

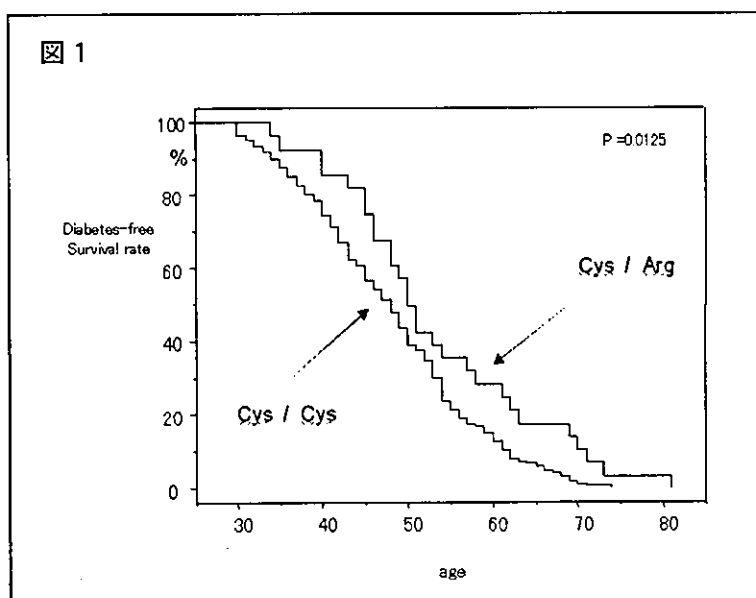
防御的に関与していることが報告され、本多型と加齢に伴う疾患との関連が注目されている。2型糖尿病は加齢疾患の代表的なものであり WRN 遺伝子の異常はその発症に影響する可能性がある。そこで、我々は2型糖尿病における WRN1367Cys/Arg 多型の関連について検討した。

日本人2型糖尿病患者(DM)272名、耐糖能正常者(NGT)171名を対象とした。DMは東北大学病院糖尿病代謝科へ通院している患者であり、その診断はWHOの診断基準に従って行われた。NGTは50歳以上で75gブドウ糖負荷試験が正常型、あるいは、65歳以上でHbA1cが5.6%未満のいずれかを満たすことにより判定した。WRN1367Cys/Arg多型の識別はアレル特異的なTaqManプローブを用いPRISM7700によるPCR法により行った。DM、Cont両群で多型の頻度を検討した。DM群内でWRN1367多型により糖尿病の表現型の違いがあるかどうかを検討した。また、DM群で多型が糖尿病を発症するまでの期間に影響を及ぼす可能性に関して Kaplan-Meier 法により検討した。NGTを対象にブドウ糖負荷試験の血糖、インスリン反応を比較した。インスリン抵抗性をHOMA-R値にて検討、比較した。

DM群では272人中244人(89.7%)がCys/Cysを、28人(10.3%)がCys/Argの遺伝子型を示した。Arg/Arg遺伝子型のものはい

なかった。DM群の中での比較では、本調査時の年齢がCys/Arg群でCys/Cys群に比べて有意に高く(69.1±10.1歳 vs 63.9±11.1歳,  $p < 0.021$ )、発症年齢がCys/Arg群でCys/Cys群に比して有意に高かった(53.3±11.8歳 vs 48.0±10.2歳,  $p < 0.011$ )。HbA1c、糖尿病の治療法、合併症の程度などには違いは認めなかった。Kaplan-Meier法により糖尿病発症までの期間を比較したところ、図1に示すようにCys/Arg群のDiabetes-free survival curveはCys/Cys群に比して右方へシフトしており、Cys/Arg群はCys/Cys群に比べてより高齢になってから糖尿病を発症していることが示された( $p = 0.0125$ )。

Cont群171人における遺伝子多型の頻度はCys/Cys型が150人(87.7%)、Cys/Arg群が20人(11.7%)、Arg/Arg群が1人(0.6%)であった。DM群とCont群においてWRN1367Cys/Arg多型の頻度の違いはみられなかった。Cont群の内85人で経口ブドウ糖負荷試験を行い1367Argアレルを有する群と有さない群の間で血糖値と血漿インスリン濃度の反応を比較したが、空腹時血糖値、負荷2時間後血糖値、空腹時血漿インスリン濃度、負荷2時間後インスリン値に違いは認められなかった。また、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-R値にも多型による違いは認められなかった。



(倫理面への配慮)

本研究の中のヒト遺伝子解析研究は、3 省庁合同指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して計画、実施され、東北大学医学部倫理委員会で承認されている(承認番号 2003-265)。すなわち、人権擁護に十分な配慮がなされており、DNA 検体はインフォームドコンセントのもとに取得され、非連結匿名化されている。

#### D. E. 結論・考察

1) 2型糖尿病, インスリン抵抗性の発症機序における Urotensin II の関与が明らかになり, 血管性因子の異常による2型糖尿病発症という新たな病態が明らかになった。

2) TAS1R2 は味覚細胞に特異的に発現しており, 317A 多型は cephalic phase insulin secretion の反応性に影響して, 初期インスリン分泌の低反応に関与し, 2型糖尿病発症に関わる機序が想定される。

3) WRN1367 Arg アレルは日本人において心筋梗塞に対する防御的な関連が報告されているが, この 1367 Cys/Arg 多型が2型糖尿病発症にも関与していることが初めて明らかとなった。1367Arg アレルの存在が糖尿病の発症に対して防御的に作用している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

[1] Inukai K, Shewan AM, Pascoe WS, Katayama S, James DE, Oka Y. Carboxy terminus of glucose transporter GLUT3 contains an apical membrane targeting domain. *Mol Endocrinol* 18:339-349, 2004

[2] Anno T, Uehara S, Katagiri H, Ohta Y,

Ueda K, Mizuguchi H, Moriyama Y, Oka Y, Tanizawa Y. Overexpression of constitutively activated glutamate dehydrogenase induces insulin secretion through enhanced glutamate oxidation. *Am J Physiol*. 286: E280-E285, 2004

[3] Takahashi K, Satoh J, Kojima Y, Negoro K, Hirai M, Hinokio Y, Kinouchi Y, Suzuki S, Matsuura N, Shimosegawa T, Oka Y. Promoter polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) confers susceptibility to autoimmune type 1 diabetes mellitus in Japanese. *Tissue Antigens* 63: 231-236, 2004

[4] Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Yamada T, Inoue H, Soga H, Katagiri H, Tanizawa Y, Oka Y. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet*. 13:1159-1170, 2004

[5] Suzuki S, Zong Wenyi, Hirai M, Hinokio Y, Suzuki C, Yamada T, Yoshizumi S, Suzuki M, Tanizawa Y, Matsunami A, Oka Y. Genetic variations at urotensin II and urotensin II receptor genes and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese. *Peptides* 25: 1803-1808, 2004

[6] Yamaguchi S, Ishihara H, Tamura A, Yamada T, Takahashi R, Takei D, Katagiri H, and Oka Y. Endoplasmic reticulum stress and N-glycosylation modulate expression of WFS1 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 325: 250-256, 2004

[7] Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao Junhong, Ishihara H, Shimosegawa T,

Sakoda H, Asano T, and Oka Y. Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes* 54: 322-332, 2005

[8] Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Sasano H, Mizuguchi H, Asano T and Oka Y. Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver. *Biochem Biophys Res Commun* 326:402-9, 2005

[9] Hirai M, Suzuki S, Hinokio Y, Yamada T, Yoshizumi S, Suzuki C, Satoh J, Oka Y. WRN Gene 1367 Arg Allele Protects Against Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* in press

