

(別紙 2)

審査の結果の要旨

氏名 原 一雄

本研究は脂肪細胞の分化に必須で、インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン誘導体の細胞内標的である PPAR γ 遺伝子の 2 型糖尿病の発症における役割を明らかにするため、ヒト PPAR γ 遺伝子多型を検索し、患者対照相関解析を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. ヒト PPAR γ 遺伝子の全 9 エクソンを Direct Sequence 法を用いて 1 塩基多型の検索を行い、脂肪細胞特異的なアイソフォームである PPAR γ 2 遺伝子の 12 番目のアミノ酸の Proline が Alanine に置換した Pro12Ala 多型を同定した。本置換によって PPAR γ の転写活性が低下することが他の研究グループによって報告されており、PPAR γ ヘテロ欠損マウスが高脂肪食による脂肪細胞の肥大化やインスリン抵抗性の惹起から保護されていることをあわせて考えると、Ala12 アリル保持者は非保持者に比してインスリン抵抗性が軽度であることが推測された。
2. 糖尿病患者 415 人、非糖尿病患者 541 人を対象に、本多型の頻度を RFLP 法を用いて検討したところ、本多型は 2 型糖尿病群に比べて非糖尿病群で頻度が有意に高く、Ala12 アリルが糖尿病抵抗性に働いていることが示唆された。
3. 更に BMI によって非糖尿病患者を 3 群に層別化した検討で、BMI が 25 以上の肥満群では、Ala12 アリル保持者は非保持者に比してインスリン抵抗性が軽度であることが明らかとなった。
4. これらの結果より転写活性を低下させると考えられる Ala12 アリルは、特に肥満者ではインスリン感受性の方向に働き、2 型糖尿病抵抗性因子として働くことが示唆された。翻って、Pro12 アリル保持者はインスリン抵抗性が高く、2 型糖尿病に感受性であることが示唆され、欧米人に比して本アリルの頻度が高いことから、日

本人が欧米型の生活習慣にさらされた場合、2型糖尿病を発症しやすい可能性が示唆された。

以上、本論文はPPAR γ 2 遺伝子多型を利用した相関解析によって、Ala12 アリルが糖尿病抵抗性因子であること、本遺伝子が日本人の2型糖尿病の発症機序に重要な役割を担っていることを明らかとした。本研究はこれまでほとんど明らかにされてこなかった、一般の2型糖尿病の原因遺伝子の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。