

## 論文の内容の要旨

論文題目 PPAR  $\gamma$  Pro12Ala 多型は 2 型糖尿病発症  
抵抗性因子として働く

指導教官 木村 哲教授

東京大学大学院医学系研究科  
平成 9 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻 氏名 原 一雄

転写因子で核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )の個体レベルでの生理的役割を明らかにするため発生工学的手法を用いた欠損マウスの作製とその表現型の解析、ヒト PPAR $\gamma$ 2 遺伝子 Pro12Ala 多型に関する患者対照研究を行った。PPAR $\gamma$  ホモ欠損マウスは胎盤の機能障害のため胎生致死であった。PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスは高脂肪食下における脂肪細胞の肥大化とそれに伴うインスリン抵抗性の出現から保護されていた。その分子的機序として、PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスは野生型に比べ脂肪細胞の径が小さく脂肪組織重量が軽いにも関わらずレプチンの発現や血中濃度が高値であることが少なくとも一部を説明していると考えられた。よって、PPAR $\gamma$  は高脂肪食による脂肪細胞肥大化やインスリン抵抗性の出現を媒介する儉約遺伝子であることが示唆された。ヒトにおける PPAR $\gamma$  の役割を解明するためヒト PPAR $\gamma$ 2 遺伝子をスクリーニングし、転写活性の低下した Pro12Ala 多型を同定した。肥満群では Ala 多型保持者は非保持者に比しインスリン感受性が高いこと、本多型が糖尿病群に比べ非糖尿病群で有意に高頻度に認められることから本多型は糖尿病抵抗性因子として働いていることが示唆された。以上の結果より PPAR $\gamma$  はヒトにおいてもマウスにおいても儉約遺伝子としての役割を担っていることが示された。

キーワード: 脂肪細胞肥大化、脂肪細胞分化、インスリン抵抗性、レプチン、儉約遺伝子

## 背景

転写因子で核内受容体である PPAR $\gamma$  は、脂肪細胞分化に必須であり、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体の細胞内標的である。PPAR $\gamma$  欠損マウスの表現型を解析したところ、PPAR $\gamma$  ホモ欠損マウスは胎盤の機能障害のため胎生致死であった。PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスは普通食下では成長や耐糖能など表現型に異常を認めなかった。ところが、高脂肪食下において検討を行ったところ、野生型では高脂肪食下では普通食下と比較して著明な体重増加を示したが、ヘテロ欠損マウスでは高脂肪食下での体重増加が著明に抑制された。また、高脂肪食負荷後では野生型に比べ PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスでのインスリンによる血糖後下作用が有意に高く、インスリン感受性が野生型に比して高いことが明らかとなった。従って、PPAR $\gamma$  は高脂肪食による脂肪細胞肥大化やインスリン抵抗性の出現を媒介する儉約遺伝子であることが示唆された。本研究ではヒトにおける PPAR $\gamma$  の役割を解明するためヒト PPAR $\gamma$ 2 遺伝子をスクリーニングし、転写活性能の低下した Pro12Ala 多型を同定した。PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスで高脂肪食によるインスリン抵抗性の出現が抑制されていたことから本多型保持者はインスリン抵抗性が軽度であることが推測された。そこで PPAR $\gamma$ 2 遺伝子の多型・変異とインスリン感受性に関連する諸指標や 2 型糖尿病との相関を検討した。

## 方法

対象者は糖尿病患者 415 人と 60 才以上にも関わらず非糖尿病でかつ糖尿病の家族歴を持たない 541 人である。informed consent をとった上で DNA を採取し、PPAR $\gamma$ 2 遺伝子 Pro12Ala 多型について PCR-RFLP 法により genotyping を行い、本多型の頻度、糖代謝に関係する臨床的諸指標との相関を検討した。インスリン抵抗性に関しては脂肪の蓄積によるインスリン感受性に対する影響を除外するため対照を BMI22 未満のやせ型、22 から 25 未満の正常型、25 以上の肥満型の 3 群に層別化して検討を行った。

## 結果

肥満者では Ala 多型保持者は非保持者に比べ空腹時 IRI とインスリン抵抗性の指標である HOMA 値 が有意に低く、インスリン感受性が高いことが示唆された(図 1)。また、本多型のアリル頻度は非糖尿病群で有意に高頻度であった(表 1)。また、本多型保持者は非保持者に比べ血中レプチン濃度が高い傾向を認めた。