## 2. 学会発表

第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会,  
2004 年 5 月 13-15 日, 東京

[1] 石原寿光, 田村明, 高橋累, 山田高弘,  
山口賢, 武井大祐, 岡芳知

糖尿病をきたすウオルフラム症候群原因遺  
伝子産物 WFS1 蛋白の機能

[2] 長谷川豊, 片桐秀樹, 荻原健英, 石垣  
泰, 山田哲也, 今井淳太, 宇野健司, 高俊  
弘, 檜尾好徳, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知

骨髄細胞による部分膵切除後の  $\beta$  細胞再  
生の可能性

[3] 石垣泰, 片桐秀樹, 山田哲也, 高俊弘,  
長谷川豊, 宇野健司, 今井淳太, 檜尾好徳,  
荻原健英, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知

肝への UCP1 遺伝子導入による肥満・糖尿  
病治療の試み

[4] 山田哲也, 片桐秀樹, 石垣泰, 荻原健  
英, 今井淳太, 宇野健司, 長谷川豊, 高俊  
弘, 檜尾好徳, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知  
内臓脂肪をターゲットにした UCP1 遺伝子導  
入による肥満 2 型糖尿病治療の試み

[5] 宇野健司, 片桐秀樹, 山田哲也, 荻原  
健英, 石垣泰, 今井淳太, 長谷川豊, 高俊  
弘, 檜尾好徳, 鈴木進, 佐藤譲, 岡芳知  
肝への PPAR $\gamma$  遺伝子導入による耐糖能改  
善とその機構

[6] 高橋和眞, 佐藤譲, 吉田あゆ美, 平井完  
史, 石原寿光, 檜尾好徳, 鈴木進, 片桐秀  
樹, 岡芳知

NOD マウス骨髄由来樹状細胞の  
interleukin 6 低産生性とその意義

[7] 田村明, 石原寿光, 高橋累, 山口賢, 山  
田高弘, 武井大祐, 檜尾好徳, 鈴木進, 荻  
原健英, 片桐秀樹, 佐藤譲, 岡芳知

WFS1 欠損マウスの解析: 系統差とアポトー  
シスの亢進

[8] 檜尾好徳, 鈴木進, 平井完史, 鈴木千  
登世, 善積信介, 山田高弘, 石原寿光, 高  
橋和眞, 佐藤譲, 荻原健英, 片桐秀樹,  
佐々木明德, 秦敬子, 宮城妙子, 岡芳知

ガングリオシド糖鎖異常とインスリン抵抗性

[9] 平井完史, 鈴木進, 檜尾好徳, 山田高  
弘, 善積信介, 石原寿光, 高橋和眞, 鈴木  
千登世, 荻原健英, 片桐秀樹, 佐藤譲, 岡  
芳知

2 型糖尿病における甘み受容体遺伝子  
TAS1R2 遺伝子多型の関連

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)  
分担研究報告書

高血圧発症遺伝子に関する研究

分担研究者 荻原俊男 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座・教授

**研究要旨**

本研究では、候補遺伝子アプローチによる高血圧感受性遺伝子解析を行い、高血圧罹患との関連のみならず、インスリン抵抗性や利尿薬反応性との関連も検討した。その結果、低アディポネクチン血症が高血圧発症リスクとしても重要であり、I164T 多型の変異型保有者で高率に高血圧を発症することや、サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子(TSC)多型が女性のみにおいて高血圧感受性を高め、利尿薬反応性も異なることなどを新たに同定した。高血圧の発症、進展への影響はコホート研究での検証が重要であり、今後、大迫研究を中心に経時的な遺伝子多型の影響の検証が待たれる。

**研究協力者**

勝谷 友宏

大阪大学大学院医学系研究科  
加齢医学講座・講師

(AT1/A1166C)、アディポネクチン遺伝子の Ile164Thr 多型(ACDC/I164T)、肝細胞増殖因子遺伝子(HGF)のイントロン 13 の C/A 多型、サイアザイド感受性 NaCl 共輸送体遺伝子(TSC) の Arg904Gln (G2736A) 多型(TSC/G2736A) の 4 つを検討した。遺伝子型は TaqMan PCR 法を用いて決定し、統計学的解析は JMP4.0(SAS Inc.)を用いて行った。

(倫理面への配慮)3省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に基づき研究計画を大阪大学および東北大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した

**A. 研究目的**

超高齢化社会において、重篤な循環器疾患の発症は、高齢者 QOL(quality of life)の著しい低下と社会負担増を招く。循環器疾患発症予防のためには、個人の体質にあった個別の施策を勘案することが厚生労働行政において重要と考える。本研究では大迫研究での高血圧感受性遺伝子解析を通じて、遺伝子多型解析の有効な活用法を検討した。

**B. 研究方法**

本研究は東北大学大学院臨床薬学との共同研究によって実施された。対象者として遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大迫研究参加者ならびに大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。高血圧感受性遺伝子として、アンジオテンシン II-1 型受容体遺伝子の A1166C 多型

**C. 研究結果**

以前に一部の大迫研究参加者においてラクナ梗塞や心肥大との関連が示された AT1/A1166C 多型の意義を大迫研究において検討した結果、高血圧感受性との関連は認められなかった(Hypertens Res 2004)。一方、阪大研究において、メタボリック症候群の主要な関連因子の一つであるアディポネクチンの意義を検討した結果、血中アディポネクチン濃度

の低下は高血圧(Hypertension 2004)や虚血性心疾患リスク(J Am Coll Cardiol 2004)を高めるだけでなく、インスリン抵抗性のない正常血圧の状態でも血圧とアディポネクチン濃度は負の相関を示すことが明らかになった。特に血中濃度が 1/3 に低下する ACDC/I164T 多型保有者では、90%以上の高血圧発症を認めた(表1)(Hypertension 2004)。一方、TSC/G2736A 多型は、A2736 アレル保有者において高血圧罹患リスクを 1.8 倍(95%CI: 1.1-3.0)高め、オッズ比は女性で 2.2 倍(1.1-4.9)、若年発症の女性では 3.3 倍

(1.4-8.0)にも達した(J Hypertens 2004)(表2)。A2736 アレル保有者では、食塩感受性が強く、利尿薬反応性に優れる傾向が認められており、末梢血トランスクリプトーム解析による機能解析を進めている。また、HGF/A アレル保有者でもオッズ比が 1.7(1.0-2.9)と有意に高値であり(Hypertens Res 2004)(表3)、特に非肥満者・女性において、オッズ比が 2.79(1.23-7.25), 2.63(1.32-5.50)と有意に高値であった。

表1 アディポネクチン遺伝子多型と高血圧リスク

Polymorphisms		高血圧	正常血圧	$\chi^2$	P値
I164T, n	TT	433	311	6.815	0.009
	TC	13	1		
	GG	225	165		
G276T, n	GT	180	124	0.950	0.622
	TT	41	23		

表2 サイアザイド感受性NaCl共輸送体遺伝子 G2736A多型の高血圧リスク(50歳以下, 女性)

	Gアレル	Aアレル	P値	オッズ比(95%CI)	GG	GA+AA	P値	オッズ比(95%CI)
高血圧	131	15	<0.01	2.9 (1.4-6.1)	59	14	<0.01	3.3 (1.4-8.0)
(%)	(89.8)	(10.2)			(80.8)	(19.2)		
正常血圧	352	14			169	14		
(%)	(96.2)	(3.8)			(92.3)	(7.7)		

