

# メタボリック・シンドロームに關与する 遺伝子多型の検討

広瀬 寛\* 石井 達哉\*\* 河邊 博史\*  
齊藤 郁夫\*

我々にとって現代は飽食の時代であり、機械化や自動車に代表されるように生活様式は次々と西欧化し、豊かになった。その反面、高脂肪食や運動不足により、わが国においても内臓脂肪型肥満や糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化症といった生活習慣病が増加し、社会問題となっている<sup>1, 2)</sup>。これらの各病態は、インスリン抵抗性を基盤としてしばしば合併し、シンドローム X、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群、内臓脂肪蓄積症候群<sup>3)</sup>などと称されてきたが、最近ではメタボリック・シンドローム<sup>3)</sup>の名が主流である。

このような病態において中心的な役割を果たすインスリン抵抗性の発生機構の詳細はいまだ明らかでなく、遺伝因子と環境因子とが複雑に關与しているものと考えられている。これまでの研究により、インスリン抵抗性の発生に關与する遺伝因子として多くのものが挙げられている。例えば、小腸における脂肪酸の吸収に關与する脂肪酸結合蛋白 (FABP2) の遺伝子多型 (Ala54 Thr 変異)<sup>4, 5)</sup>、脂肪組織の調節に關与する  $\beta 3$ -アドレナリン受容体 ( $\beta 3$ AR) の遺伝子多型 (Trp64 Arg 変異)<sup>6-10)</sup>、さらに近年、腫瘍壊死因子として発見された Tumor necro-

sis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) が脂肪細胞からも産生されることが明らかとなり<sup>12)</sup>、この遺伝子多型 (G-308 A 変異) とインスリン抵抗性との關係も注目されている<sup>13-16)</sup>。以上のほか、脂質代謝との關連で以前から注目されているのが低比重リポ蛋白受容体 (LDL-R) 遺伝子であり、この受容体の遺伝子変異が家族性高コレステロール血症と關係していることも明らかにされている<sup>17-20)</sup>。本研究では、インスリン抵抗性との關与が想定されている FABP2,  $\beta 3$ AR, TNF- $\alpha$  および LDL-R の遺伝子多型の臨床的意義を明らかにするため、広範な年齢層の日本人男性を対象に、BMI、血圧、血糖、脂質、血清インスリン濃度および脂肪細胞から分泌されるレプチン濃度などとの關係を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

定期健康診断を受診した 21~39 歳の若年男性 196 名、40~65 歳の中老年男性で空腹時血糖値が 110 mg/dl 未満の正常血糖群 186 名と 110 mg/dl 以上の高血糖群 45 名、および当院内科外来の通院患者で 65 歳未満の時に糖尿病と診断された 77 名を高血糖群の対象に加えて検討

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 慶應義塾大学医学部内科

した。なお、対象の選択において、内分泌疾患、ウイルス性、薬剤性および自己免疫性肝機能障害、血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以上の腎機能障害を有するもの、または全身的ステロイド投与を受けているものは除外した。これらの対象において、 $\beta 3$ AR 遺伝子の Trp64 Arg 多型および FABP2 遺伝子の Ala54 Thr 多型を検討した。さらに、40~65 歳の中老年男性 231 名を次のようなサブグループに分けて検討した。すなわち、LDL コレステロールの値が 160 mg/dl 以上あるいは肝臓の 3-ヒドロキシメチル 3-グルタリル補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬などの高脂血症治療薬の投与を受けているものを高脂血症群とした。一方、治療薬なしで LDL コレステロール値が 160 mg/dl 未満のものを正脂血症群として検討した。

また、TNF- $\alpha$  遺伝子 G-308 A 多型の検討には、21~29 歳の若年男性 122 名、45~65 歳の中老年男性 177 名および当院内科外来に通院中の 42~78 歳の男性 2 型糖尿病患者 71 名を対象とし、LDL-R 遺伝子 C1773 T 多型の検討には、40~65 歳の中老年男性 246 名を対象とした。さらに、この対象者を前述と同様に、高脂血症群と正脂血症群の 2 群に分けて検討した。以上の対象者全員に対して、事前に十分な説明を行った上でインフォームドコンセントを得た。また、本研究計画は、慶應義塾大学医学部倫理審査委員会承認を得た。

