OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese
Author(s)	島岡, 泉
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54175
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

【66】

氏名	島岡泉（しまおかいずみ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　23635　号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese （日本人においてFTO遺伝子多型とインスリン抵抗性に関連性がある）
論文審査委員	（主査） 教授　楽木　宏実 （副査） 教授　下村伊一郎　　教授　宮崎　純一

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

内臓肥満を中心に血圧、脂質代謝異常を合併するメタボリックシンドロームは、将来の心血管病リスクを高めることから、効果的な予防と早期介入が求められているが、その発症に関わる遺伝因子は殆ど明らかにされていない。

一方で、大規模集団を用いたゲノム網羅的関連解析において、*FTO* (fat-mass and obesity-associated gene) 多型と肥満、糖尿病との関連性が、欧米において報告された。*FTO*ノックアウトマウスでは肥満や耐糖能障害が認められないことから、*FTO*自体が肥満、代謝調節において重要な働きをする遺伝子であることが示唆されている。遺伝疫学的検討においても、*FTO* の一塩基多型(SNPs)の中で、rs9939609, rs1121980, rs1558902とBMIとの有意な関連が報告されているほか、日本人集団でもrs1558902とBMIの強い相関が示されているが、FTOと血圧、脂質・糖代謝との関連は明確ではない。

本研究では、我が国を代表する疫学研究の一つである端野・壮瞥町研究において、*FTO*の遺伝子多型の血圧、脂質・糖代謝に及ぼす影響について詳細に検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

端野・壮瞥町研究の中で、文書による遺伝子解析のインフォームドコンセントが得られた参加者（端野町n=803、壮瞥町n=711、合計n=1,514）を対象とした。対象者の血液よりQIAmp DNA Blood Kit (QIAGEN Inc.)を用いてDNAを抽出後、*FTO*のSNPsの中で各種関連が報告されているrs9939609、rs1121980、rs1558902の遺伝子型をTaqMan PCR法にて同定した。SNPsと高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム罹患との関連はχ^2検定で、血圧および脂質・糖代謝との関連を一元分散分析(ANOVA)で検定した。尚、メタボリックシンドロームの診断は日本内科学会の基準に準拠し、インスリン抵抗性はHOMA-IRで検討した。

3つのSNPs全ての遺伝子多型が決定し得た1,488例を解析対象とした。3つのSNPsの中で、rs9939609とrs1558902では肥満、高血圧、メタボリックシンドロームの有無との間に有意な関連を認めなかったが、rs1121980のadditive model (AM)ならびにrecessive model (RM) (AA vs AG+GG)において、IRI (AM: p=0.022、RM: p=0.0294) とHOMA-IR (AM: p=0.01、RM: p=0.0008) との間に有意な関連を認めた。この関連の有意性は年齢、性別、腹囲、BMI、糖尿病の有無、高血圧の有無、喫煙・飲酒の交絡因子で補正後も、additive modelならびにrecessive modelで保たれていた。降圧薬によるインスリン抵抗性改善効果を除外するため、降圧薬服用者を除外した群における関連の検討においても、HOMA-IRとrs1121980との間にadditive model (p=0.004)ならびにrecessive model (p=0.0009) で有意な相関を認めた。3つのSNPは強い連鎖不平衡を示すため、頻度1%以上のハプロタイプ(H1～H5)を解析対象としたところハプロタイプH2 (rs9939609/1121980/1558902 : AT/AA/AT)の保有とIRIおよびHOMA-IRとの間に有意な関連 (AM: p=0.0006、RM: p<0.0001) が認められ、交絡因子補正後も同様の結果を示した。

〔　総　　括　〕

*FTO*のSNPsの一つであるrs1121980のAA型保有ならびにH2 (rs9939609/1121980/1558902 : AT/AA/AT) ハプロタイプ保有は日本人におけるインスリン抵抗性に関与する可能性が示された。

本研究では、欧米での報告（rs9939609とBMIの関連）や本邦における報告（rs1558902とBMIの関連）といった肥満との直接の関連は認められなかった。この理由として、既報告の肥満者BMI ≧30 kg/m^{2}で定義づけられていたのに対し、本研究参加者のBMI の平均が23.8±3.24 kg/m^{2}とほぼ日本人の平均であり、著しい肥満者を殆ど含まなかったことが一因として考えられる。肥満・糖尿病の有無等の交絡因子補正後も*FTO*とインスリン抵抗性との関連性が認められたことから、本研究の成果は、肥満を介さない*FTO*の糖代謝への直接的な影響が示唆する初めての知見と考える。

今回の結果から日本人一般集団においてFTO遺伝子多型がインスリン抵抗性の増悪に重要な役割をもつと考えられたが、今回の研究は横断研究であるため、今後長期経過観察による糖尿病や心血管疾患発症との関連性を明らかにする必要があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

欧米の大規模ゲノム網羅的遺伝子解析などで肥満との強い関連性が認められている*FTO* (fat-mass and obesity-associated gene) 遺伝子多型と、日本人における生活習慣病や代謝パラメーターとの関連を検討した。書面による遺伝子解析のインフォームドコンセントが得られた端野・壮瞥町研究参加者を対象として*FTO* の代表的な3つの一塩基多型(SNP)の遺伝子型をTaqMan PCR法にて遺伝子型を決定し、臨床情報との関連性を解析した。rs1121980のadditiveならびにrecessive modelで血漿インスリン濃度(IRI)とHOMA指数とに有意性を認めた。これら3SNPsが強い連鎖不平衡を示すため、ハプロタイプ解析を行ったところrs9939609/1121980/1558902 : AT/AA/AT のハプロタイプを有した場合、IRIとHOMA-IRとの明らかな有意性が認められた。このことから*FTO*の遺伝子多型rs1121980ならびに3SNPのハプロタイプは日本人の一般住民においてインスリン抵抗性に関与する可能性が示唆された。

本研究はFTO多型とインスリン抵抗性の関連性について日本人一般集団における初めての報告であり、学位授与に値すると考えられる。