

## トピックス

# アディポネクチン遺伝子多型と肥満および糖尿病

久留米大学医学部内分泌代謝内科

原 暁紅, 山田研太郎

## はじめに

アディポネクチンは動脈硬化病変に抑制的に作用するアディポサイトカインで, その血中濃度はBMIおよび体脂肪率と逆相関する. アディポネクチンは*db/db*マウスや*KKA<sup>y</sup>*マウス, 脂肪欠損マウスのインスリン抵抗性を改善することから, 肥満者の低アディポネクチン血症はインスリン抵抗性の原因となり得る<sup>1)</sup>.

インスリン抵抗性改善作用の機序としては, アディポネクチンがtumor necrosis factor- (TNF-) と拮抗的に作用することが示されている. 骨格筋においてはPI3キナーゼ活性を上昇させグルコースの取り込みを増加させるとともに, Fatty-acid transport proteinの発現を高め, 遊離脂肪酸(FFA)の酸化を促進する. また, 肝においては糖産生抑制作用を有する<sup>2)</sup>.

アディポネクチン欠損マウスは, 通常の飼料で飼育する場合には明らかな代謝異常を示さないが, 高脂肪・高蔗糖食で飼育するとインスリン抵抗性を来す<sup>2)</sup>. このことは, 生活習慣病としての2型糖尿病の発症に, アディポネクチンが関与する可能性を示している. 実際, アディポネクチン遺伝子はGenome-wide scanで2型糖尿病に関連することが示された部位の1つである3q27に位置している<sup>3)</sup>. 本稿では, 私どもの成績を交えて, アディポネク

チン遺伝子多型と肥満および糖尿病との関連についての知見を紹介する.

## 1. エクソン2内の+45部位のT/Gサイレント変異

Takahashiら<sup>4)</sup>が報告した, 翻訳開始部位から+45のエクソン2内に存在するT/G多型は, G15Gのアミノ酸変異をとまなわないサイレント変異であるが, Gアリルを有するものの方が血中アディポネクチンレベルが低い傾向を示した. 肥満者と非肥満者でアリル頻度に差はみられなかったが, どちらの群でもアディポネクチン濃度はTT>TG>GGであった. このT/G多型についてのドイツにおける検討では, Gアリルを有するものが有しないものよりBMIが高かった(25.5±0.7 vs. 24.1±0.3)<sup>5)</sup>. また, euglycemic clamp法によるインスリン抵抗性もGアリルを有するもので高度であったが, これはBMIを一致させると差がなくなることから肥満による2次的な現象と考えられる. 一方, Haraら<sup>6)</sup>は45T/G多型のGアリルが2型糖尿病と関連することを報告している.

## 2. イントロン2内の276部位のG/T多型

翻訳開始部位から+276部位のイントロン2内のG/T多型は, Gアリルと2型糖尿病との相関が示されている<sup>6)</sup>. BMIとの相関はみられなかった

が, GG型であるものはTT型よりHOMA-Rが有意に高かった. また, 肥満群では血中アディポネクチン濃度と276部位の多型との関連がみられ, GG<TG<TTであった.

私どもは, この多型について日本人男性の肥満度および脂肪分布との関連を検討した. その結果, Gアリルを有するものはBMIが有意に高く, 内臓脂肪が有意に厚いことが示された. 皮下脂肪厚との関連はみられなかった. 糖尿病の頻度は各群間で有意差がなく, 空腹時血糖およびグルコース負荷後の血糖値との関連も有意ではなかったが, Gアリルを有するものはグルコース負荷後60分および120分のIRIが有意に高値であった. HOMA-RもGアリルを持つ群が高い傾向を示した. したがって, この多型は内臓脂肪型肥満のインスリン抵抗性の成立に関与していると考えられる.

イタリア人における276G/T多型の検討では, 276GG群の方がウエストが大きくインスリン抵抗性が強い傾向がみられたが, 有意ではなかった<sup>7)</sup>. 45T/G多型については肥満度, HOMA-Rともに相関はみられなかった. しかし, 両多型を組み合わせるとハプロタイプで解析すると, 両方ともヘテロ接合体であるものが肥満度, ウエスト, HOMA-Rが有意に高値を示した<sup>7)</sup>.

以上のように276Gアリルは肥満, インスリン抵抗性, 2型糖尿病と関連するが, この多型自体が遺伝子発現に影響しているというより, 連鎖不均衡にある何らかの遺伝子変異が関与している可能性が高い.

## 3. アディポネクチン遺伝子ミスセンス変異

アディポネクチン遺伝子のアミノ酸置換をとまなう変異としては, globu-

lar domain内にR112C, I164T, R221S, H241Pの4カ所が同定されている<sup>8)</sup>。このうちR112Cを持つものとI164Tを持つものは血中アディポネクチン濃度が有意に低値を示した。R112C変異を有するものは正常耐糖能者の0.4%(2/452), 糖尿病患者の0.5%(1/218)といずれも低率であり, 糖尿病との相関はみられなかったが, I164T変異は正常耐糖能者の0.4%(2/452), 糖尿病患者の3.2%(7/218)で認められ, 糖尿病患者で有意に高率であった。また, I164T変異を有する9例中6例で冠動脈疾患が認められた。したがって, この変異は低アディポネクチン血症を介して糖尿病および動脈硬化性疾患の発症に関与している可能性がある。アミノ酸置換をともなう変異としては, このほかにG84R, G90S, R92X, Y111Hが報告されている<sup>6, 9)</sup>。

#### 4. おわりに

アディポネクチン遺伝子のミスセンス変異や転写調節に影響する多型が, 代謝症候群の発症と血管合併症の進展に関与していることを示す知見が蓄積されてきた。これらの遺伝子変異の意

義をさらに解明するには, プロモータ活性や生理活性についての*in vitro*での検討が必要と考えられる。

#### 文 献

- 1) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nature Med* 2001, 7 : 941-946.
- 2) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. : Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin /ACRP30. *Nature Med* 2002, 8 : 731-736.
- 3) Vionnet N, Hani El-H, Dupont S, et al. : Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites : Evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 2000, 67 : 1470-1480.
- 4) Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. : Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000, 24 : 861-868.
- 5) Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, et al. : Association of the T-G polymorphism in adiponectin(exon 2)with obesity and insulin sensitivity interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51 : 37-41.
- 6) Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. : Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002, 51 : 536-540.
- 7) Menzaghi C, Ercolino T, Paola RD, et al. : A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002, 51 : 2306-2312.
- 8) Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. : Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51 : 2325-2328.
- 9) Vasseur F, Helbecque N, Dine C, et al. : Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002, 11 : 2607-2614.