Body mass index (BMI) 中性脂肪を補正。CI;信頼区間

表3 肝細胞増殖遺伝子C/A多型と高血圧リスク

	高血圧(%)		オッズ比 (95%CI)	P
	CC	CA, AA		
男性(n=323)	42.4	39.0	1.42* (0.73-2.86)	0.63
女性(n=331)	46.0	29.1	2.63* (1.32-5.50)	0.019
非肥満者(n=335)	31.2	14.6	2.79** (1.23-7.25)	0.013
肥満者(n=319)	54.3	46.7	0.84** (0.53-1.35)	0.25

\* Body mass index (BMI)と年齢を補正。 \*\* 性・年齢を補正。 CI, 信頼区間

## D. 考察

メタボリック症候群の鍵を握るアディポネクチンの濃度低下が、高血圧持続の結果というよりも、遺伝子多型などに起因して高血圧の発症自体に関与する可能性が示唆された。TSC 機能低下は遺伝性低血圧症である Gitelman 症候群の原因となるが、今回の検討では、機能獲得型多型が高血圧罹患リスクを高めることが示された。これらの結果は、高血圧感受性を若年者で解析することにより、体質に応じた生活習慣変容や降圧薬の選択を考えるテーラーメイド医療の重要性をあらためて考えさせるものと言える。

## E. 結論

疾患感受性遺伝子多型を活用し、個人の体質に応じた予防的介入の可能性が示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[1] Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto K, Matsuo A, Rakugi H, Tsuji I, Imai Y, Ogihara T. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertens Res.* 27: 551-556, 2004

[2] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 43: 1318-1323, 2004

[3] Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda

N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 43: 1195-1200, 2004

[4] Matsuo A, Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Iwashima Y, Yamamoto K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women. *J Hypertens.* 22: 2123-2127, 2004

[5] Motone M, Katsuya T, Ishikawa K, Iwashima Y, Sugimoto K, Yamamoto K, Fu Y, Matsuo A, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Association between hepatocyte growth factor gene polymorphism and essential hypertension. *Hypertens Res.* 27: 247-251, 2004

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)  
分担研究報告書

インスリン抵抗性・炎症関連遺伝子に関する研究

分担研究者 檜垣實男 愛媛大学医学部内科学第二講座・教授

**研究要旨**

心筋症患者を対象として、インスリン抵抗性の有無を検討し、本症が全身のインスリン抵抗性症候群の一つであることを明らかにした。さらに心筋症患者を対象として炎症関連遺伝子多型と疾患感受性との関連について検討し、拡張型心筋症では Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)の遺伝子多型が、肥大型心筋症では内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の遺伝子多型が疾患感受性に関与していることを明らかにした。

**研究協力者**

大蔵隆文

愛媛大学医学部

内科学第二講座・講師

**A. 研究目的**

本研究の目的は、遺伝子多型マーカーを用いたジーンスクリーニングによって高血圧・循環器疾患の発症、増悪、あるいは罹患抵抗性などに関与する遺伝子、さらに各種治療におけるリスポンダー・ノンリスポンダーを決定する遺伝子を特定することである。本年度は特に拡張型心筋症および肥大型心筋症患者を対象として、各々の疾患感受性に関与する因子の検討を行った。

**B. 研究方法**

愛媛大学医学部第二内科に受診中の高血圧、肥大型心筋症(HCM)、拡張型心筋症患者(DCM)およびしまなみ健康増進プログラムに参加している健常者で、遺伝子解析に関するインフォームドコンセントを得た方を対象とした。本態性高血圧(HT)患者 35 例、HCM 患者 150 例、DCM 患者 73 人、健常者 349 例である。インスリン抵抗性に関しては空腹時血糖値(FPG)および空腹時インスリン値(FIRI)を

測定し、HOMR-IR (FPGx FIRI/405)を測定し、HOMA-IR が 1.0 以上をインスリン抵抗性ありとした。HCM、DCM、左室空腔内の圧格差の診断は心エコーおよびドップラー検査で行った。また、冠動脈攣縮の有無は、心臓カテーテル検査時にアセチルコリン誘発試験で判定した。

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)の遺伝子多型(-2518G/A)は、MCP-1 特異的プライマーを作成し、PCR-RFLP 法により検出した。また内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の遺伝子多型(298G/A)は TaqMan PCR 法を用いて決定した。

(ヒト由来試料を用いた遺伝子解析研究と疫学研究に対する倫理面の配慮)

ヒトの遺伝子解析については、ヒト由来試料等の提供者、その家族・血縁者その他関係者に人権および利益の保護の取り扱いについては十分配慮を行うことと、検体の保存と将来にわたって検体を使用することを盛り込んだ研究計画書を愛媛大学倫理委員会で承諾を得た上で、文書による同意を得た方の身から DNA 検体を頂き実施した。また個人情報には匿名化している。また、共同研究機関である東北大学医学系研究科も倫理委員会の承認済みである。また、ヒトゲノム・遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

(平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)を遵守した。

## C. 研究結果

### 1. HCM 患者とインスリン抵抗性

HCM 患者 (n=35) の HOMA-IR は、HT 患者 (n=35) および健常者 (n=15) のそれと比較して有意に高値であった (それぞれ  $2.90 \pm 1.22$ 、 $1.69 \pm 0.77$ 、および  $0.91 \pm 0.24$ )。また HT 患者の HOMA-IR は健常者よりも有意に高値であった。多変量解析の結果から、HCM 患者にお

いてインスリン抵抗性規定する独立した因子は左室内圧格差、左室中隔厚および body mass index であった。また、観察期間中 HOMA-IR が高値であった 4 人に突然死を認めた。

### 2. HCM 患者における管壁縮と eNOS 多型

115 人の HCM 患者において冠動脈管壁縮を認めた 12 人 (CVS(+)群:8%)と認めなかった 138 人 (CVS(-)群:92%)で eNOS 遺伝子多型 (298G/A) の頻度を比較した結果を表 1 に示す。

表 1 冠動脈管壁縮と eNOS 遺伝子多型

eNOS 遺伝子 (298G/A)	HCM (n=150)	HCM + CSA(-) (n=138)	HCM+CSA(+) (n=12)	P 値 CSA(-) vs CSA(+)
<b>ジェノタイプ (%)</b>				
Asp/Asp	3 (2%)	2 (2%)	1 (8%)	
Asp/Glu	23 (15%)	17 (12%)	6 (50%)	
Glu/Glu	124 (83%)	119 (86%)	5 (42%)	0.0004*
<b>アレル (%)</b>				
Asp allele	29 (10%)	21 (8%)	8 (33%)	
Glu allele	271 (90%)	255 (92%)	16 (67%)	<0.0001*

冠動脈管壁縮が認められた HCM 患者では、298A アレルの頻度が 8%、298G アレルの頻度が 92%であったのに対して、冠動脈管壁縮を認めなかった HCM 患者でのそれぞれの頻度は 33%と 67%であり、冠動脈管壁縮を合併した HCM 患者では 298A アレルが高頻度に認められた。



### 3. DCM 患者における MCP-1 遺伝子多型

73 人の DCM 患者と 349 人の健常者で MCP-1 遺伝子多型 (-2518G/A) を比較した。表 2 で示すように、DCM 患者では G アレルの頻度は 75%であったのに対して、健常者では

64%であり、DCM 患者では健常者と比較して G アレルの頻度が高く認められた。

表2 DCM 患者と MCP-1 遺伝子多型

MCP-1 遺伝子 (-2518 G/A)	DCM (n=73)	健常者 (n=349)	P 値
<b>ジェノタイプ (%)</b>			
A/A	2 (3)	52 (15)	0.016
A/G	33 (45)	149 (43)	
G/G	38 (52)	148 (42)	
<b>アレル (%)</b>			
A allele	37 (25)	253 (36)	0.012
G allele	109 (75)	445 (64)	

