

学 位 論 文 要 旨

氏 名 吉田 文香

論 文 名 低出生体重とレジスチン遺伝子 rs1862513 G/G 遺伝子型の重複は、将来の2型糖尿病発症の有用な予測因子となる:東温ゲノムスタディ

学位論文要旨

【背景】本邦のみならず、世界中で低出生体重 (LBW)児は増加の一途を辿っている。LBWは、標準出生体重と比較し、将来、2型糖尿病(T2DM)など non-communicable disease の発症リスクを高めるため、公衆衛生上の問題となっている。しかしながら、LBWがT2DMの発症に関連する詳細なメカニズムは依然明らかにはなっていない。これまで主に、子宮内低栄養環境下で、エピジェネティックな変化を介した代謝のプログラミングにより儉約表現型となりT2DMを発症しやすい素因を得るDOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説や、インスリン抵抗性やインスリン分泌低下をもたらす遺伝子のリスクアレルを有する事により、インスリンによる発育が妨げられる胎児インスリン仮説が、LBWとT2DM発症関連の病態として説明されている。従来、これらの要因は別々に評価されてきた。

【目的】LBWにおけるT2DM発症に関連する臨床的特徴や遺伝的要因を明らかにすることにより、高リスク者を予測し、早期介入を行うことは有益である。そこで、日本人コホート研究によりLBWにおけるT2DM発症に関連する臨床的特徴と、LBWとT2DM疾患感受性遺伝子のリスク遺伝子型の関係について解析をおこなった。

【対象・方法】東温スタディは愛媛県東温市の一般住民を対象とした前向きコホート研究である。愛媛大学大学院医学系研究科の倫理委員会により承認され、2009年8月から現在まで継続している。遺伝子検査は全員、書面による同意を得て施行した。対象者は30~79歳、特定健診の問診、診察や血液検査に加え、75g経口ブドウ糖負荷試験をおこなった。本研究ではさらに、2009年8月から2022年6月までの参加者2,505人に、自己記入式質問票を用いて出生体重の調査をおこなった。母子手帳などの記録物、両親など家族からの情報以外のデータは除外し、2,500g未満を低出生体重と定義した。T2DMは、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、食後2時間血糖値 ≥ 200 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、既往歴または血糖降下薬の使用により診断した。日本人で報告されている19のT2DM疾患感受性遺伝子の一塩基多型(SNP)について、TaqMan法により遺伝子型を特定した。最終的に、出生体重とSNPのデータが得られた1,021人について、1)T2DMを発症したLBW群の臨床的特徴、2)T2DM疾患感受性遺伝子のリスク遺伝子型とLBWの関係について、ロジスティック回帰解析ならびに層別解析を施行した。

【結果】1,021人の年齢の中央値は56歳、T2DMの有病率は13.9%、LBWは12.4%であった。LBWとT2DMの有無で4群に分けた層別解析では、T2DMを発症したLBW群の臨床的特徴として、糖尿病家族歴が高率であり、インスリン抵抗性の指標である空腹時インスリン(F-IRI)およびHOMA2-IRの高値、Matsuda-indexの低値を認めた。従って、LBWのT2DM発症にインスリン抵抗性が関与することが示唆された。次にLBW群において、T2DM疾患感受性遺伝子のリスク遺伝子型の影響を評価した。ロジ

スティック回帰分析の結果、レジスチン遺伝子 (*RETN*) rs1862513 遺伝子座の G/G 遺伝子型 (以後 *RETN* G/G 型) が、LBW の T2DM 発生と強く関連していた (OR = 5.11; 95% CI, 1.65 to 15.82; $P = 0.0046$)。そこで、*RETN* G/G 型を有する LBW の臨床的特徴を調べた。年齢、性別、BMI で調整した多変量回帰分析の結果、出生体重に関係なく、*RETN* G/G 型を有すると血中レジスチンが増加していた。一方、F-IRI、HOMA-2IR は、LBW かつ *RETN* G/G 型群で最も高く、また、LBW と *RETN* G/G 型の相互作用を認めた (P for interaction < 0.05)。一方で、*RETN* リスク遺伝子型を持たない (C/C または C/G 型) LBW 群の血中レジスチン、F-IRI、および HOMA-2IR は、reference 群 (非 LBW かつ *RETN* C/C または C/G 型) と同程度であった。更に、年齢、性別、BMI で調整した層別分析の結果、LBW かつ *RETN* G/G 型を有する群の T2DM 発症オッズ比は、reference 群と比較し、5.44 (95% CI: 1.84-16.11; $P = 0.0069$) と高値であった。

【結論】 遺伝的要因である *RETN* G/G 遺伝子型と儉約表現型である LBW の重複は子宮内における高インスリン抵抗性体質の獲得に関連すると思われる。これは、子宮内低栄養環境下では有利であるが、一方で、過栄養など出生後の環境とのミスマッチにより将来の T2DM 発症率を高めていると考えられた。

キーワード (3~5)	低出生体重、2型糖尿病、糖尿病疾患感受性遺伝子、レジスチン、SNP
-------------	-----------------------------------