The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Adiponectin I164T Mutation Is Asociated With the Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease.
Author(s)	大橋, 浩二
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46296
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

【30】

氏　　名	大橋浩二（おおはしこうじ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２００８７　号
学位授与年月日	平成 18 年３月 24 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	Adiponectin I164T Mutation Is Associated With the Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease **（アディポネクチン I164T 遺伝子変異はメタボリックシンドロームと冠動脈疾患に関係する。）**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　下村伊一郎 （副査） 教　授　堀　　正二　　教　授　森本　兼曇

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

近年我が国においても生活習慣の変化により、冠動脈疾患が増加してきている。我々は過剰な栄養摂取や運動不足等に基づく体脂肪、特に内臓脂肪の過剰蓄積が高血圧、糖・脂質代謝異常等を引き起こし、最終的に動脈硬化に至ることを明らかにしてきた。この病態はまさにメタボリックシンドロームそのものであり、我々は体脂肪蓄積とメタボリックシンドロームとの関連を明らかにするために大規模な脂肪細胞発現遺伝子解析を行い、脂肪組織特異的なアディポサイトカインであるアディポネクチンを発見した。ヒトにおいて血中アディポネクチン濃度は肥満、冠動脈疾患、２型糖尿病において低値であった。またアディポネクチンは in vitro で血管壁構成細胞での動脈硬化の発症進展に重要な反応に対し抑制的に作用した。しかしヒトにおいてアディポネクチンの低下が直接冠動脈疾患やメタボリックシンドロームの原因となるかは明らかではない。以前我々はアディポネクチン遺伝子をスクリーニングし低アディポネクチン血症を示すアディポネクチン遺伝子変異 I164T について報告した。本研究ではアディポネクチン遺伝子変異 I164T に加え、血中アディポネクチン濃度、２型糖尿病との関連が報告されている遺伝子多型 G276T、T94G の３つについて冠動脈疾患、メタボリックシンドロームの表現型との関連を検討した。

〔　方法　〕

冠動脈疾患患者 383 名（男性 270、女性 113 名）と、年齢、Body mass index（BMI）をあわせた対照例 368 名（男性 240、女性 128 名）を対象とした。冠動脈造影検査にて冠動脈主要分枝に 75%以上の有意狭窄を有するものを冠動脈疾患とした。対照群は狭心症の既往がなく、運動負荷心電図にて異常を認めないものとした。遺伝子変異 I164T、G276T 多型は TaqMan PCR 法、T94G 多型については Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism（PCR-RFLP）法にて判定した。血中アディポネクチン濃度は ELISA 法にて測定した。

〔　成績　〕

冠動脈疾患患者群での I164T の頻度は 383 名中 11 名、2.9%なのに対し、対照群では 368 名中３名、0.8%と冠動

脈疾患患者群は対照群に比べてI164Tの頻度が有意に高率であった（P<0.05）。一方G276T多型は冠動脈疾患患者群においてG/G 48.3%、G/T 42.8%、T/T 8.9%、対照群においてG/G 51.6%、G/T 40.5%、T/T 7.9%と両群間で分布に差を認めなかった。T94G多型に関しても、冠動脈疾患患者群においてG/G 8.6%、G/T 36.6%、T/T 54.8%、対照群においてG/G 7.9%、G/T 40.2%、T/T 51.9%と両群間で分布に差を認めなかった。またI164T保有者は非保有者と比較してBMIに差が無いにも関わらず血中アディポネクチン濃度は非保有者に比較して有意に低値であった（3.2±0.5μg/ml vs. 6.9±0.2μg/ml、P<0.01）。また2型糖尿病の頻度はI164T保有者で64.3%、非保有者で29.3%とI164T保有者が有意に高率であった（P<0.01）。高血圧はI164T保有者で85.7%、非保有者で71.0%であり、脂質代謝異常もI164T保有者で64.3%、非保有者で58.3%と有意差こそないもののI164T保有者で高い傾向にあった。さらに2型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常の3つとも保有する所謂メタボリックシンドロームの表現型を呈する率はI164T保有者で6/14、42.9%と非保有者の78/737、10.6%に比べて有意に高率であった（P<0.01）。一方、G276T、T94Gに関しては血中アディポネクチン濃度や各危険因子の頻度とも有意な相関を示さなかった。

〔 総　　括 〕

アディポネクチン遺伝子変異I164Tは日本人の冠動脈疾患患者の約3%程度を占めており、日本人の冠動脈疾患、メタボリックシンドロームの遺伝素因として重要であると考えられた。また遺伝的低アディポネクチン血症を呈するアディポネクチン遺伝子変異I164Tでは高率に冠動脈疾患、危険因子の集積を認め、ヒトにおいて低アディポネクチン血症自体が冠動脈疾患やメタボリックシンドロームの原因となりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

この論文ではアディポネクチンの遺伝子変異（I164T）、多型（T94G、G276T）と冠動脈疾患、メタボリックシンドロームとの関連が述べられている。冠動脈造影検査にて有意狭窄を確認した冠動脈疾患患者383例と年齢、性別、肥満度（BMI）をマッチさせた対照群368例において上記の遺伝子変異、多型を検討し、冠動脈疾患群において対照群よりもI164T遺伝子変異保有頻度が有意に高いことを初めて報告している（2.9%vs. 0.8%、P<0.05）。またI164T遺伝子変異保有者は非保有者と比較してその肥満度に差が無いにも関わらず著明な低アディポネクチン血症を呈し、さらにマルチプルリスクを合併する率が有意に高いことより、遺伝的低アディポネクチン血症が冠動脈疾患、メタボリックシンドロームの原因になりうることを初めて報告しており、メタボリックシンドロームの病態を考える上で意義深く、学位論文に値すると考えられる。