### D. 考察

本態性高血圧を含めた循環器疾患の発症、進展、薬剤感受性は直接生命予後に関わる重要な問題であり、これらを遺伝子多型情報を基にして予防的介入が可能となることが期待される。

本年度の研究で、HCM 患者では、強いインスリン抵抗性が認められ、そのコントロールが生命予後に関連することを明らかにした。また、HCM 患者では、症状として胸痛を認めることが多く、HCM に伴う症状か、狭心症に伴う症状かを鑑別することは重要である。HCM 患者では、基本的にニトロ製剤は禁忌である。また HCM 患者に汎用されているβ遮断薬は、冠動脈攣縮性狭心症では使用しにくい。本研究で HCM 患者で eNOS 遺伝子 298A アレル保有者は冠動脈攣縮を合併しやすいことを明らか

かにした。

DCM 患者では、心筋障害を基本として、左室機能の低下、心不全をきたす疾患である。最近この心筋障害に MCP-1 が関与することが報告されている。また、MCP-1 遺伝子多型 (-2518G/A) は血中 MCP-1 濃度とも関連することが報告されている。本研究で MCP-1 遺伝子多型 (-2518G/A) が DCM の発症感受性遺伝子の一つであることを明らかにした。

### E. 結論

HCM の発症・進展・予後に生活習慣が関与していた。また HCM および DCM の発症に炎症関連遺伝子が関与していた。今後炎症関連遺伝子と、高血圧、循環器疾患の発症、進展の関与を明らかにすることが重要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[1] Murakami K, Higaki J, et al. Insulin resistance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation J* 68: 650-655, 2004.

[2] Okura T, Higaki J, et al. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 17:240-244, 2004

### 2. 学会発表

[1] Ogimoto A, Higaki J, et al. Effect of the G-protein beta-3 subunit (GNB3) gene variant on cardiovascular event in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Society of Cardiology* 2004, August 28-September 1, 2004, Munich Germany. [*European Heart Journal* 25: S356, 2004.

[2] 檜垣實男. 腎障害を合併した高血圧患者に対するテーラーメイド治療. 第 52 回日本心臓病学会学術集会 (2004 年 9 月 13 日-15 日、京都)

[3] Ogimoto A, Higaki J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (Glu298Asp) in patients with coexistent hypertrophic cardiomyopathy and coronary vasospasm. 第 68 回日本循環器学会総会 (2004 年 3 月 27 日-29 日、東京)

[4] Shigematsu Y, Higaki J, et al. Genetic predisposition to hypertension versus insulin resistance as risk factor for hypertensive left ventricular hypertrophy. 第 68 回日本循環器学会総会 (2004 年 3 月 27 日-29 日、東京)

[5] 大木元明義, 檜垣實男他. 拡張型心筋

症の心血管イベント発症に対する各種修飾遺伝子多型の影響. 第 101 回日本内科学会総会 (2004 年 4 月 8 日-10 日、東京)

[6] 檜垣實男. 高血圧の成因と最新の治療. 第 30 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 (2004 年 6 月 6 日、徳島)

## H. 知的財産権の出願。登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

Urotensin II の一塩基多型に関する研究

分担研究者 戸恒和人 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野・助教授

**研究要旨**

Urotensin II(UT2)は血管収縮作用を持つペプチドであり、心不全・腎不全・糖尿病での血中濃度の上昇が報告されている。また、UT2 遺伝子の一塩基多型(SNP)は日本人の2型糖尿病と関連すると報告されている。しかし、UT2 遺伝子の SNP と高血圧との関連は未だ報告はない。今回我々は、UT2 の SNP と高血圧表現型との関連を検討した。岩手県大迫町における一般住民コホートで血圧測定及び遺伝子解析プロジェクトに対しインフォームドコンセントの得られた住民 276 名を対象とした。降圧薬服用の有無、24 時間自由行動下血圧で正常血圧群と高血圧群に分け、PCR-RFLP 法を用いて 5 つの SNP につき Genotyping を行った。随時血圧、24 時間自由行動下血圧、家庭血圧について SNP との関連を検討した。日本人における UT2 遺伝子の各 SNP の頻度が決定された。rs228648 変異において、夜の家庭拡張期血圧が mutant homo で高値を示した( $p < 0.02$ )。また、正常者と高血圧者との2群での本 genotype の出現頻度を検討し、高血圧群で mutant homo の割合が高い傾向を認めた( $p = 0.27$ )。UT2 遺伝子多型が血圧値と関連する可能性が示唆された。

**研究協力者**

廣瀬 卓男

東北大学大学院薬学研究科  
臨床薬学分野・大学院生

**A. 研究目的**

Urotensin II は、1967 年に Bern らによりハゼ *Gillichthys mirabilis* の尾部下垂体 urophysis から単離された環状ペプチドである。このペプチドは当初無脊椎動物の腹足類から軟骨魚や硬骨魚のみに存在していると考えられていたが、コイ Urotensin II cDNA がクローニングされた事により、ヒトを含めた様々な脊椎動物においてクローニングされることとなった (Ames RS, et al. Nature, 1999)。

Urotensin II は強力な血管収縮作用を持つ。その作用は Endothelin-1 の 1/10 の濃度で同程度の収縮作用を示し、現在同定されている血管収縮性物質中で最も強力な生理活性物

質と言える。他方、このペプチドはラット小血管やヒト抵抗血管において、内皮由来過分極因子や一酸化窒素を介した血管拡張作用を示す。また、心臓における陽性変力作用、血管平滑筋増殖刺激作用、ラット灌流脾臓でのインスリン放出抑制等も報告されている。更に、ヒトの血液における Urotensin II 濃度は、慢性心不全患者や透析患者 (Totsune K, Takahashi K, et al. Lancet, 2001), 糖尿病患者 (Totsune K, Takahashi K, et al. Clin Sci, 2003) で上昇することが報告されている。

Urotensin II は G-protein coupled receptor 14 (GPR14) と結合し作用を発揮する (Ames RS, et al. Nature, 1999)。Urotensin II と GPR14 の mRNA は、多種の腫瘍細胞 (Takahashi K, Totsune K, et al. Peptides, 2001. Takahashi K, Totsune K, Murakami O. Clin Exp Nephrol, 2001. Takahashi K, Totsune K, et al. Peptides, 2003) や心臓、腎臓、血管組

織を含む多くの末梢器官において発現している (Ames RS, et al. *Nature*, 1999. Totsune K, Takahashi K, et al. *Lancet*, 2001) 従って、Urotensin II は循環器系疾患において重要な役割を担っている可能性が強く示唆される。

Urotensin II 遺伝子は 1p36-p32 領域に位置し、この領域は罹患同胞対法により、日本人における 2 型糖尿病との関連の可能性が高いと報告されている。実際、Urotensin II 遺伝子上の一塩基多型 (SNP) が、2 型糖尿病と関連しているという報告がなされている (Wenyi Z, Suzuki S, et al. *Diabetologia*, 2003)。しかし、Urotensin II 遺伝子の多型の解析はまだまだ不十分であり、その頻度が不明な SNP も多数存在している。また、Urotensin II 遺伝子の多型と高血圧との関連は未だ報告はない。今回、日本人の Urotensin II 遺伝子上の SNP 発現を解析し、また高血圧表現型との関連を検討した。

