

森 芙美 論文内容の要旨

主 論 文

Association of the GCKR rs780094 Polymorphism with Metabolic Traits Including Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Community-dwelling Men, but Not in Women

(GCKR rs780094 多型は、日本人一般住民男性において頸動脈内膜中膜厚を含む代謝関連因子と関連があるが、女性では関連しない)

森 芙美、林田 直美、安藤 隆雄、池岡 俊幸、中里 未央、関田 晴孝、
阿比留 教生、山崎 浩則、前田 隆浩、川上 純、高村 昇

掲載雑誌名・Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 印刷中

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻
(主任指導教員：高村 昇教授)

緒 言

Glucokinase (以下 GCK) はインスリン分泌や解糖系・グリコーゲン合成など糖脂質代謝において中心的な役割を果たす酵素であり、glucokinase regulator protein (以下 GKR) によってその活性を調節されている。GKR は主に肝臓に発現しているが、一部膵臓にも発現しており、空腹時には核内で GCK と結合して GCK の酵素活性を抑制する。食後高血糖時にはこの結合は乖離し、GCK は細胞質内で活性を持つ。GKR をコードする glucokinase regulator gene (GCKR) の遺伝子多型である rs780094 は、2 型糖尿病 (T2DM) の疾患感受性に関連することが知られており、A アレルは多人種において、中性脂肪高値、HDL-C 低値、空腹時血糖低値、HOMA-IR 低値、T2DM リスク低下などの多数の糖脂質パラメーターとの関連が報告されている。しかし、実際の動脈硬化進展への寄与に関しては、T2DM 患者やメタボリック症候群患者での報告はあるものの、一般住民における報告はない。我々は、地域一般住民を対象として、動脈硬化の指標として頸動脈内膜中膜複合体厚 (CIMT) を用い、GCKR rs780094 多型との関連を検討した。

対象と方法

2008年から2010年の期間に長崎県五島市において特定健診を受診した地域一般住民のうち、調査に同意が得られた2,491人（男性907人、女性1,584人）を対象として、問診、身体的計測、血液学的検査、生化学的検査及び頸動脈エコーによるCIMT測定を施行した。同時に末梢血から抽出した染色体DNAを用いてGCKR rs780094の遺伝子多型解析を行い、動脈硬化関連因子との関連について統計学的解析を行った。

結 果

GCKR rs780094のAA群はGX（GG+GA）群と比較し、男性でのみ有意に、中性脂肪高値、HDL-C低値、血糖低値、HbA1c低値であったが、女性ではすべての因子で有意差は認められなかった。また、種々の交絡因子（年齢、BMI、代謝関連因子、喫煙、投薬の有無）で補正後も、AA群はGX群と比較し、男性でのみCIMTが有意に低値であったが、女性では有意差を認めなかった。

考 察

GCKR rs780094多型の分子病態学的なメカニズムは現時点では解明されていないが、最近の研究によりごく近傍にあり強い連鎖不均衡を示すGCKR rs1260326（P446L）ではメカニズムの一部が解明されつつある。この多型は、GCKR rs780094と同様に中性脂肪高値、血糖低値に関連するが、遺伝子産物であるGKRP P446Lではwild typeのGKRPと比較しGCKとの乖離が比較的低い血糖濃度でも起きやすいことが示されている。これにより、高血糖環境下でなくともGCKが細胞内で活性を持ち、糖代謝が促進され、血糖上昇が起こりにくいと考えられるが、今回の標的遺伝子多型であるGCKR rs780094でも同様の機序が推測される。また、AA群における中性脂肪高値は、GCK活性が高まり脂質生成が起きることによる中性脂肪の上昇であると考えられる。

本研究では、日本人地域一般住民において、男性ではGCKR rs780094が糖脂質代謝因子に有意に関連していたが、女性では有意性が認められなかった。また、AA群ではGX群と比較しCIMTが低値であったが、これも同様に男性のみで有意であり、女性では有意性が認められなかった。一般に動脈硬化性疾患や生活習慣病を含む多くの疾病の発症には、性差があることが広く知られており、ApoE遺伝子やAPOA1遺伝子といったいくつかの遺伝子でも今回の結果と同様、遺伝子多型と生活習慣病関連因子との関連に性差が存在することが報告されている。本研究結果は、地域一般住民においてGCKR遺伝子と生活習慣病関連因子との関連に性差が存在することを示すものであり、遺伝子多型解析においては性が重要な交絡因子であることが示唆された。