

(50)

| | | | | |
|-----------|--|------|------|-----|
| 氏名(生年月日) | ヤナギ 柳 | サワ 澤 | ケイ 慶 | コ 香 |
| 本 籍 | | | | |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) | | | |
| 学位授与の番号 | 乙第 1955 号 | | | |
| 学位授与の日付 | 平成 11 年 12 月 17 日 | | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者) | | | |
| 学位論文題目 | Polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene and weight gain in pregnant diabetic women (糖尿病合併妊婦における β 3-アドレナリン受容体遺伝子多型と妊娠中の体重増加) | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 高野加寿恵, 川上 順子 | | | |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

妊娠中の過剰な体重増加は、糖尿病合併妊婦において血圧上昇や血糖コントロールの悪化の要因になるばかりでなく、胎児発育にも悪影響をおよぼす。肥満には環境因子および遺伝因子の両方が関与するが、近年、 β 3-アドレナリン受容体遺伝子多型が、体重の調節や肥満に関連することが報告された。糖尿病合併妊婦における妊娠中の体重増加と β 3-アドレナリン受容体遺伝子多型との関連の有無について検討した。

〔対象および方法〕

当センターで管理を行った糖尿病合併妊婦 199 名 (NIDDM 131 名, IDDM 68 名) を対象とした。糖尿病診断時年齢は平均 22.9 ± 7.5 歳、分娩時年齢は平均 29.8 ± 4.5 歳であった。

β 3-アドレナリン受容体遺伝子 Trp64Arg 多型は、末梢血 DNA を用いて、 32 P で標識した α -dCTP を使用し PCR 法で増幅し、制限酵素 Bst-OI で消化した後、5 %ポリアクリルアミド電気泳動を行い決定した。

〔結果〕

β 3-アドレナリン受容体遺伝子の Trp 64 Arg 変異の頻度は、NIDDM で 15%、IDDM で 17% であった。NIDDM で変異をヘテロに有する症例は 26 名 (20%)、ホモに有する症例は 7 名 (5%)、IDDM では各々 19 名 (28%)、2 名 (3%) であった。

妊娠前 BMI は、NIDDM、IDDM ともホモの症例で高い傾向にあった。

NIDDM において、妊娠中最大 BMI と妊娠前 BMI の差が 5.0 以上となるような過剰な体重増加を示したものは、ホモの症例で 2 名 (28.6%) ヘテロの症例で 5 名 (19.2%)、変異のない症例で 12 名 (12.2%) であり、ホモの症例において妊娠中の体重増加が多い傾向を認めた (odds ratio: 2.87 ; 95% confidence interval: 0.50 ~ 16.56)。IDDM のホモの症例では、妊娠前と妊娠中の BMI の差が 5.0 以上の過剰な体重増加を示す症例はなかった。

〔考案〕

β 3-アドレナリン受容体は、摂食や肥満による交感神経の亢進を介して活性化され、熱産生、エネルギー消費、さらに脂肪分解を引き起こす。その遺伝子の Trp64Arg 変異は、基礎代謝、脂肪分解の低下を来し、体脂肪率、体重の増加を引き起こすことが報告されている。本研究においても、NIDDM において、ホモの変異の症例で妊娠中の体重増加が多い傾向を認めた。糖尿病合併妊婦の至適体重増加は 6~8 kg と報告されており、 β 3-アドレナリン受容体遺伝子 Trp64Arg 変異を持つ症例では妊娠中、より厳格な体重コントロールが必要と考えられた。

〔結論〕

NIDDM において、 β 3-アドレナリン受容体遺伝子多型は妊娠中の体重増加と関連する遺伝的素因である可能性が示唆された。

論文審査の要旨

妊娠中の過剰な体重増加は、糖尿病妊婦ならびに児にさまざまな悪影響がある。本研究は、近年体重の調節や肥満の成因との関連で注目されている $\beta 3$ -アドレナリン受容体 ($\beta 3AR$) 遺伝子多型と妊娠中の体重増加との関連を検討したものである。その結果、インスリン非依存、インスリン依存糖尿病ともに妊娠前の BMI (body mass index) は、 $\beta 3AR$ 遺伝子変異がホモの症例で高い傾向がみられ、同様にホモの症例で妊娠中の体重増加が多い傾向が示された。