## B. 研究方法

岩手県大迫町における一般住民コホート (Imai Y, K. et al. *Hypertension*, 1993) で血圧測定及び遺伝子解析に対し、インフォームドコンセントの得られた住民 276 人を対象とした。全ての対象者に対し十分な説明を行った上でそれぞれの対象者からインフォームドコンセントを取得した。また、本研究は、東北大学医学部倫理委員会、及び岩手県大迫町保健課により承認されたプロトコルに基づき行われた。

対象者群の臨床的特徴は、平均年齢

62.2±9.5 歳、男性比率 40.2%、BMI 24.2±3.2 kg/m<sup>2</sup>、喫煙既往歴 29.0%、飲酒既往歴 44.2%、降圧薬服用者 37.0%、心血管既往歴 13.8%、外来時血圧は収縮期血圧 132.3±14.7 mmHg、拡張期血圧 74.6±9.2 mmHg、24 時間血圧測定 (ABPM) 収縮期血圧 124.4±12.4 mmHg、拡張期血圧 72.0±7.2 mmHg であった。

DNA サンプルは、対象者の白血球から抽出・精製した。Genotype の決定には PCR-RFLP 法を用いた。本研究で頻度解析を行った SNP は、Urotensin II 遺伝子の promoter 領域に存在する SNP、rs7522337、rs7545295、rs228647 と Exon に存在する SNP、rs228648、rs2890565 である (Figure 1)。

また、対象者を正常者群と高血圧者群の 2 群に分け、血圧との関係を検討した。降圧薬服用中または 24 時間 ABPM 135/85 mmHg 以上をもって高血圧者群とした。

統計学的解析には、SAS software version 8.1 (SAS Institute Inc, Cary, USA)、R version 1.8.1 (Free Software Foundation, Inc. Boston, MA, USA) を使用した。値は、mean ± SD で示した。また、P < 0.05 を統計学的に有意とした。

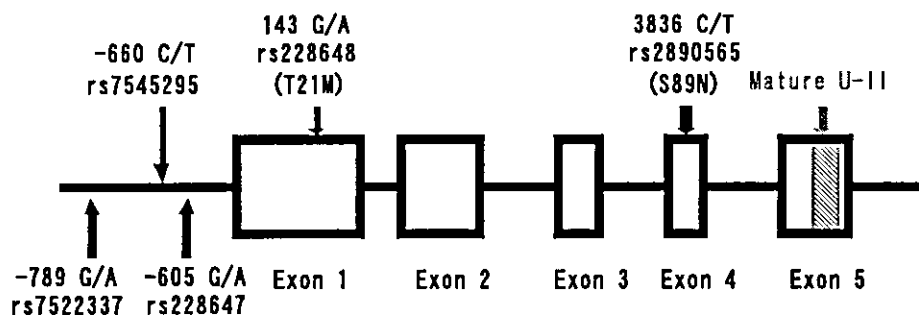


Figure 1. Genomic structure and genotyped SNPs in the urotensin II gene. SNPs located at the promoter region and the exon in urotensin II were selected from dbSNP database.

### C. 研究結果

Figure 2 に、PCR-RFLP 法による各 SNP のバンドを示す。promoter 領域の SNP、-660 C/T rs7545295 については本研究で解析を行った対象では T-allele が確認されなかったため、PCR産物と wild homo と判別できる断片を示している。また、3836 C/T rs2890565 では、Betaine を使用し PCR 条件を厳しくしたため、PCR で増幅されなかったサンプルが 7 個存在した。

-789 G/A rs7522337 において、遺伝子型頻度 (genotype frequency) は GG が 244/276 (88.4%)、GA が 31/276 (11.2%)、AA が 1/276 (0.4%) であった。対立遺伝子頻度 (allele frequency) は G-allele が 519/552 (94.0%)、A-allele が 33/552 (6.0%) であった。-660 C/T rs7545295 において、genotype frequency は CC が 276/276 (100%) で多型が確認されなかった。-605 G/A rs228647 において、genotype frequency は GG が 87/276 (31.5%)、GA が 118/276 (42.8%)、AA が 71/276 (25.7%) であった。allele frequency は G-allele が 292/552 (52.9%)、A-allele が 260/552 (47.1%) であった。143 G/A rs228648 において、genotype frequency は GG が 92/276 (33.3%)、GA が 121/276 (43.8%)、AA が 63/276 (22.8%) であった。allele frequency は G-allele が 305/552 (55.3%)、A-allele が 247/552 (44.7%) であった。3836C/T rs2890565 において、genotype frequency は CC が 184/269 (68.4%)、CT が 79/269 (29.4%)、TT が 6/276 (2.2%) であった。allele frequency は C-allele が 447/552 (83.1%)、T-allele が 91/552 (16.9%) であった。-660 C/T rs7545295 を除いた各 SNP において、Hardy-Weiberg 平衡からのずれは確認されなかった。

多型が確認され、Hardy-Weinberg 平衡に添う 4 つの SNP において連鎖不均衡解析を行ったところ、-605 G/A rs228647 と 143 G/A rs228648 の SNP 間に強い連鎖不平衡が存在

することが示唆された。

次に、この 4 つの遺伝子座での haplotype frequency を EM-algorithm を使用して推定したところ、4 つの遺伝子座における haplotype は 24=16 通り存在するが、その中で頻度が限りなく 0 に近い haplotype が 7 通り存在した。その頻度が 1%未満の haplotype は、G--A-G-T、A-G-A-C、A-A-A-T (左から -789 G/A rs7522337、-605 G/A rs228647、143 G/A rs228648、3836 C/T rs2890565 の順に対立遺伝子を表記)の 3 通りであり、1%以上 5%未満の haplotype は、G-A-G-C、G-A-A-T の 2 通りであった。そして、5%以上の高頻度であると推定された haplotype は、G-G-G-C、G-G-G-T、G-A-A-C、A-A-A-C の 4 通りであった。

-605 G/A rs228647 変異において夜の家庭拡張期血圧が mutant homo で高値を示した (wild homo  $72.3 \pm 6.4$  mmHg, hetero  $72.2 \pm 7.3$  mmHg, mutant homo  $75.9 \pm 6.3$  mmHg,  $p < 0.02$ )。正常者と高血圧者との 2 群間で genotype の出現頻度を検討したところ、高血圧群で mutant homo の割合が高い傾向を認めしたが、有意差は認められなかった ( $p = 0.27$ )。

