

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 原田 智 浩

本研究は、マルチプルリスクファクター（多因子重責）症候群発症に関与する遺伝子に着目し、遺伝子改変マウス解析およびヒト遺伝子多型解析を行うことによりその機序およびヒトの疾患への関与につき検討したものである。インスリン受容体基質（IRS）は、インスリン刺激を伝達する際に働く重要な基質であり、糖代謝・インスリン抵抗性に関与する遺伝子として注目されている。又 ABCA1 は脂質代謝異常と関与する遺伝子として近年着目され、本研究により下記の結果を得ている。

1. インスリン受容体基質（IRS）2 が欠損したマウスに糖負荷、インスリン負荷を行ったところ、持続的高血糖と高インスリン状態が判明した。また欠損マウスでは高コレステロール血症が認められた。このマウスはインスリン抵抗性を伴う糖尿病およびマルチプルリスクファクター症候群のモデル動物であることが判明した。
2. IRS2 欠損マウスの血圧を測定したところ高血圧が示された。NOS 阻害剤である L-NAME を投与すると、野生型マウスの血圧が有意に上昇し、欠損マウスのそれに近似したことから、血圧の上昇には血管内皮由来一酸化窒素（NO）の低下が関与することが示された。さらに大動脈ストリップを作製し、血管張力を測定したところ欠損マウスでは血管内皮依存性弛緩反応が

低下しており、血管内皮細胞障害の示唆された。血管系細胞では IRS は内皮依存性 NO 産生と関与し、その低下は高血圧と血管内皮機能障害を惹起し動脈硬化を促進させる可能性が示唆された。

3. Tie 2 遺伝子プロモータを利用し、IRS 遺伝子を血管内皮細胞選択的に発現誘導させたマウスを樹立した。今後このマウスと IRS 欠損マウスを交配させることで、血管内皮細胞特異的に IRS 遺伝子を回復し、血管におけるインスリン感受性を回復させる研究を行う。これによりインスリン抵抗性に基づく血管障害の機序や内皮細胞の糖尿病発症抑制に果たす役割を検討する。
4. 当院循環器内科に入院し冠動脈造影検査を施行した 410 人を対象とし、疾患・病態との関連研究を行った。マルチプルリスクファクター関連遺伝子として、糖尿病の発症に関与する遺伝子多型である IRS1、IRS2、PPAR $\gamma$ 2 多型、脂質代謝関連遺伝子多型である ABCA1 多型の疾患感受性を検討した。IRS 1/2 多型(イントロン C/T 変異)では、肥満や糖尿病発症との間に有意な相関関係は認められなかった。又 PPAR $\gamma$ 2 多型 (P/A12,P/Q115) では、検討した母集団において極めて低いアレル頻度であり、疾患感受性を検討できなかった。
5. ABCA1 遺伝子多型 (I/M823,R/K219) の HDL-C 濃度への影響を検討したところ、I/M823 多型は HDL-C 濃度上昇と有意な相関関係が示された。これは多変量分析においても独立性が示された。しかし R/K219 多型は HDL-C 濃度との間に有意な相関関係は示されなかった。

以上、本論文ではマルチプルリスクファクター症候群発症に関与する遺伝子に着目し、遺伝子改変マウス解析では IRS 2 の異常がインスリン抵抗性のみならず、高血圧や血管内皮機能異常発症とも関連すること、患者対照群比較検討では、ABCA 1 多型 (I/M823) が HDL-C 濃度と相関することを示している。さらにこの結果を背景として、Tie 2 遺伝子プロモータを利用した新しいモデル動物の開発を行った。これはマルチプルリスクファクター症候群発症に基づく血管障害の機序や内皮細胞の果たす役割を検討する上で、今後の応用が期待できるものである。したがって本研究は、臨床的価値の高い論文であり、学位の授与に値するものと考えられる。