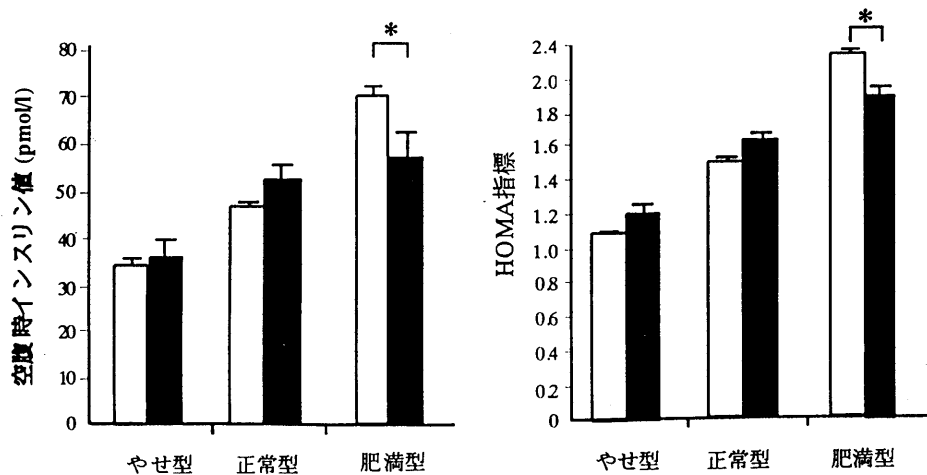


図 1. PPAR $\gamma$ Pro12Ala 多型とインスリン抵抗性

2型糖尿病患者と非糖尿病患者でのPPAR $\gamma$ 2遺伝子Pro12Ala 多型頻度

対象者	Pro/Pro	Pro/Ala + Ala/Ala	Ala12アレル頻度
2型糖尿病 (n=415)	400 (96.4%)	15 (3.6%)	0.018
非糖尿病 (n=541)	496 (91.7%)	45 (8.3%)	0.043

\*\*

表 1. PPAR $\gamma$ Pro12Ala 多型と 2 型糖尿病

### 考 察

PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスが高脂肪食下における体重増加やインスリン抵抗性の出現から一部解除されていたことから次の様な仮説を提唱している。前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化は PPAR $\gamma$ により促進されるが、チアゾリジン誘導体は PPAR $\gamma$ の活性を非生理的な程度まで上昇させ、成人の脂肪組織では通常活発に起こっていないと考えられる脂肪細胞の分化が起き小型脂肪細胞が増加するためインスリン抵抗性が改善する。PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスで高脂肪食での脂肪細胞肥大化やインスリン抵抗性の出現が抑制されていたことから、PPAR $\gamma$ は高脂肪食による脂肪細胞肥大化やインスリン抵抗性の惹起を媒介している儉約遺伝子(thrifty gene)と考えられる。また、PPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスではレプチンの発現や血中レプチン濃度が上昇しており、レプチン感受性には変化がないことより、個体レベルでのレプチン作用が亢進しているため摂食量の低下と直腸温の上昇を来し、その結果高脂肪食による脂肪細胞肥大化やインスリン抵抗性惹起が抑制されると考えられる。この結果から PPAR $\gamma$ の量や活性が低下しているとインスリン感受性が高く糖尿病になりにくいことが示唆される。そこでヒト PPAR $\gamma$ 2 遺伝子のスクリーニングを行いコドン 12 の Proline が Alanine に置換した多型を同定した。本置換によりチアゾリジンの PPAR $\gamma$ 転写

活性上昇作用が低下することが明らかとなっている。そこで PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスと同等の表現型を来すと考えられたが、肥満群で本多型保持者は非保持者に比べインスリン感受性が高いことが示された。また、本多型のアリル頻度は非糖尿病群で有意に高頻度でオッズ比は 0.41 であり、糖尿病抵抗性因子として働いている可能性が示唆された(表 1)。更に血中レプチン値が本多型保持者で高い傾向にあり、ヘテロ欠損マウスでの結果と合致していた。以上より PPAR $\gamma$  遺伝子はマウスにおいてもヒトにおいても儉約遺伝子であると考えられ、PPAR $\gamma$  の量や機能の部分的低下は高脂肪食などの環境因子の下で脂肪蓄積やインスリン抵抗性の出現、2 型糖尿病の発症に対して抵抗性因子として働いている可能性があると考えられた。