

氏名(生年月日)	ハヤシ 林 俊 秀
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 471 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	<b>Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population</b> (日本人における TCF7L2 遺伝子多型と 2 型糖尿病との関連)
主論文公表誌	Diabetologia 第 50 巻 第 5 号 980-984 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 三谷 昌平, 高野加寿恵

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目的〕

最近欧米人において, *transcription factor 7 like 2* (TCF7L2) 遺伝子多型と 2 型糖尿病との強い関連が認められ, 有力な疾患感受性遺伝子として注目されている. 本研究は, 日本人における TCF7L2 遺伝子多型と 2 型糖尿病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〕

日本人 2 型糖尿病患者 1,630 名 (男性 978 名, 女性 652 名,  $62 \pm 12$  歳) と健常者 1,064 名 (男性 638 名, 女性 426 名,  $46 \pm 10$  歳) を対象とした. TCF7L2 遺伝子内の 4 つの SNPs (rs12255372, rs7903146, rs7901695, rs11196205) の遺伝子型を taqMan PCR 法で, マイクロサテライト・マーカー DG10S478 多型をフラグメント解析を用いた DNA 断片の鎖長差により判定, それらの頻度を糖尿病患者と健常者間で比較した. さらに同遺伝子多型の機能的役割を検討するため, 脂肪組織における TCF7L2 遺伝子発現量を real-time PCR 法で, 同遺伝子の標的遺伝子であるプログルカゴン遺伝子がコードする GLP-1 の血中濃度を ELISA 法で測定した.

### 〔結果〕

解析した 4 つの SNPs すべてと糖尿病との間に有意な関連が認められ, rs12255372 が最も強い関連を認めた (T vs G, オッズ比 = 1.70, 95% CI = 1.20-2.41,  $p = 0.0024$ ). しかし白人種で 35% 認められていたマイナー・アレルの頻度は, 今回の日本人集団では 3% 程度であった. DG10S478 では, 4 塩基 (CTTT) の繰り返し回数の異なる, 計 5 種類の対立遺伝子が認められた. 今回の検討では欧米人の結果と異なり, 8 回以上の繰り返し塩基配列を有する対立遺伝子をマイナー・アレルとした時に rs12255372 とほぼ完全な連鎖不平衡状態となり ( $r^2 = 0.99$ ), 糖尿病との有意な関連を認めた (オッズ比 1.50, 95% CI = 1.06-2.12,  $p = 0.02$ ). なお脂肪組織における TCF7L2 遺伝子発現量と血中 GLP-1 濃度は, 遺伝子型間で差を認めなかった.

### 〔考察〕

TCF7L2 遺伝子内の 4 つの SNPs およびマイクロサテライト多型と 2 型糖尿病との関連が, 日本人においても認められた. しかしマイナー・アレルの頻度は欧米人に比べ非常に低く, SNPs とマイクロサテライト多型間の連鎖不平衡パターンにも人種差が認められた. 同遺伝子多型の機能的役割については今後さらなる検討が必要であると考えられた.

### 〔結論〕

日本人においても TCF7L2 遺伝子と 2 型糖尿病との間に有意な関連が存在することを明らかにした.

## 論文審査の要旨

2型糖尿病は代表的な多因子疾患であり、遺伝因子をもつ者に過食、肥満、運動不足、ストレスなどの環境因子がさまざまな程度に関与し、発症するものと考えられている。2型糖尿病の疾患感受性遺伝子として、これまでいくつもの有力な候補遺伝子が同定されてきた。本研究は、欧米人において近年報告され注目されている *transcription factor 7 like 2* (TCF7L2) 遺伝子多型と2型糖尿病との関連を日本人において検討した case-control study である。対象は1,630名の日本人2型糖尿病患者と健常対照者1,064名で、TCF7L2 遺伝子の4つのSNPsについて比較した。その結果、解析したTCF7L2 遺伝子の4つのSNPsすべてにおいて2型糖尿病との有意な関連が認められた。本遺伝子多型の機能解析などについては今後の課題であるが、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子の一つを日本人においても確認した点で、価値のある研究である。

50

氏名(生年月日)	オシ 押	フナ 淵	ヒデ 英	ヒロ 弘
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	甲第472号			
学位授与の日付	平成21年3月27日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	<b>Aripiprazole and haloperidol suppress markedly dopamine release in the amygdala in response to conditioned fear stress, but show contrasting effects on basal dopamine release in methamphetamine-sensitized rats</b> (Aripiprazole と haloperidol はドパミンの基礎放出量を調節しながらメタンフェタミン過感受性ラット扁桃体の恐怖刺激によるドパミン過剰放出を抑制する)			
主論文公表誌	European Journal of Pharmacology に投稿中			
論文審査委員	(主査) 教授 石郷岡 純 (副査) 教授 川上 順子, 尾崎 眞			

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

統合失調症の情動障害はストレスと関連し、QOL低下の独立因子であるため主要な治療標的であるが、生物学的な機序は明らかでない。統合失調症のモデル動物であるメタンフェタミン過感受性ラットの扁桃体では、嫌悪刺激でドパミン(DA)が過剰放出されるため、統合失調症の情動障害でDAは主要な役割をもつと考えられる。抗精神病薬は情動障害を改善するがその機序は不明である。本研究では、統合失調症の情動障害とその治療機序の生物学的な理解を目的にドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニストである新規抗精神病薬である aripiprazole (APZ) と D<sub>2</sub>受容体完全アンタゴニストである haloperidol (HAL) の過感受性ラットの扁桃体 DA 過剰放出に対する薬理効果を検証した。

### 〔方法〕

6週齢の雄性SD系ラットを使用した。第1~10日、メタンフェタミンを2mg/kg/日・10日間皮下注射し過感受性を獲得させた。第11日、脳定位手術により左扁桃体に透析プローブを挿入した。第12~14日、電氣的フットショックにブザー音を条件付けした。第15日に、脳内微小透析と高速液体クロマトグラフィで経時的にDAを定量した。透析前に、薬物群にはAPZ 10mg/kgもしくはHAL 1mg/kgを腹腔内投与した。透析の途中で、ブザー音を提示し、その前後のDAの変化を比較した。また行動学的評価としてすみ行動時間を計測した。すべ