

(31)

氏名(生年月日)	ササ 笹	モト 本	カズ 和	オ 男
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1656号			
学位授与の日付	平成8年7月19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	インスリン非依存型糖尿病における高トリグリセライド血症と apoA I-CIII 遺伝子多型の関連			
論文審査委員	(主査) 教授 大森 安恵 (副査) 教授 細田 瑛一, 高崎 健			

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)では高頻度で高トリグリセライド(TG)血症を合併し、動脈硬化と関連することが知られているが、高TG血症の成因と病態は多彩である。非糖尿病ではapoA I-CIII遺伝子多型が高TG血症に関連することが報告されている。日本人NIDDMにおける高TG血症とapoA I-CIII遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的とした。

#### 〔対象および方法〕

16歳から88歳、平均年齢56.6歳のNIDDM 231名を対象とした。早朝空腹時に採血、測定した血漿TG値を150mg/dl以上の高TG群、未満の正TG群の2群に分けてapoA I-CIII遺伝子多型について比較した。apoA I-CIII遺伝子多型の測定は、末梢血より白血球DNAを抽出し、制限酵素 Sst I および Msp I にて多型部位をはさむ断片をPCR法によって増幅した後、各制限酵素で消化して多型を同定した。統計解析は $\chi^2$ 検定を行った。

#### 〔結果〕

1. 高TGを示したものは231名中95名(41.1%)であった。

2. 高TG、正TGの2群間で性差、年齢、空腹時血糖に有意差を認めなかったが、肥満度、HbA1c、総コレステロール、TGはいずれも高TG群で有意に高く、HDL Cは有意に低値であった。

3. alleleの検討で、S1 alleleの頻度は2群間に有意

差はなかったが、S2 alleleは高TG群で正TG群に比し有意に高率であった。M1およびM2 alleleの頻度に有意差はみられなかった。

4. genotypeの検討で、S1S1, S1S2 genotypeに有意差はなかったが、S2S2 genotypeは高TG群で正TG群に比し有意に高率であった。M1M1, M1M2 genotypeに有意差はなかったが、M2M2 genotypeは高TG群で正TG群に比し有意に高率であった。

5. haplotypeの検討で、S2S2M2M2 haplotypeの頻度は正TG群に比して高TG群では3.4倍高率であった。

#### 〔考察〕

欧米では、非糖尿病の高TG血症でS2, M2 alleleが高頻度であるという報告がみられ、糖尿病の高TG血症でS2 alleleの頻度が高いことが報告されている。非糖尿病日本人における検討では明らかな差は報告されていない。また日本人糖尿病での報告はみられない。本研究は日本人の糖尿病における高TG血症にapoA I-CIII遺伝子多型の検討をはじめて行ない、S2 allele, S2S2, M2M2 genotype, および S2S2M2M2 haplotypeとの関連を見出した。以上より、欧米では糖尿病の有無にかかわらず高TG血症ではS2, M2 alleleとの関連がみられたが、日本人では糖尿病合併例に限って同様の傾向がみられた。このことが将来動脈硬化の発症につながる因子であるか否かは、今後のprospective studyが必要であると思われる。

#### 〔結論〕

NIDDM における高 TG 血症は S2 allele, S2S2, M2 M2 genotype, S2S2M2M2 haplotype と関連があり,

これらの遺伝子を有する者は高 TG 血症を合併する可能性が大きいことが示唆された。

## 論文審査の要旨

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) では高頻度の高トリグリセライド (TG) 血症を合併し、動脈硬化と関連することが知られているが、高 TG 血症の成因と病態は多彩である。非糖尿病では apoA I-CIII 遺伝子多型が高 TG 血症に関連することが国の内外で報告されているが、日本人 NIDDM における高 TG 血症と apoA I-CIII 遺伝子多型の関連はまだ報告されていない。

本論文は、NIDDM 231名を対象とし、この点を明らかにしたものである。すなわち、NIDDM における高 TG 血症は S2 allele, S2S2, M2M2 genotype, S2S2M2M2 haplotype と関係があることをはじめて明らかにしたものである。学術上極めて有意義な論文といえる。

### 主論文公表誌

インスリン非依存型糖尿病における高トリグリセライド血症と apoA I-CIII 遺伝子多型の関連

東京女子医科大学雑誌 第66巻 第4号  
153-159頁 (平成8年4月25日発行) 笹本和男,  
松本明世, 河原玲子, 近藤和雄, 板倉弘重, 大森安恵

### 副論文公表誌

- 1) 動脈系および門脈系にわたる広範なガス血症を来した腸管壊死の1例. 日救急医学会誌 10(2): 550-552 (1990) 笹本和男, 鈴木 忠, 中川隆雄, 石川雅健, 藺田 裕, 池田和男, 浜野恭一
- 2) Dropout of young non-insulin-dependent diabetics from diabetic care (若年肥満のインスリン非依存型糖尿病における通院状況の実態). Diabetes Res Clin Pract 24: 181-185 (1994) Kawahara R, Amemiya T, Yoshino M, Miyamae M,

Sasamoto K, Omori Y

- 3) インスリン非依存型糖尿病におけるプロブコール長期投与の HDL-コレステロールへの影響. 動脈硬化 21(1・2): 67-75 (1993) 河原玲子, 柴田尚美, 柴崎智美, 雨宮禎子, 戸谷理英子, 宮前至博, 笹本和男, 大森安恵
- 4) 若年肥満者における高インスリン血症の再検討. 日肥満会記録 12: 208-209 (1991) 河原玲子, 雨宮禎子, 吉野正代, 戸谷理英子, 柴田尚美, 宮前至博, 笹本和男, 大森安恵
- 5) 若年肥満のインスリン非依存型糖尿病における通院状況の実態. 日肥満会記録 13: 117-118 (1992) 河原玲子, 雨宮禎子, 吉野正代, 戸谷理英子, 宮前至博, 笹本和男, 大森安恵
- 6) 若年肥満の動脈硬化危険因子への関与. 日肥満会記録 15: 214-216 (1994) 河原玲子, 雨宮禎子, 吉野正代, 宮前至博, 笹本和男, 大森安恵