

学位授与番号	乙第 1634 号		
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 5 日		
氏 名	御簾 博文		
学位論文題目	Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes (2 型糖尿病患者の肝臓において、酸化的リン酸化関連遺伝子群は空腹時高血糖とともに協調的に発現亢進している)		
論文審査委員	主 査	教 授	山本 博
	副 査	教 授	山岸 正和
			中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

近年、骨格筋におけるミトコンドリアでの酸化的リン酸化 (oxidative phosphorylation 以下 OXPHOS) の障害が 2 型糖尿病 (T2DM) の病態形成に寄与するとの報告が相次いでいる。T2DM 患者の骨格筋において OXPHOS 関連遺伝子群の発現低下が報告されているが、2 型糖尿病患者の肝臓における報告はこれまでなかった。そこで申請者は、T2DM 患者の肝臓における OXPHOS 遺伝子群の発現を包括的に解析した。

悪性疾患に対する外科手術時に肝臓を採取しえた T2DM 患者 5 例、耐糖能正常 (NGT) 者 5 例を Serial analysis of gene expression (SAGE) 解析の対象とした。また、脂肪肝炎の診断目的に超音波ガイド下経皮的肝生検を施行された T2DM 患者 9 例、NGT 者 9 例を DNA chip 解析の対象とした。各肝臓サンプルから RNA を抽出し、発現遺伝子プロファイルを上記二つの方法を用いて包括的に解析した。

SAGE 解析の結果、NGT 者 27622 遺伝子、T2DM 患者 15337 遺伝子の発現を認めた。発現遺伝子をコードタンパク質の細胞内局在別に分類したところ、T2DM 患者ではミトコンドリア局在タンパク質コード遺伝子群の発現が 1.7 倍に亢進していた。OXPHOS 関連 53 遺伝子の検討では 36 遺伝子 (68%) が T2DM 患者で発現上昇しており、合計タグ数を用いた比較では T2DM 患者における上昇率は 1.7 倍であった ($P < 0.00001$)。

DNA chip 解析においても OXPHOS 関連 114 遺伝子の発現は T2DM 患者で 1.13 倍に亢進していた ($P < 0.00005$)。重回帰分析の結果、OXPHOS 遺伝子発現量は年齢、BMI、インスリン抵抗性、血中インスリン濃度とは独立した空腹時血糖値の予知因子であった。肝での OXPHOS 遺伝子発現量は PPAR- γ や ERR- α 等の転写因子の発現と有意に相関したが、骨格筋において鍵遺伝子とされる PGC-1 α や NRF-1 との相関はなかった。

本研究は、T2DM 患者の肝臓において骨格筋とは異なる鍵遺伝子に制御された OXPHOS 遺伝子群の発現が空腹時血糖と正相関して協調的に亢進していることを初めて示したものである。内分泌代謝の分野において重要な知見であり、学位に値する業績として評価された。