## 2. 方法

前述の対象者において、身長、体重、血圧(収縮期および拡張期)、心拍数を測定し、空腹時採血にて採取された血液を用いて、血糖、血清脂質(総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、遊離脂肪酸)、尿酸値を測定した。このほか、血清インスリンとレプチン濃度を RIA 法にて測定した。また、インスリン抵抗性指数は Homeo-

stasis model assessment を用いて計算した [ $\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖 (mmol/l)} \times \text{血清インスリン } (\mu\text{U/ml}) / 22.5$ ]。

遺伝子多型の解析には、EDTA 入りのチューブに静脈血 5 ml を採取し、東洋紡(大阪)の核酸分離キット MagExtractor-Genome を用いて、末梢血液から DNA を抽出した。抽出した DNA のうち約 100 ng を鋳型として使用した。

FABP2 の 54 番目のアミノ酸のアラニン(Ala) からスレオニン(Thr) への変異や、 $\beta 3$ AR の 64 番目のアミノ酸のトリプトファン(Trp) からアルギニン(Arg) への変異、TNF- $\alpha$  遺伝子の -308 位塩基のグアニン(G) からアデニン(A) への変異、LDL-R 遺伝子の 1773 番塩基のシトシン(C) からチミン(T) への変異は、PCR-RFLP 法または TaqMan 法を用いて解析した。

すべてのデータは、平均値  $\pm$  標準偏差(SD) として表した。ノンパラメトリックな検定法として、2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を、3 群間の比較には Kruskal-Wallis 検定を使用した。比率の比較には  $\chi^2$  検定を用いた。P < 0.05 を統計学的に有意と解釈した。

## 成 績

### 1. $\beta 3$ AR 遺伝子 Trp64 Arg 多型および FABP2 遺伝子 Ala54 Thr 多型と 2 型糖尿病、高脂血症との関係について

まず、中老年者を高血糖群および正常血糖群の 2 群に分けて、 $\beta 3$ AR および FABP2 遺伝子の遺伝子型とアレル頻度を比較した。高血糖群において、 $\beta 3$ AR 遺伝子の Arg64 アレル頻度が低い傾向であり、FABP2 遺伝子の Thr/Thr 型の頻度が高い傾向であったが、ともに有意差には至らなかった。さらに、この二多型につき、高脂血症群と正脂血症群の 2 群間

において遺伝子型とアレル頻度を比較したが、両群間において各々の多型の遺伝子型とアレル頻度には有意差を認めなかった。

$\beta 3AR$  遺伝子の Trp64 Arg 多型と臨床指標および代謝指標との関係では、21~39 歳のグループでは 137 名が正常型で、55 名がヘテロ変異 (28.1%)、4 名がホモ変異 (2.0%) であった。本研究では、遺伝子型の頻度はどの対象群においても Hardy-Weinberg の式に合致していた。この若年者のグループでは、Arg64 を有するヘテロ変異群において、正常群に比し HOMA-IR や血清インスリン、レプチン、中性脂肪の濃度が高値傾向にあった。しかし、統計学的有意差には至らなかった。40~65 歳の中老年者では、125 名が正常型で、54 名がヘテロ変異 (29.0%)、7 名がホモ変異 (3.8%) であった。このグループで Arg64 を有するものは、正常型より心拍数のみ有意に低値であったが ( $P = 0.037$ )、本所見の意義に関しては不明

である。さらに、空腹時血糖 110 mg/dl 以上のグループにおいて、 $\beta 3AR$  遺伝子の Trp64 Arg 多型と臨床指標、代謝指標との関係を検討したところ、89 名が正常型で、ヘテロ変異は 32 名 (26.2%)、ホモ変異は 1 名のみ (0.8%) であった。このグループで Arg64 を有するものは、正常型よりも血中 HDL コレステロール濃度と遊離脂肪酸が有意に低値であった (各々  $P = 0.024$ ,  $P = 0.043$ )。