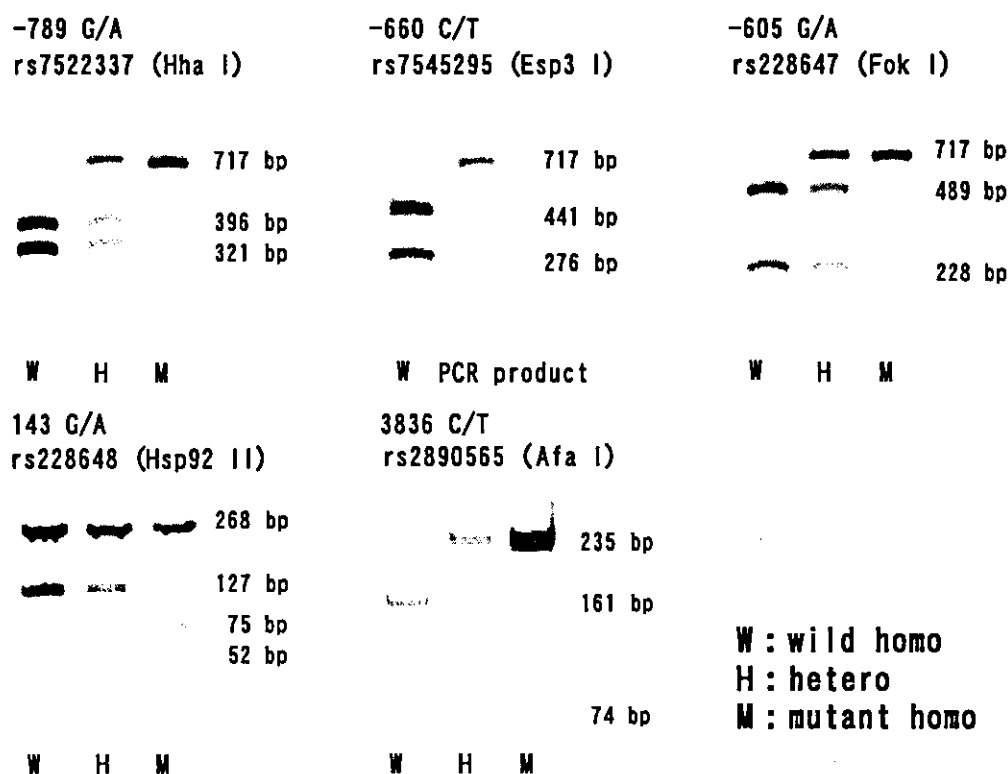


Figure 2. Detection of polymorphisms using PCR-RFLP methods by polyacrylamide gel electrophoresis and staining with ethidium bromide. -660 C/T rs7545295 T-allele was not detected, so its gel shows C-allele band (W) and PCR product.

#### D. 考察

本研究では、日本人における Urotensin II 遺伝子上の SNP の頻度を検討した。この対象における 3638 C/T rs2890565 の genotype frequency 及び allele frequency は、日本人における先行研究 (Wenyi Z, Suzuki S, et al. *Diabetologia*, 2003) の正常群の頻度(C-allele, 80.2%)とほぼ一致している。よって、本研究により日本人における 3638 C/T rs2890565 の SNP の頻度が再確認された。また、-660 C/T rs7545295 は本研究で解析を行った対象で多型が確認されず、全て C-allele であった。従って、この SNP は日本人において非常に低い頻度で存在しているということが示唆された。Urotensin II 遺伝子上の SNP についての先行研究は黄色人種においてなされており (Wenyi Z, Suzuki S, et al. *Diabetologia*, 2003)、白色人種や黒色人種を対象とした研

究報告は未だなされていない。このため、多型の頻度の人種差を比較・検討することは現時点ではできない。

本研究において多型が確認された 4 つの SNP について、EM-algorithm による haplotype frequency の推定を行ったところ、理論上 16 通りの haplotype が存在するが、頻度が 5% 以上の haplotype は 4 通りのみであった。従って、これまで urotensin II と関連が示唆されている糖尿病、心疾患等について患者群と対照群で haplotype frequency を解析することは有用と思われる。しかし、この 4 つの SNP では一部でしか連鎖不平衡が存在しないため、本研究のような小規模研究では haplotype 解析を行ったとしても十分な関連が得られることは期待できず、将来の課題と思われる。

-605 G/A rs228647 変異において夜の家庭拡張期血圧が mutant homo で高値を示したこ

とは Urotensin II 遺伝子多型がヒトの血圧調節に関与している可能性を示唆する。しかし、正常者群と高血圧者群間で genotype の分布に有意差が認められなかったことから、Urotensin II がどのようなメカニズムで血圧調節機構に関与しているかは本研究では明らかではない。さらに詳細な検討が必要であり、研究を計画中である。

143 G/A rs228648 については、中国人における先行研究において2型糖尿病と関連していると報告されているが、日本人における先行研究 (Wenyi Z, Suzuki S, et al. Diabetologia, 2003) では2型糖尿病との関連が否定されている。本研究では-605 G/A rs228647 と 143 G/A rs228648 の遺伝子座間に強い連鎖不平衡が認められた。このことから、143 G/A rs228648 と連鎖不平衡状態にある遺伝子座に2型糖尿病と関連する多型が存在すると示唆される。そして、この関連解析には-605 G/A rs228647 と 143 G/A rs228648 の haplotype 解析が有効であるといえる。特に-605 位～143 位は promoter 領域であり、疾患遺伝子座の多型は転写調節と関連している可能性が示唆される。

## E. 結論

日本人を代表する単一コホート (Imai Y, K. et al. Hypertension, 1993) において Urotensin II 遺伝子上の SNP の頻度を決定した。また、日本人における Urotensin II 遺伝子の haplotype が決定され、Urotensin II 遺伝子多型がヒトの血圧調節に関与している可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[1] Totsune K, Kikuya M, Ohkubo T,

Hashimoto J, Imai Y et al.: Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. Peptides. 25:1809-1814, 2004.

[2] Totsune K, Takahashi K, Murakami O.: Measurement of urotensin. Nippon Rinsho. 62 Suppl 9:705-708, 2004. Review.

### 2. 学会発表

[1] Urotensin II の一塩基多型の検討。戸恒和人、廣瀬卓男、今井潤 他。(第 48 回日本腎臓学会学術総会)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)  
分担研究報告書

インスリン抵抗性と糖尿病素因についての横断的検討

分担研究者 今井 潤 東北大学大学院薬学(併)医学系研究科臨床薬学分野・教授

**研究要旨**

超高齢化社会において、重篤な各種合併症を惹起する糖尿病の発症予防・合併症進展の予防は大きな課題となっている。大多数の糖尿病では、個々の遺伝子異常・多型の効果は限定的で、複数の遺伝子効果、さらには生活習慣因子が発症に関与する多因子疾患である。また、糖尿病などの出発点としてインスリン抵抗性が近年問題となっており、メタボリック・シンドロームに対する包括的な診療が求められている。

本研究の目的は、大迫コホート研究のデータに基づき、糖尿病発症に関する生活習慣を解明し、さらに遺伝子型との相互作用を解明することである。今回、75g 経口糖負荷試験 (OGTT) を受け、同時期にウェスト・ヒップ径を測定した 326 人について、危険因子と OGTT の結果との関連を分析した。その結果、糖尿病型の識別には HOMA 指数よりも OGTT 2 時間後の血中インスリン濃度値が有用である可能性が示唆され、また HOMA 指数で定義されるインスリン抵抗性と血清脂質や BMI との間に強い関連性が認められた。今後、インスリン抵抗性と遺伝的要因との相互作用に関する検討を更に進めることによって、各個人のライフスタイル・遺伝的要因に応じたきめ細かく、かつ無駄のないメタボリック・シンドローム診療が可能となることが期待される。

**研究協力者**

浅山 敬

東北大学大学院医学系研究科  
臨床薬学分野・大学院生

菊谷 昌浩

東北大学大学院薬学研究科  
医薬開発構想寄附講座・助手

であるが、負担者数の相対的減少が予想される現社会保険制度の中では、まずは発症者を減らし、ついで多額の医療費が発生する合併症への進展を未然に防ぐことが最も優れた行政からの介入といえる。

中でも、重篤な各種合併症を惹起する糖尿病の発症予防・合併症進展の予防は大きな課題となっている。大多数の糖尿病は、個々の遺伝子異常・多型の効果は決定的ではなく、複数の遺伝子効果が合算され、さらに生活習慣の効果が加わることで糖尿病を発症するという多因子病である。一方で、糖尿病と同様に多因子疾患として生活習慣病の範疇に含まれる高血圧、高脂血症などの疾患に、肥満に伴うインスリン抵抗性という共通の起因の存在が認められてきており、それら疾患を統合したメタボリック・シンドローム (代謝症候群) の呼称が普遍化しつつある。糖尿病発症に関する生活習慣

