

学位授与番号	医博甲第1515号
学位授与年月日	平成14年3月22日
氏名	村瀬裕子
学位論文題目	インスリン抵抗性症候群および2型糖尿病患者における LMNA 遺伝子変異の検討
論文審査委員	主査 教授 馬 淵 宏 副査 教授 小 林 健 一 教授 中 尾 眞 二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

思春期以降に四肢や下腹部・臀部の著明な脂肪萎縮，そしてインスリン抵抗性や糖尿病，高脂血症などが引き起こされる常染色体優性遺伝の家族性部分的脂肪萎縮症は，インスリン抵抗性症候群のモデル疾患と考えられる．近年，核膜の主要な構成タンパク質であるラミン A/C をコードするラミン (LMNA) 遺伝子異常がこの疾患の原因遺伝子であることが明らかになった．本研究では，LMNA 遺伝子変異がその他の一般的なインスリン抵抗性症候群の原因候補遺伝子の一つと考え，最初に黒色表皮症を伴った著明なインスリン抵抗性を有する男性患者 8 名を対象に遺伝子変異の検討を行ったところ，エクソン 10 の 1908 番目の塩基が C から T へ変異 (1908CtoT) する一塩基変異多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) が 3 名に認められた．ラミン A とラミン C は同一の遺伝子 LMNA から選択的スプライシングによって作られる．1908 番目の塩基はラミン A と C に共通する塩基配列の最後の塩基であるので，1908CtoT による LMNA のスプライシング異常の有無を，逆転写酵素-PCR (reverse transcription-PCR, RT-PCR) 法で検討したが，mRNA レベルでの明らかな異常は認められなかった．次にこの一塩基変異多型性と糖尿病，脂質代謝異常との関連について，男性の 2 型糖尿病患者 164 名および男性の非糖尿病対照者 171 名を対象として検討し，下記の結果を得た．

1. 1908CtoT の変異型群の頻度は，糖尿病群で非糖尿病群に比し有意に高値であった (43.9 vs 32.2%) ( $P = 0.027$ ).
2. 非糖尿病群において，1908CtoT の変異型群で，血中インスリン値ならびにインスリン抵抗性指数 (homeostasis model assessment of insulin, HOMA) が有意に高値であった ( $8.5 \pm 2.1$  vs  $7.3 \pm 1.8$   $\mu\text{U}/\text{ml}$ ;  $P = 0.02$ ) ( $2.05 \pm 0.55$  vs  $1.70 \pm 0.48$ ;  $P = 0.01$ ).
3. 1908CtoT の変異型群で，TC, TG, LDL-C が有意に高値で ( $200.7 \pm 30.3$  vs  $185.0 \pm 27.3$   $\text{mg}/\text{dl}$ ;  $P = 0.002$ ) ( $153.1 \pm 101.8$  vs  $125.7 \pm 77.9$   $\text{mg}/\text{dl}$ ;  $P = 0.04$ ) ( $152.4 \pm 28.8$  vs  $110.8 \pm 29.2$   $\text{mg}/\text{dl}$ ;  $P = 0.004$ )，HDL-C が有意に低値であった ( $45.0 \pm 11.2$  vs  $50.3 \pm 13.1$   $\text{mg}/\text{dl}$ ;  $P = 0.02$ ).

以上の結果より，LMNA 1908CtoT 遺伝子多型は日本人男性においてインスリン抵抗性，糖尿病，脂質代謝異常に関連している可能性が示唆された。

本研究は，「インスリン抵抗性」に代表される代謝異常の遺伝的成因を考える上で，その手掛かりを与えてくれるものとして意義深い．また，ラミン A/C の構成タンパク以外の種々の役割，中でも脂肪細胞における脂質代謝に関する主要な役割の解明に貢献する研究と評価された。