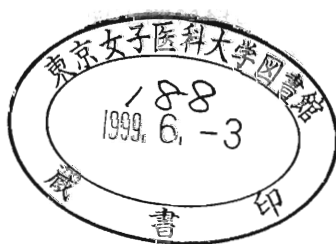


肥満 NIDDM における β_3 -アドレナリン受容体の
遺伝子変異と PC-1 の分析

(課題番号 : 08671188)

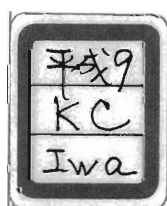
平成 8 年度～平成 9 年度科学研究費補助金 (基盤 C) 研究成果報告書



平成 10 年 3 月

研究代表者 岩本 安彦

(東京女子医科大学第三内科学教授)



は し が き

インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の病態の特徴はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性である。わが国のNIDDM患者はインスリン分泌不全が目立つ症例が大多数であること、非肥満例が多いことなども指摘されている。しかし、NIDDM患者のインスリン感受性を人工膵を用いて検討した我々の成績では、明らかにインスリン抵抗性が認められ、血糖コントロール改善後もインスリン感受性が正常化することは稀である。近年、脂肪細胞の $\beta 3$ アドレナリン受容体の構造が明らかになり、遺伝子変異(Trp 64Arg)が比較的高率に認められること、この変異と肥満や糖尿病発症年齢との関連が報告され、注目されている。

一方、インスリン抵抗性を示すNIDDM患者の皮膚線維芽細胞に見出された、インスリン受容体チロシンキナーゼに特異的な阻害作用を持つ膜糖蛋白PC-1が、糖尿病におけるインスリン抵抗性の1因子になりうる可能性が報告されたが、日本人NIDDM患者におけるPC-1活性を検討した成績は見られない。

本研究では、日本人NIDDM患者を対象に、まず第一に $\beta 3$ アドレナリン受容体のTrp 64Arg変異の頻度を非肥満、軽度肥満、肥満の3群で調べ、比較するとともに、変異の有無により、体脂肪比率、糖尿病発症年齢、糖尿病家族歴などを比較した。また、 $\beta 3$ アドレナリン受容体の変異と血中レプチンおよびインスリン抵抗性との関連が指摘されているPAI-1との関連についても検討した。さらに、糖尿病妊婦における妊娠中の体重増加と $\beta 3$ アドレナリン受容体の変異との関連も調べた。第二に、NIDDM患者の皮膚生検材料より線維芽細胞を培養し、PC-1活性をピロフォスファターゼ活性として測定し、健常対照と比較するとともに、インスリン感受性との相関を明らかにしようと試みた。

研究組織

研究代表者：岩本安彦（東京女子医科大学第三内科教授）
(研究協力者)：田坂仁正（東京女子医科大学第三内科教授）
岩崎直子（東京女子医科大学第三内科助手）
柳澤慶香（東京女子医科大学第三内科助手）
手納信一（東京女子医科大学第三内科助手）
菅野宙子（東京女子医科大学第三内科）

研究経費

平成8年度	1,200 千円
平成9年度	500 千円
計	1,700 千円

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) 熊倉 忍、菅野宙子、岩本安彦、大森安恵、Goldfine ID : PC-1 のインスリン受容体チロシンキナーゼ阻害作用とインスリンの細胞内情報伝達系におよぼす影響. 分子糖尿病学 7 : 57-60, 1996.
- 2) 手納信一、岩本安彦、高山真一郎、宮前至博、菅野宙子、佐藤明子、大森安恵、後藤 真、古市康宏 : Werner Syndrome における遺伝子変異の同定とチロシンキナーゼ阻害物質 PC-1 活性の測定. 日本臨床代謝学会記録 34 : 38, 1997.
- 3) 手納信一、岩本安彦、: 膜糖蛋白 PC-1 とインスリン抵抗性. 日本臨床 55(Suppl) : 812-816, 1997.
- 4) Tasaka Y, Yanagisawa K, Iwamoto Y : Human plasma leptin in obese subjects and diabetics. Endocrine J 44 : 671-676, 1997.
- 5) Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Yano N, Iwamoto Y : Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care 21 : 2144-2148, 1998.
- 6) 岩崎直子、古田浩人、尾形真規子、織田直久、矢野伸樹、渡部ちづる、佐藤明子、Graem I Bell、岩本安彦 : Maturity-onset diabetes of the young 1 (MODY) 家系における糖尿病の病態の検討. 分子糖尿病学 9 : 9-14, 1998.
- 7) Teno S, Iwamoto Y, Kanno H, Oga S, Kumakura S, Kanamuro R, Sata A, Goto M, Matsumoto T, Furuichi Y : An increased membrane glycoprotein PC-1 in a Werner's syndrome patient with rare compound heterozygous mutations : 東京女子医科大学雑誌 in press, 1999.
- 8) Yanagisawa K, Iwasaki N, Sanaka M, Minei S, Kanamuro R, Omori Y, Iwamoto Y : Polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene and weight gain in diabetes women. Diabetes Res Clin Pract in press, 1999.
- 9) Teno S, Kanno H, Oga S, Kumakura S; Kanamuro R, Iwamoto Y : Increased activity of membrane glycoprotein PC-1 in the fibroblast from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus : submitted for publication