**A. 研究目的**

超高齢化社会において、医療・福祉に要する費用の増大は、厚生労働行政はもとより社会全体の重要な問題である。特に、脳卒中、心筋梗塞、脳血管性痴呆など社会的負担の大きな疾患は、一度発症すると長年にわたり医療や介護等の社会的負担を発生するばかりでなく、本人の QOL や家族や雇用先の心身および経済面の負担を著しく増大させる。これら疾患発症後の医療や介護に対する施策も重要



を解明し、さらに遺伝子型との相互作用を解明することによって、同時にメタボリック・シンドロームの発症・進展の防止にもつながることが期待され、包括的に人間の健康寿命の増進がもたらされるものと考えられる。

本研究の目的は、糖尿病ならびにインスリン抵抗性に関する生活習慣を解明し、さらに遺伝子型との相互作用を解明することである。本年度は腹位径・殿位径（以下それぞれウェスト・ヒップ）測定値を用いて、糖尿病ならびにインスリン抵抗性の予測因子についての分析を実施した。

## B. 研究方法

### ①研究デザイン

本研究の対象地域は岩手県稗貫郡大迫町である。大迫町は盛岡市の南東20km、仙台市の北100kmに位置し、北上山地に囲まれた農村であり、内川目・外川目・亀が森・大迫の4地区から構成されている。

平成12年国勢調査報告により、大迫町の人口は、男性3318名、女性3619名の計6937名であり、65歳以上の高齢者人口割合は、29.8%である。

われわれは、昭和62年以来、この大迫町の住民を対象に家庭血圧測定を中心とした保健事業を実施している。また近年の糖尿病増加を考慮に入れ、平成11年8月より、75g経口糖負荷試験(OGTT)による住民検診を実施している。OGTTは、年度ごとに大迫町4地区のうちの1地区において受診希望者を募り、質問紙票ならびに生化学検査と併せて実施した。35歳以上で家庭血圧測定を行っていることをOGTT実施条件とした。

### ②本研究における解析対象者

平成12年8月から平成16年8月の間にOGTT検診を受診した762人のうち、ウェスト・ヒップ測定を行った326人(平均年齢63.4歳、男性91人、28%)を分析対象とした。

### ③分析項目

平成12年8月から平成16年8月の間のOGTTパターンならびにHOMA指数(Homeostasis model assessment - insulin resisitancy)と、その際のウェスト・ヒップ測定値をはじめとする危険因子との関連を分析した。

OGTTにより得られた血糖値パターンと質問票の回答により、対象者を以下の4つの型に分類した。

1. 正常型（空腹時110mg/dl未満かつ2時間値140mg/dl未満）
2. 軽症境界型（正常型にも糖尿病型にも属さず、2時間値170mg/dl未満）
3. 重症境界型（正常型にも糖尿病型にも属さず、2時間値170mg/dl以上）
4. 糖尿病型（空腹時126mg/dl以上または2時間値200mg/dl以上または糖尿病罹患患者）

正常型・糖尿病型は日本糖尿病学会の基準値に基づいた。また先行研究を参考に、暫定的に境界型を2時間値170mg/dlを用いて軽症と重症に分けた。

一方、HOMA指数はHOMA-(IR)とも呼ばれ、以下の式で定義される。

$$\frac{[\text{空腹時血糖値 (mg/dl)}] \times [\text{空腹時血中インスリン濃度 (Immunoreactive insulin: IRI) (mU/L)}]}{[405]}$$

HOMA指数が2.0以上でインスリン抵抗性があるとされ、既に糖尿病の場合には3.0以上でインスリン抵抗性の糖尿病と扱われることが多いが、まだ確立された指標ではない。今回は対象集団における測定値の分布を考慮して、HOMA指数2.0以上の場合にインスリン抵抗性を有すると定義した。

### ④分析方法

OGTTパターンならびにHOMA指数と、他の危険因子との関連は、分散分析またはカイ2乗検定を用いて解析した。P<0.05を統計学的に有意とした。有意な関連が認められ、投入が妥当と判断された項目を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を実施し、各危険因子の、境界型を含めた糖尿病型ならびにインスリ

ン抵抗性となるオッズ比を求めた。解析には、統計パッケージ SAS, Version 8.2 (SAS Inc, Cary NC)を用いた。

### C. 結果

OGTT の結果、研究対象者 326 名中、212 名 (65%) が正常型に、61 名 (19%)・25 名

(8 %) がそれぞれ軽症境界型・重症境界型に、また 28 名 (9%) が糖尿病型に分類された。一方、HOMA 指数 1.5 未満の者は 217 名 (67%)、1.5 以上 2.0 未満の者は 53 名 (16%)、2.0 以上 3.0 未満の者は 36 名 (11%)、3.0 以上の者は 20 名 (6%)であった。

①OGTT パターンと危険因子との関連性 (表1)

表 1. OGTT パターンによる糖尿病型の分類と危険因子との関連性

	正常型	軽症境界型	重症境界型	糖尿病型	P-value
N (総計 326)	212	61	25	28	
年齢(歳)	62.4 ± 9.3	64.1 ± 8.6	66.3 ± 8.0	67.3 ± 6.5	0.01
男性 n (%)	25.5	24.6	32.0	50.0	0.047
体重(kg)	55.5 ± 10.2	56.3 ± 9.2	57.5 ± 12.6	58.6 ± 11.3	0.4
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 2.9	24.1 ± 3.1	23.7 ± 3.9	24.1 ± 3.6	0.3
家庭血圧収縮期 <sup>1)</sup>	126.0 ± 17.0	131.1 ± 17.0	131.4 ± 15.0	134.2 ± 19.2	0.02
家庭血圧拡張期 <sup>1)</sup>	75.3 ± 9.6	75.2 ± 9.7	75.8 ± 9.5	78.1 ± 10.7	0.6
ウェスト・ヒップ比	0.821 ± 0.066	0.846 ± 0.055	0.825 ± 0.083	0.852 ± 0.074	0.02
総コレステロール <sup>2)</sup>	208.8 ± 30.4	204.2 ± 36.1	205.6 ± 33.3	218.4 ± 37.6	0.3
中性脂肪 <sup>2)</sup>	96.6 ± 54.3	100.8 ± 72.8	104.4 ± 73.4	112.9 ± 79.6	0.6
HDLコレステロール <sup>2)</sup>	61.8 ± 14.9	60.5 ± 14.4	59.3 ± 17.0	58.4 ± 15.5	0.6
高感度 CRP <sup>3)</sup>	0.08 ± 0.17	0.13 ± 0.29	0.10 ± 0.14	0.11 ± 0.15	0.4
血漿レニン活性 <sup>4)</sup>	1.40 ± 1.21	1.41 ± 1.17	1.54 ± 1.17	2.72 ± 3.81	0.002
IRI 2 時間値 <sup>5)</sup>	40.7 ± 22.2	66.5 ± 37.4	83.5 ± 81.4	76.3 ± 44.1	<.0001
HOMA 指数	1.22 ± 0.80	1.72 ± 1.20	2.33 ± 4.46	1.99 ± 1.32	0.0004
BMI 25kg/m <sup>2</sup> 以上 (%)	26.4	42.6	44.0	42.9	0.03
収縮期血圧 135mmHg 以上(%)	30.1	41.7	36.0	50.0	0.1
IRI2 時間値 64mU/L 以上 (%)	17.1	47.6	44.0	50.0	<.0001
HOMA 指数 2.0 以上 (%)	10.9	29.5	24.0	32.1	0.0004