## 2. FABP2 遺伝子の Ala54 Thr 多型

次に、FABP2 遺伝子の Ala54 Thr 多型と臨床指標および代謝指標との関係を検討した。FABP2 の遺伝子型は Ala/Ala, Ala/Thr, Thr/Thr の 3 つに分けられ、本研究においてこれらの遺伝子型の頻度はすべて Hardy-Weinberg の式に合致していた。21~39 歳のグループでは、3 群間で指標の有意な差は認められなかった。

表 1 に示すように、40~65 歳の男性におけ

表 1 正常血糖の 40~65 歳の男性 186 名における、小腸脂肪酸結合蛋白 (FABP2) 遺伝子 Ala54 Thr 多型と臨床指標や代謝指標との関係

	FABP2 遺伝子型			3 群の P 値	Thr/Thr の P 値
	Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr		
人数 (%)	60 (32.3)	101 (54.3)	25 (13.4)		
年齢 (歳)	51.7 ± 7.8	51.7 ± 6.9	52.9 ± 7.8	NS	NS
体格指数 (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 2.4	23.4 ± 2.6	23.0 ± 3.7	NS	NS
収縮期血圧 (mmHg)	118 ± 17	120 ± 17	121 ± 20	NS	NS
拡張期血圧 (mmHg)	75 ± 11	76 ± 12	78 ± 12	NS	NS
心拍数 (/分)	74 ± 11	73 ± 13	77 ± 16	NS	NS
血糖 (mg/dl)	96.5 ± 6.1	96.5 ± 5.9	99.8 ± 5.6	0.037	0.010
インスリン (mU/l)	7.4 ± 3.8	8.1 ± 4.5	6.3 ± 2.5	NS	NS
HOMA-IR	1.8 ± 0.9	1.9 ± 1.1	1.5 ± 0.6	NS	NS
レプチン (mg/l)	3.5 ± 1.5	3.8 ± 2.0	4.0 ± 1.9	NS	NS
総コレステロール (mg/dl)	205 ± 33	203 ± 29	207 ± 27	NS	NS
中性脂肪 (mg/dl)	147 ± 154	130 ± 73	159 ± 126	NS	NS
HDL コレステロール (mg/dl)	54 ± 16	53 ± 14	58 ± 15	NS	NS
LDL コレステロール (mg/dl)	122 ± 32	124 ± 28	117 ± 26	NS	NS
尿酸 (mg/dl)	6.5 ± 1.2	6.4 ± 1.3	5.9 ± 1.6	NS	NS

平均 ± 標準偏差, NS: 有意差なし ( $P > 0.1$ )。

る Thr/Thr 群では、他の群に比し空腹時血糖が有意に高値であった (P = 0.010)。また、血清レプチンと中性脂肪値もこの群で高値傾向にあったが、統計学的な有意差には至らなかった。

高血糖群において、FABP 2 の Thr/Thr 変異と Thr アリールの頻度は、40~65 歳までのコントロール群 (空腹時血糖 < 110 mg/dl) と比し有意な差は認めなかった。また、各種代謝指標においても 3 群間で有意差は認められなかった。

### 3. TNF- $\alpha$ 遺伝子 G-308A 多型

TNF- $\alpha$  遺伝子のプロモーター領域である 308 位が G から A に変異したものは、TNF 2 アリールと呼ばれている<sup>13)</sup>。今回の検討では、TNF 2 アリールのホモ変異は認められなかったため、本研究の対象を TNF 1 のホモ (正常型) と TNF 2 のヘテロ変異の 2 群に分けた。また、本研究での遺伝子型の頻度はすべて Hardy-Weinberg の式に合致していた。

21~29 歳の若年者では 4 名が TNF 2 アリー

ルのヘテロ変異であった (3.3%)。この TNF 1 ホモと TNF 2 ヘテロの 2 群間において、各種代謝指標に有意差は認められなかった。

表 2 に示すように、45~65 歳の中高齢者では、TNF 2 ヘテロ変異の頻度は 2.8% であり、空腹時血糖値が TNF 2 群で TNF 1 群に比し有意に高値であった (108  $\pm$  7 vs. 99  $\pm$  9 mg/dl, P = 0.042)。また、血中中性脂肪値と HOMA-IR は、TNF 2 群で高値傾向にあった (各々 P = 0.06, P = 0.20)。一方、HDL コレステロール値は低値傾向であったが (P = 0.07)、統計学的な有意差は認められなかった。血中レプチン濃度を含むその他の指標では、この 2 群間で有意差を認めなかった。

