser 多型のアリル頻度、遺伝子頻度に差は認めなかった。

(2) インスリン抵抗性の評価を行った 2型糖尿病患者のうち、HOMA-IR が 3 以上を示す肝のインスリン抵抗性が強い糖尿病群 (n=16) では HOMA-IR が 3 未満の糖尿病群に比して、Ser のアリル頻度が有意に増加していた (71.9% vs 42.4%、 $P < 0.01$)。またコントロール群と比して、アリル頻度および遺伝子頻度にも有意差が見られた (糖尿病群 : Gly/Gly 6.2%、Gly/Ser 43.8%、Ser/Ser 50.0%、コントロール群 : Gly/Gly 34.8%、Gly/Ser 44.2%、Ser/Ser 21.0%、 $P < 0.05$)。

(3) PGC-1 α 遺伝子 Gly482Ser の genotype 別に糖尿病患者の臨床データを解析すると、HOMA-IR は Ser/Ser で 2.9 ± 1.9 (mean \pm SD) と、Gly/Ser で 1.8 ± 1.3 、Gly/Gly で 1.6 ± 0.9 と、3群の間で有意差 ($P < 0.01$) が見られた。一方、BMI やインスリン負荷テストによる 1/K 値には 3群間で有意差を認めなかった。

(4) PGC-1 α Gly482Ser 変異体の HNF-4 α に対する転写活性化能は正常型に比べ、有意差を認めず、正常型と Gly482Ser 変異体の間に機能的差異はないと考えられた。

〔総括〕

PGC-1 α 遺伝子の Gly482Ser 遺伝子多型は、日本人 2型糖尿病患者における HOMA-IR と関連し、2型糖尿病患者における肝臓のインスリン抵抗性を規定している遺伝因子の一つである可能性がある。

論文審査の結果の要旨

2型糖尿病の発症には遺伝要因が関与しているが、その実態については明らかではない。PGC-1 α は肝における糖新生に重要な働きを担う分子であり、糖尿病発症における重要な候補遺伝子であると考えられる。本研究は PGC-1 α 遺伝子多型と糖尿病およびインスリン抵抗性の関連について検討したものである。申請者は日本人 2型糖尿病について検討を行い、PGC-1 α 遺伝子 G482S 多型が糖尿病発症とは関連しないが、肝におけるインスリン抵抗性と関連することを見いだすと共に、この多型が PGC-1 α 機能に及ぼす影響についても明らかにした。本研究は PGC-1 α 遺伝子 G482S 多型がインスリン抵抗性に関わる遺伝要因の一つであることを明らかにしたものであり、糖尿病の発症機構を理解する上で意義深く、学位に値すると考える。