(2) 学会発表

- 1) 岩本安彦：インスリン作用の異常と NIDDM-インスリン抵抗性の治療。
第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1996.5.
- 2) 菅野宙子、岩本安彦、鏑木康志、金室麗子、熊倉 忍、大森安恵：NIDDM における β_3 -アドレナリン受容体の遺伝子変異 (Trp64Arg) の頻度と臨床像の関連。第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1996.5.
- 3) 手納信一、岩本安彦、高山真一郎、宮前至博、菅野宙子、佐藤明子、大森安恵、後藤 真、古市泰宏：Werner Syndrome における遺伝子変異の同定とチロシンキナーゼ阻害物質 PC-1 活性の測定。第 34 回日本臨床代謝学会, 1997.4.
- 4) 岩本安彦：NIDDM におけるインスリン抵抗性の治療。
第 94 回日本内科学会総会サテライトシンポジウム, 1997.4
- 5) 横小路朝代、岩本安彦、金室麗子、菅野宙子、手納信一、田坂仁正、大森安恵：NIDDM 患者における β_3 -アドレナリン受容体遺伝子変異と血中レプチンおよび PAI-1 濃度の関連。第 40 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1997.5
- 6) 手納信一、岩本安彦、菅野宙子、熊倉 忍、横小路朝代、金室麗子、佐藤明子、大森安恵：NIDDM 患者の皮膚繊維芽細胞におけるインスリン受容体チロシンキナーゼ阻害物質 PC-1 活性。第 40 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1997.5
- 7) Teno S, Iwamoto Y, Kanno H, Kumakura S, Yokokouji A, Kanamuro R, Sato A, Omori Y : Increased activity of membrane glycoprotein PC-1 in Japanese NIDDM patients with insulin resistance. 16th International Diabetes Federation Congress, Helsinki, 1997.7.
- 8) Iwasaki N, Oga S, Iwamoto Y, Omori Y : Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in Japanese subjects with early- and late-onset NIDDM. A satellite symposium of the 16th International Diabetes Federation Congress, Genetics of Diabetes, Sweden, 1997.7.
- 9) 岩崎直子、尾形真規子、岩本安彦、織田直久、古田浩人、堀川幸男、矢野伸樹：HNF-1 α , 1 β および 4 α 遺伝子異常を有する糖尿病の臨床的特徴に関する検討。第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1998.5.
- 10) Iwasaki N, Ogata M, Iwamoto Y : Clinical characteristics of MODY in Japanese. 58th Annual Meeting of American Diabetes Association, Chicago, 1998.6.

研究成果

発表論文および発表予定論文

研究成果の概要

本研究では、日本人 NIDDM 患者を対象に、まず第一に β 3 アドレナリン受容体 (BAR) 遺伝子変異 (Trp 64Arg) と肥満度、発症年齢、レプチン、PAI-1 などとの相関を検討した。次に糖尿病妊婦の妊娠中の体重増加との関連もみた。第二に、インスリン抵抗性への関与が報告されている培養線維芽細胞の PC-1 活性とインスリン抵抗性の関連を調べた。

1. BAR 遺伝子変異と NIDDM 患者の肥満度などの関連：BAR 遺伝子変異のないもの (TT)、ヘテロ変異 (TA)、ホモ変異 (AA) の比率はそれぞれ 69、25、6%で、各群間で肥満度、既往最大肥満度、体脂肪比率、糖尿病発症年齢に差はなかった。
2. BAR 遺伝子変異とレプチン、PAI-1 の関連：血中レプチン値と BMI には男女共に正相関を認めしたが、BAR の変異の有無によるレプチン、PAI-1 の差はなかった。
3. 糖尿病妊婦の妊娠中の体重増加と BAR 遺伝子変異：NIDDM 妊婦で、妊娠中に BMI が5以上の増加を示したものの頻度は、BAR 遺伝子の TT、TA、AA でそれぞれ 12.2、19.2、28.6%と、ホモ変異群で体重増加の傾向が大きかった。
4. NIDDM 患者における培養皮膚線維芽細胞の PC-1 活性の上昇：種々の程度のインスリン抵抗性を示した NIDDM 患者の皮膚生検を行い、培養皮膚線維芽細胞の PC-1 活性を測定し、健常対照と比較した。NIDDM 患者 (n=17) の PC-1 活性は $85.2 \pm 33.1 \text{ nmol/mg/min}$ と健常対照 (46.2 ± 12.7) に比べ有意に上昇していた。またインスリン抵抗性の大きい群の方が、PC-1 活性が高かった。
5. Werner 症候群 (WS) における PC-1 活性：著しいインスリン抵抗性を示した WS の症例について、遺伝子変異を同定するとともに、PC-1 活性の上昇を認めた。