2 型糖尿病患者においても TNF 2 ヘテロ変異の頻度は 2.8% であり、同じ年齢層の健常者 (空腹時血糖 < 110 mg/dl) と比較して、有意な差は認められなかった。また、TNF 1 ホモと TNF 2 ヘテロの 2 群間において、各種代謝指標に有意な差は認められなかった。HDL コ

レステロールが TNF 2 群で低値傾向であったが、統計学的な有意差には至らなかった。

### 4. LDL-R 遺伝子 C 1773T 多型

対象者を LDL-R 遺伝子の C1773T 多型によって 3 群に分けたところ、CC, CT, TT の遺伝子型の頻度は各々、75.2%, 22.8%, 2.0% であった。本研究での遺伝子型の頻度は、すべて Hardy-Weinberg の式に合致していた。

表 2 45~65 歳の中高齢男性 177 名における、TNF- $\alpha$  遺伝子プロモーター領域の G-308A 多型と臨床指標や代謝指標との関係

TNF- $\alpha$ 遺伝子型	TNF 1 (正常型)	TNF 2 (ヘテロ型)	P*
人数 (%)	172 (97.2)	5 (2.8)	
年齢 (歳)	54.7 $\pm$ 5.8	54.6 $\pm$ 3.8	NS
体格指数 (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 $\pm$ 2.7	24.0 $\pm$ 1.5	NS
収縮期血圧 (mmHg)	122 $\pm$ 19	117 $\pm$ 12	NS
拡張期血圧 (mmHg)	77 $\pm$ 13	78 $\pm$ 6	NS
血糖 (mg/dl)	99 $\pm$ 9	108 $\pm$ 7	0.042
インスリン (mU/l)	8.0 $\pm$ 5.1	9.0 $\pm$ 2.6	NS
HOMA-IR	2.0 $\pm$ 1.3	2.3 $\pm$ 0.6	NS
レプチン (mg/l)	3.9 $\pm$ 1.9	4.0 $\pm$ 0.5	NS
総コレステロール (mg/dl)	206 $\pm$ 29	208 $\pm$ 10	NS
中性脂肪 (mg/dl)	143 $\pm$ 113	221 $\pm$ 112	0.06
HDL コレステロール (mg/dl)	55 $\pm$ 15	43 $\pm$ 7	0.07
LDL コレステロール (mg/dl)	123 $\pm$ 30	121 $\pm$ 25	NS
尿酸 (mg/dl)	6.3 $\pm$ 1.4	6.8 $\pm$ 1.3	NS

平均  $\pm$  標準偏差, NS: 有意差なし (P > 0.1), \*Mann-Whitney の U 検定。

血中総コレステロールと LDL コレステロールの両者とも, CC 群より CT+TT 群において有意に高値を示した (各々  $P=0.006$ ,  $P=0.015$ )。ただし, この検討の中には, HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与を受けている対象者を 18 名含んでいた。

そこで, 表 3 に示すように高脂血症群と正脂血症群との間で遺伝子型の頻度を検討したところ, 有意な差が認められた ( $P=0.034$ )。また, 1773T アリールの頻度が, 高脂血症群の方が正脂血症群よりも有意に高値であった ( $P=0.004$ )。

## 考 察

### 1. $\beta 3AR$ 遺伝子の Trp64 Arg 多型に関して

Yoshida らは, この多型を持った日本人肥満女性では基礎代謝率がより低く, ホモ変異だけでなくヘテロ変異でも, 食事療法や運動療法の効果が少ないことを示した<sup>21)</sup>。この多型と 2 型糖尿病との関連が認められたとする報告がある一方で<sup>8)</sup>, 明らかな関連を認めなかったとする報告も多い。Kawamura らは, この多型が耐糖能異常を有する日系アメリカ人の血中インスリン濃度や HOMA-IR と関連していたと報告している<sup>22)</sup>。

