

| | |
|--------------|---|
| Title | A Pilot Investigation of Visceral Fat Adiposity and Gene Expression Profile in Peripheral Blood Cells |
| Author(s) | 山岡, 正弥 |
| Citation | 大阪大学, 2013, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/59811 |
| 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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

悪かった。結論：脳梗塞発症直後の血漿 D-dimer 値は脳梗塞体積と予後の予測因子である。

以上の内容について、学位に値するものと認める。

[95]

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 山岡正弥 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 第 25921 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 25 年 3 月 25 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 | A Pilot Investigation of Visceral Fat Adiposity and Gene Expression Profile in Peripheral Blood Cells (内臓脂肪蓄積と末梢血遺伝子発現プロファイルに関する研究) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 下村 伊一郎 (副査) 教授 金倉 譲 教授 竹原 徹郎 |

論文内容の要旨

[目的(Purpose)]

脂肪細胞は様々な生理活性物質(アディポサイトカイン)を発現・分泌する。アディポサイトカインは遠隔臓器に作用し、生体内の恒常性維持に重要な役割を果たしているが、脂肪蓄積、とくに内臓脂肪蓄積時にはアディポサイトカイン分泌異常を介して、様々な病態発症に関与することを明らかにしてきた。最近、末梢血球の遺伝子発現がある種の疾患で変化していることが報告されている。内臓脂肪の過剰な蓄積状態におけるアディポサイトカイン産生異常や慢性炎症にはマクロファージをはじめとする血球細胞の脂肪組織への浸潤が関与しており、このような内臓脂肪の変化が末梢血球細胞に反映されている可能性がある。しかしながら、内臓脂肪蓄積が末梢血遺伝子発現に及ぼす影響はこれまで解析されていない。そこで、本臨床研究では、内臓脂肪蓄積による臓器異常、細胞異常をいち早く知るために、肥満症例を対象としマイクロアレイを用いて末梢血発現遺伝子パターンを解析し、内臓脂肪蓄積が末梢血球細胞に及ぼす影響を検討した。

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

本研究は大阪大学医学部付属病院内分泌代謝内科に入院した日本肥満学会の診断基準を満たした肥満患者(体格指数、BMI(body mass index)が25以上)を対象とし行った。研究プロトコルは病院倫理委員会の承認を得た内容で、書面でインフォームドコンセントが得られた患者を対象とした。対象者は57例であった(男/女:27/30人、平均年齢:51.7±13.5才、平均BMI:30.6±5.3kg/m²)。下記に記載されている今回の測定因子に影響を及ぼすと考えられる自己免疫性疾患、悪性腫瘍、1型糖尿病、明らかな感染症(ウイルス肝炎含)、高齢者、精神疾患患

者及び、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、チアゾリジン誘導体、スタチン服用中の患者は除外した。検査項目としては血圧、ウエスト・ヒップ周囲径、腹部生体インピーダンス法による推定内臓脂肪量(eVFA)、頸動脈内中膜肥厚(IMT: Intima Media Thickness)、一般血液検査、アディポネクチンの測定、末梢血発現遺伝子解析などを行った。今回のエントリー対象者は内臓脂肪面積とアディポネクチンは負の相関(P=0.036, R=-0.28)やLog-CRPとは正相関(P<0.0001, R=0.49)を示した集団であった。末梢血発現遺伝子解析は57例のうち28例に施行した。まず28例のeVFAの中央値で2群に分け2群間で発現遺伝子の比較をVolcano Plot法を用いて行った。内臓脂肪面積の高い群で上昇していた遺伝子は98個、低下していた遺伝子は64個存在した。次にパラメトリック法により、内臓脂肪面積と有意に相関する遺伝子を調べたところ、P<0.05かつRの絶対値が0.4以上の遺伝子数は27969個中1263個存在し4.6%であった。最後に機能別解析であるGO(Gene Ontology) Termを用いた解析であるGO解析を行った。サーカディアンリズムに関連する遺伝子群が炎症や糖代謝、脂質代謝などの他の機能を有する遺伝子群よりも有意差をもって変化を認めた割合が高かった(18.5%)。GO解析でサーカディアンリズム関連遺伝子内で最も有意差の認められた遺伝子であるPeriod homolog 1(PER1)に関して定量的RT-PCRを行った。サーカディアンリズム関連遺伝子であるPER1 mRNAレベルは、内臓脂肪面積と負の相関(P=0.03, R=-0.27)を認めた。年齢や性を調整した多変量解析においても、PER1発現レベルの規定因子として内臓脂肪面積が挙げられた(P=0.005, F=8.969)。

[総括(Conclusion)]

内臓脂肪蓄積と末梢血遺伝子発現プロファイルに関する解析を行った。サーカディアンリズムに関連する遺伝子群が高頻度に内臓脂肪面積と相関を認めた。末梢血PER1遺伝子発現レベルの説明因子として内臓脂肪面積が挙げられた。今回の末梢血発現遺伝子解析において相関の認められた遺伝子は、内臓脂肪蓄積に伴う新たな病態解明に結びつく可能性があると考えている。

論文審査の結果の要旨

本研究は大阪大学医学部付属病院内分泌代謝内科に入院した肥満患者を対象に内臓脂肪蓄積が末梢血遺伝子発現プロファイルに及ぼす影響に関して検討したものである。肥満脂肪組織においては循環血液中の血球細胞の浸潤を認めることが報告されており、申請者は肥満脂肪組織での変化が末梢血球細胞にも影響が認められる可能性があることに着目し、サーカディアンリズムに関連する遺伝子群が高頻度に内臓脂肪面積と相関することを初めて明らかにした。また、サーカディアンリズム関連遺伝子の中枢をなすcore clockgeneであるPER1(Period Homolog 1)が内臓脂肪面積の規定因子となりえることを証明した。今回の末梢血発現遺伝子解析において相関の認められた遺伝子は、内臓脂肪蓄積に伴う新たな病態解明に結びつく可能性があると考えている。よって学位に値すると考える。