1) mmHg ; 2) mg/dl ; 3) mg/dl ; 4) ng/dl/hour ; 5) mU/L

正常型: 空腹時 110mg/dl 未満かつ OGTT 2 時間値 140mg/dl 未満

軽症境界型: 正常型でも糖尿病型でもなく、OGTT 2 時間値 170mg/dl 未満

重症境界型: 正常型でも糖尿病型でもなく、OGTT 2 時間値 170mg/dl 以上

糖尿病型: 空腹時 126 以上または OGTT 2 時間値 200mg/dl 以上または糖尿病の回答あり

境界型・糖尿病型は正常型と比べ平均約 4 歳高齢であり、家庭血圧の収縮期やウェスト・ヒップ比が有意に高値であった。Body mass index (BMI) や血清脂質に 4 群間で有意差は認められなかったが、BMI を 25kg/m<sup>2</sup>を基準

に二値化した場合には有意な相関が認められた。測定を行った 281 名の分析では、血漿レニン活性が糖尿病型で有意に高値であった。IRI 2 時間値ならびに HOMA 指数も、糖尿病型と強い相関を認めた。

②インスリン抵抗性と危険因子との関連性 (表2)

表 2. HOMA 指数によるインスリン抵抗性の分類と危険因子との関連性

	1.5 未満	1.5 以上 2 未満	2 以上 3 未満	3 以上	P-value
N (総計 326)	217	53	36	20	
年齢(歳)	63.8 ± 8.6	63.2 ± 8.4	63.3 ± 11.1	60.0 ± 9.7	0.3
男性 n (%)	25.5	24.6	32.0	50.0	0.047
体重(kg)	53.0 ± 8.9	60.3 ± 10.9	62.1 ± 8.7	67.2 ± 9.8	<.0001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 2.7	24.9 ± 3.2	25.6 ± 2.5	26.4 ± 2.9	<.0001
家庭血圧収縮期 <sup>1)</sup>	126.7 ± 16.7	128.8 ± 18.0	132.2 ± 17.7	133.9 ± 19.0	0.1
家庭血圧拡張期 <sup>1)</sup>	74.8 ± 8.8	75.3 ± 11.9	78.6 ± 9.9	80.0 ± 10.5	0.03
ウェスト・ヒップ比	0.819 ± 0.067	0.837 ± 0.067	0.851 ± 0.058	0.866 ± 0.066	0.001
総コレステロール <sup>2)</sup>	208.5 ± 32.5	208.4 ± 31.7	204.3 ± 32.0	216.8 ± 35.3	0.6
中性脂肪 <sup>2)</sup>	88.8 ± 47.7	104.1 ± 68.6	130.9 ± 82.9	144.6 ± 94.8	<.0001
HDL コレステロール <sup>2)</sup>	63.2 ± 14.0	61.9 ± 16.9	52.7 ± 14.0	50.1 ± 12.6	<.0001
高感度 CRP <sup>3)</sup>	0.08 ± 0.15	0.06 ± 0.01	0.20 ± 0.41	0.12 ± 0.17	0.008
血漿レニン活性 <sup>4)</sup>	1.44 ± 1.24	1.14 ± 0.85	2.10 ± 3.47	2.59 ± 1.55	0.004
IRI 2 時間値 <sup>5)</sup>	39.4 ± 22.2	62.6 ± 31.7	79.4 ± 41.8	110.6 ± 81.7	<.0001
糖尿病型の存在 (%)	27.2	41.5	50.0	75.0	<.0001
BMI 25kg/m <sup>2</sup> 以上 (%)	19.4	52.8	58.3	70.0	<.0001
収縮期血圧 135mmHg 以上(%)	32.2	32.1	40.0	55.0	0.2
拡張期血圧 85 mmHg 以上(%)	14.5	20.8	25.7	20.0	0.3
IRI2 時間値 64mU/L 以上 (%)	12.9	47.2	60.0	80.0	<.0001

1) mmHg ; 2) mg/dl ; 3) mg/dl ; 4) ng/dl/hour ; 5) mU/L

HOMA 指数で定義されるインスリン抵抗性と、体重や BMI、ウェスト・ヒップ比、中性脂肪、HDL コレステロールとの間に強い相関が認められた。インスリン抵抗性の高い群で、性別(男性)や家庭血圧の拡張期も有意に高値であったが、その関連は比較的弱かった。一方、血

漿レニン活性の測定を行った 281 例では、それぞれに有意な群間差が認められた。高感度 CRP1mg/dl 以上の対象者は 255 例中わずか 4 例(1.6%)であった。

③多変量解析: 糖尿病型または境界型の、正常型に対するオッズ比(表 3)

表 3. 多変量解析: 糖尿病型または境界型の、正常型に対するオッズ比

	オッズ比	95%信頼区間		p-value
年齢 (60 歳以上)	2.076	1.158	- 3.724	<b>0.01</b>
BMI (25kg/m <sup>2</sup> 以上)	1.340	0.753	- 2.385	0.3
収縮期高血圧 (135mmHg 以上)	1.363	0.790	- 2.352	0.3
ウェスト・ヒップ比 (0.1 上昇毎)	1.216	0.799	- 1.848	0.4
IRI 2 時間値 (64mU/L 以上)	3.757	2.107	- 6.697	<b>&lt;.0001</b>
HOMA 指数 2.0 以上	1.805	0.882	- 3.692	0.07

正常型: 空腹時 110mg/dl 未満かつ OGTT 2 時間値 140mg/dl 未満

軽症境界型: 正常でも境界でもなく、OGTT 2 時間値 170mg/dl 未満

重症境界型: 正常でも境界でもなく、OGTT 2 時間値 170mg/dl 以上

糖尿病型: 空腹時 126 以上または OGTT 2 時間値 200mg/dl 以上または糖尿病の回答あり

年齢、BMI、収縮期高血圧の有無、ウェスト・ヒップ比、IRI 2 時間値 (64mU/L 以上)、インスリン抵抗性の有無 (HOMA 指数 2.0 以上)を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析により、境界型または糖尿病型の正常型に対するオッズ比を求めた。その結果、年齢と IRI 2 時間値のみが境界型ならびに糖尿病型で有意に高値であり、他の項目では両群間に有意差を認めなかった。IRI 2 時間値と同時に投入

した HOMA 指数も、境界型ならびに糖尿病型で正常型よりも統計学的に有意に高値だとは認められなかった。また、単変量解析で認められた家庭収縮期血圧 (データ欠損 4 例に関してはダミー変数を作成して解析した)の有意性は消失し、これは家庭収縮期血圧を連続変数として改めて多変量解析を行った場合も同様であった。

④多変量解析: インスリン抵抗性 (HOMA 指数 2.0 以上)のオッズ比(表 4)

表 4. 多変量解析: インスリン抵抗性 (HOMA 指数 2 以上)のオッズ比

	オッズ比	95%信頼区間		p-value
年齢 (60 歳以上)	0.683	0.349	- 1.337	0.3
性別 (男性)	1.136	0.495	- 2.607	0.8
BMI (25kg/m <sup>2</sup> 以上)	3.627	1.789	- 7.356	<b>0.0004</b>
拡張期高血圧 (85mmHg 以上)	1.187	0.521	- 2.704	0.7
ウェスト・ヒップ比 (0.1 上昇毎)	1.051	0.564	- 1.959	0.9
中性脂肪 (1mg/dl 上昇毎)	1.003	0.998	- 1.007	0.3
HDL コレステロール (1mg/dl 上昇毎)	0.954	0.926	- 0.983	<b>0.002</b>