本論文は、糖尿病妊婦の体重増加と $\beta 3AR$ 遺伝子変異について初めて明らかにしたもので、臨床的価値が高い。

主論文公表誌

Polymorphism of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene and weight gain in pregnant diabetic women (糖尿病合併妊婦における $\beta 3$ -アドレナリン受容体遺伝子多型と妊娠中の体重増加)

Diabetes Research and Clinical Practice Vol 44 No 1 41-47 頁 (1999 年 4 月発行) 柳澤慶香, 岩崎直子, 佐中真由実, 嶺井里美, 金森雅夫, 大森安恵, 岩本安彦

副論文公表誌

- 1) C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療中に発症したインスリン依存型糖尿病の 1 症例. 糖尿病 38(4):283-288 (1995) 柳沢慶香, 雨宮禎子, 森田祐子, 黒木宏之, 佐中真由実, 内潟安子, 大森安恵, 橋本悦子, 林 直諒
- 2) 妊婦における血中プロインスリン分泌動態. 東女医大誌 66 (9・10):795-803 (1996) 金室麗子, 岩本安彦, 柳澤慶香, 長嶋たまき, 鈴木奈津子, 佐中真由実, 大森安恵
- 3) 糖尿病妊婦における分娩時母体血中および臍帯血中 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG). 糖尿病 37(12):895-900 (1994) 佐中真由実, 嶺井里美, 清水明実, 哲翁たまき, 柳沢慶香, 大森安恵, 斉藤志津子, 吉岡重威
- 4) 糖尿病妊婦と酸化ストレス. 東女医大誌 69(5):272-279 (1999) 佐中真由実, 嶺井里美, 鈴木奈津子, 柳沢慶香, 岩本安彦
- 5) Mutation in the mitochondrial tRNA^{leu} at position 3243 and spontaneous abortions in Japanese women attending a clinic for diabetic pregnancies (耐糖能異常者にみられる流産とミトコンドリア遺伝子異常 (3243 変異)). Diabetologia 38(7):809-815 (1995) 柳澤慶香, 内潟安子, 佐中真由実, 佐倉 宏, 嶺井里美, 清水明実, 金室麗子, 門脇孝, 大森安恵
- 6) Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins (IGFBP-1, -2 and -3) in diabetic pregnancy: Relationship to macrosomia (糖尿病妊婦における IGF および IGFBP-1, -2, -3). Endocr J 43(2):221-231 (1996) 劉 彦君, 對馬敏夫, 嶺井里美, 佐中真由実, 長嶋たまき, 柳澤慶香, 大森安恵
- 7) Expression of messenger RNA of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins (IGFBP 1-6) in placenta of normal and diabetic pregnancy (正常および糖尿病妊婦における胎盤の IGF および IGFBP 1-6 の mRNA の発現). Endocr J 43(Suppl):S89-S91 (1996) 劉 彦君, 對馬敏夫, 小野田教高, 嶺井里美, 佐中真由実, 長嶋たまき, 柳澤慶香, 大森安恵
- 8) Caudal regression syndrome 児を出産した糖尿病妊婦の 1 症例. Diabetes J 23(1):17-21 (1995) 柳沢慶香, 佐中真由実, 大森安恵, 崔 信明, 黒部亜古, 橋口和生, 仁志田博司, 中林正雄, 武田佳彦
- 9) 体外受精により妊娠出産に成功した糖尿病妊婦の 2 症例. 糖尿病 38(10):817-822 (1995) 哲翁たまき, 佐中真由実, 柳沢慶香, 根本和代, 嶺井里美, 清水明実, 大森安恵, 岩下光利, 中林正雄, 神野正雄
- 10) Human plasma leptin in obese subjects and diabetics (肥満および糖尿病患者のレプチン). Endocr J 44(5):671-676 (1997) 田坂仁正, 柳澤慶香, 岩本安彦