本研究では, 血中インスリン濃度や HOMA-IR が,  $\beta 3AR$  の Arg/Arg 型を有した 21~39 歳の中年男性において高値傾向にあったが, それ以外の対象群ではどの代謝指標とも統計学的な有意差は認められなかった。この多型が, インスリン抵抗性を惹起する機序に関してはいまだ明らかとなっていないが, 細胞内のサイクリック AMP 濃度を低下させる機序が考えられている。

日本人の集団ではこのアリール頻度は比較的

表 3 中高年男性 246 名における, LDL 受容体遺伝子 C1773T 多型と高 LDL コレステロール血症との関係

	高脂血症群 (n = 32)	正脂血症群 (n = 214)	
遺伝子型			
CC	19 (59.4%)	166 (77.6%)	$\chi^2 = 4.94$
CT+TT	13 (40.6%)	48 (22.4%)	$P = 0.034$
アリール			
C	48 (75.0%)	378 (88.3%)	$\chi^2 = 8.50$
T	16 (25.0%)	50 (11.7%)	$P = 0.004$

数字は検査対象者数, ( ) 内は比率。

高く, この多型と肥満やインスリン抵抗性, 内臓脂肪蓄積との関連も示唆されている。我々の結果では否定的であったが, 今後この多型と内臓脂肪面積やウエスト周囲径などとの関連を検討することが重要と考えられる。

### 2. FABP2 遺伝子の Ala54 Thr 多型に関して

ピマインディアン (0.29) に比して, 本邦における FABP2 の Thr54 アリール頻度は比較的高く, Yamada らの報告では 0.34<sup>23)</sup>, 本研究の 3 群では 0.37 から 0.40 というアリール頻度であった。本研究では, 正常血糖の 40~65 歳の男性において, FABP2 の Thr/Thr 群で空腹時血糖が有意に高値であった。Yamada らは, この FABP2 遺伝子 Ala54 Thr 多型が内臓脂肪蓄積を引き起こすことを報告しており<sup>23)</sup>, 我々はこの変異によってインスリン抵抗性が増大し, その結果として空腹時血糖値の上昇を招いたと推測している。

しかし, 本研究では, Baier らのピマインディアンにおける報告<sup>5)</sup>とは異なり, FABP2 の遺伝子型で血中インスリン濃度や HOMA-IR に有意差は認められなかった。さらに, 中高年男性の高血糖群でも, 遺伝子型で有意差を認める指標はなかった。これは, 本検討ではインスリン抵抗性の指標としてグルコースクランプ法を用いず, 数式モデルである HOMA-IR を使用したことが予測に反した結果をもたらしたもの

とも考えられる。しかし、健診で全例にグルコースランプ法を施行することは困難であり、また HOMA-IR とグルコースランプ法では、空腹時血糖 140 mg/dl 位まではよく相関するとされている。

### 3. TNF- $\alpha$ 遺伝子の G-308 A 多型に関して

肥満者の脂肪細胞では TNF- $\alpha$  の発現量と蛋白合成が亢進しており<sup>12)</sup>、最近では肥満と 2 型糖尿病とを結び付ける重要な因子として、この TNF- $\alpha$  の役割が注目されている。TNF- $\alpha$  がインスリン抵抗性を惹起する機序は、以下のように考えられている。すなわち、TNF- $\alpha$  はその受容体に結合し、インスリン受容体基質のセリン残基をリン酸化し、インスリン受容体のチロシンキナーゼの活性を阻害する。これにより、インスリン受容体以降のシグナル伝達経路が阻害され、糖輸送担体の移動や最終的な糖取り込みを減少させる。

TNF- $\alpha$  遺伝子のプロモーター領域である 308 位の G から A への変異は TNF 2 アリールと呼ばれ<sup>13)</sup>、白人における検討ではこの変異がインスリン抵抗性を惹起し、体脂肪率や血中レプチン濃度を上昇させることが報告されている<sup>15)</sup>。さらに、この変異が存在すると、TNF- $\alpha$  遺伝子の転写活性が高められることが報告されている。しかし一方で、この G-308 A 多型に関して肥満やインスリン抵抗性に及ぼす影響をみた欧米人での大規模研究では、否定的な結果が得られている<sup>16)</sup>。

