

(第3号様式)

## 学位論文要旨

氏名 久門 啓志

論文名 AGXT2 遺伝子の機能性多型である rs37369 が糖尿病のリスク因子となる

---

### 学位論文要旨

この実験は愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会で承認されている。  
(2015年4月27日、承認番号 1504012)

一酸化窒素は内皮細胞のアポトーシスを抑制し、増殖と遊走を促進する。非対称型 NG, NG-ジメチル-L-アルギニン (ADMA) は一酸化窒素合成酵素を阻害する内因性阻害物質であり、これにより ADMA は血管内皮細胞の増殖と血管新生を阻害することが知られている。ADMA は様々な疾患において心血管イベント及び死亡の予測因子としても注目されており、2型糖尿病の患者だけでなく糖尿病予備軍の患者でも、健常者と比較して血中 ADMA 濃度が有意に高いことが示されている。

アラニン-グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ 2 (AGXT2) は ADMA などのメチルアルギニンの代謝を制御する重要な酵素であり、AGXT2 遺伝子の一塩基多型 (SNP) は冠動脈疾患や動脈硬化、慢性心不全、血糖値、血圧などとの関連が示されている。また AGXT2 の SNP の一つである rs37369 は AGXT2 の機能低下と関連することが報告されている。さらに AGXT2 遺伝子の機能欠損はヨーロッパの人では 10%程度であるのに対して、日本人では 30~40%と高い割合であることも報告されている。

そのため本研究では愛大コホート研究のデータベースを用いて AGXT2 遺伝子の SNP と糖尿病のリスクの関連を調べることを目的とした。

2015年から開始された前向きコホート研究(愛大コホート研究)の参加者 2,390 人を対象に、症例群 190 人、非症例群 2,290 人として症例対象研究を行った。本研究では空腹時血糖 >126 mg/dL、HbA1C >6.5%、糖尿病の既往歴のいずれかを満たすものを症例群として割り付けた。対象者の末梢血から DNA を抽出し、AGXT2 遺伝子の SNP である rs37370、

氏名 久門 啓志

rs37369、rs180749、rs16899974 の遺伝子型を特定し、Stata/SE ソフトウェアを用いてアレル頻度やハプロタイプの推定を行った。

非症例群と比較して症例群では BMI が高く、高血圧や脂質異常症の割合が多かった。また非症例群において、AGXT2 遺伝子の SNP である rs16899974 はハーディワインベルグ平衡から外れており、本研究の解析対象から除外した。解析の結果、AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 では、CC 遺伝子型は TT 遺伝子型と比較して、オッズ比 1.83 倍で有意に糖尿病のリスクが高いことが分かった (95%信頼区間, 1.04~3.47)。また rs37370 および rs180749 では、糖尿病リスクと有意な関連は認めなかった。さらに rs37370、rs37369、rs180749 の CTA ハプロタイプでは、糖尿病リスクと正の相関(粗オッズ比, 1.25; 95%信頼区間, 1.01~1.56)を認め、CCA ハプロタイプでは逆相関(粗オッズ比, 0.53; 95%信頼区間, 0.27~0.956)を認めた。これまでの研究から AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 の T アレルは、AGXT2 の機能低下に関連し、また冠動脈疾患と有意な正の相関も報告されており本研究の結果と部分的に一致すると考えられる。一方で AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 の CC 遺伝子型が慢性心不全のリスク増加と関連しているという報告もある。また AGXT2 遺伝子のプロモーター領域に結合し、AGXT2 遺伝子の発現を制御する転写因子として Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) が知られており、これは若年発症型糖尿病の原因遺伝子として考えられていることから、AGXT2 遺伝子と糖尿病との関連についてはさらなる研究が必要と考えられる。本研究は、AGXT2 遺伝子の SNP rs37369 や CTA ハプロタイプ、CCA ハプロタイプと糖尿病の間に有意な関連を示した初めての研究である。

キーワード (3~5)	AGXT2 糖尿病 一塩基多型
-------------	-----------------------