本研究では、日本人での TNF 2 アリールの頻度は 1.4% と欧米人に比し低かったが、日本人中高年男性の空腹時血糖が TNF 2 群で有意に高値であった。一方、2 型糖尿病患者の集団では、TNF 1 と TNF 2 の 2 群間でどの代謝指標においても明らかな有意差は認められなかった。この結果より、この多型は糖尿病が進展した状態ではなく、正常血糖から耐糖能異常に至

るまでのインスリン抵抗性の増大に、より強く関与していることが考えられた。また本研究では、TNF 1 と TNF 2 の 2 群間でノンパラメトリックの Mann-Whitney の U 検定により有意差を認めたが、TNF 2 群は 5 例と少なかったため、第 1 種の過誤（偽陽性）をきたしている可能性も否定はできない。そこで、今後はより大規模な集団での検討や糖尿病発症前の耐糖能異常者への介入、さらに内臓脂肪蓄積の指標との関連の検討が必要と思われる。

### 4. LDL-R 遺伝子の C1773T 多型に関して

LDL コレステロールは LDL 受容体を介して細胞内に取り込まれ、肝細胞やその他の末梢組織で利用される。LDL 受容体数の減少あるいは活性の低下は、血中 LDL コレステロール濃度の増加につながり得る。この受容体数が減少する機序は、コレステロールや飽和脂肪酸の食餌からの過剰摂取によりコレステロールプールの増加することが関与すると考えられている。一方、後者の LDL 受容体の活性が低下する機序は、LDL 受容体遺伝子の変異により受容体の三次元構造が変形を来すことにより引き起こされるものと推察される。本検討では、血中総コレステロールと LDL コレステロール濃度が、CC 群よりも CT+TT 群で有意に高いことが示された。さらに、1773T アリールの頻度も、高脂血症群の方が正脂血症群に比し有意に高値であった。このことより、日本人においても 1773T アリールが血中 LDL コレステロール濃度の上昇を引き起こしているものと考えられる。

Boright らは以前、高脂血症のない白人の集団であっても、血中 LDL コレステロール濃度が CT+TT 群で有意に高いことを報告した<sup>24)</sup>。しかし、彼らの報告で示された T アリールの頻度 (0.56) は、我々の検討で得られた頻度 (0.12) の 4.7 倍であった。もし、この T アリールが LDL コレステロール濃度の上昇を引

き起こしているとするれば, 白人における高い虚血性心疾患の罹患率は T アリール頻度が高いという遺伝因子と, 脂肪摂取が多いという環境因子の両方が関与している可能性が考えられる。日本人では, T アリールの頻度が白人に比べると低いが, この遺伝因子によって引き起こされた高 LDL コレステロール血症が, 虚血性心疾患の進展を規定する冠危険因子になっている可能性がある。また最近では, 脂質代謝異常のみが注目されてきた LDL-R ノックアウトマウスにおいて, 高血圧も発症することが報告されている。これは, LDL-R が脂質代謝異常のみならず, インスリン抵抗性や血圧調節にも関与していることを示唆するものである。またインスリン受容体遺伝子は, LDL-R 遺伝子の存在する染色体 19p13.2 の領域に位置しているため, 連鎖不平衡によりインスリン受容体の遺伝子多型と LDL-R の遺伝子多型がリンクしている可能性も考えられ興味深い。

今後 LDL-R 遺伝子多型の重要性を明らかにするために, 他の様々なアリールと組み合わせたり, 異なった年齢層や性別, 人種での更なる検討が重要と思われる。

以上のように, インスリン抵抗性および糖・脂質代謝異常に関与する遺伝子多型は, メタボリック・シンドロームの危険因子 (予知マーカー) となる可能性があり, 今後さらに検討していく必要があると考えられる。

## 総 括

1.  $\beta 3$ -アドレナリン受容体 ( $\beta 3$ AR) 遺伝子の Trp 64 Arg 多型, 小腸脂肪酸結合蛋白 (FABP 2) 遺伝子の Ala 54 Thr 多型, Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 遺伝子の G-308 A 多型および低比重リポ蛋白受容体 (LDL-R) 遺伝子の C 1773 T 多型が, BMI, 血圧, 血糖, 脂質, 血清インスリン

やレプチン濃度に及ぼす影響を明らかにするため, 種々の年齢層の日本人男性を対象にこれらの関係を検討し, 以下の結果を得た。

2.  $\beta 3$ AR 遺伝子 Trp 64 Arg 多型と FABP 2 遺伝子 Ala 54 Thr 多型はともに, 2 型糖尿病や高脂血症との関連は認められなかったが, 中高年男性において FABP 2 の Thr/Thr 群では, 空腹時血糖の有意な高値が認められた。
3. TNF- $\alpha$  遺伝子 G-308 A 多型に関しては, 若年, 中高年および糖尿病患者のいずれの群においても, TNF 1 と TNF 2 の 2 群間で肥満, 糖尿病, 高血圧や高脂血症との関連は認められなかった。ただし, 中高年男性で空腹時血糖が有意に高値であり, おそらくインスリン抵抗性の増大を介したものと考えられた。
4. LDL-R 遺伝子の C 1773 T 多型は, 血中 LDL コレステロールと総コレステロール濃度の上昇と関連があることが示された。また, T アリールの頻度は白人に比し本邦では 0.12 と低かったが, それが日本人中高年男性において高脂血症を引き起こしている可能性が示唆された。
5. 以上より, インスリン抵抗性および糖・脂質代謝異常に関与する遺伝子多型は, メタボリック・シンドロームの危険因子 (予知マーカー) となる可能性があり, 今後さらに検討していく必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) Matsuzawa Y, et al: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines  $\cdot$  adipocyte-derived bioactive substances. Ann N Y Acad Sci 892: 146-154, 1999
- 2) 広瀬 寛, 他: インスリン抵抗性とサイトカイン. Diabetes Frontier, 12: 590-596, 2001
- 3) Ferrannini E, et al: Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 34: 416-422, 1991

- 4) Lowe JB, et al: Expression of rat intestinal fatty acid-binding protein in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 262: 5931-5937, 1987
- 5) Baier LJ, et al: An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest* 95: 1281-1287, 1995
- 6) Emorine LJ, et al: Molecular characterization of the human  $\beta$ 3-adrenergic receptor. *Science* 245: 1118-1126, 1989
- 7) Enocksson SE, et al: Demonstration of an in vivo functional  $\beta$ 3-adrenoceptor in man. *J Clin Invest* 95: 2239-2245, 1995
- 8) Walston J, et al: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the  $\beta$ 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 333: 343-347, 1995
- 9) Widén E, et al: Association of a polymorphism in the  $\beta$ 3-adrenergic-receptor gene with features of insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 333: 348-351, 1995
- 10) Clément K, et al: Genetic variation in the  $\beta$ 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 333: 352-354, 1995
- 11) Urhammer SA, et al: Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene. *Diabetes* 45: 1115-1120, 1996
- 12) Hotamisligil GS, et al: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95: 2409-2415, 1995
- 13) Wilson AG, et al: An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med* 177: 557-560, 1993
- 14) D'Alfonso S & Richiardi PM: A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNFA promoter region. *Immunogenetics* 39: 150-154, 1994
- 15) Fernandez-Real JM, et al: The TNF- $\alpha$  gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. *Diabetes* 46: 1468-1472, 1997
- 16) Walston J, et al: Tumor necrosis factor- $\alpha$  -238 and -308 polymorphisms do not associated with traits related to obesity and insulin resistance. *Diabetes* 48: 2096-2098, 1999
- 17) Brown MS & Goldstein JL: Receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232: 34-47, 1986
- 18) Hobbs HH, et al: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 24: 133-170, 1990
- 19) Hobbs HH, et al: Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1: 445-466, 1992
- 20) Dammerman M & Breslow JL: Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* 91: 505-512, 1995
- 21) Yoshida T, et al: Mutation of  $\beta$ 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet* 346: 1433-1434, 1995
- 22) Kawamura T, et al: Association of  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. *Metabolism* 48: 1367-1370, 1999
- 23) Yamada K, et al: Association between Ala54 Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia* 40: 706-710, 1997
- 24) Boright AP, et al: Association and linkage of LDLR gene variation with variation in plasma low density lipoprotein cholesterol. *J Hum Genet* 43: 153-159, 1998