

## 24. 2型糖尿病患者における血清 retinol binding protein (RBP) 4値と血清脂質, 血圧及び血管内皮機能との関連性についての検討

越谷病院 内科 (内分泌代謝・血液・神経)  
仲島弥生, 竹林晃三, 原 健二, 末次麻里子,  
若林貞男, 犬飼良尚, 麻生好正, 犬飼敏彦

【目的】昨年 Yang らは脂肪細胞より過剰発現される RBP4 がインスリン抵抗性を惹起させうることを報告した。しかし2型糖尿病と RBP4 との関連については未だ十分解明されていない。故に今回我々は、2型糖尿病患者において血清 RBP4 値とインスリン抵抗性と関連性が強い、中性脂肪、HDL コレステロール、血圧、及び flow-mediated vasodilatation (FMD) を用いて評価した血管内皮機能、及び腎症・網膜症との関連について検討した。また、マウスにおいてチアゾリジン系薬剤である rosiglitazone が RBP4 値を低下させることが報告されている為、同系薬剤である pioglitazone の RBP 値に対する影響についても検討した。【対象と方法】2型糖尿病患者 101 例を対象に RBP4 及び各種マーカーを測定し、その相関について検討した。更に健常者 22 例についても RBP4 を測定した。又インフォームドコンセントの得られた別の患者 22 例を対象に pioglitazone (30 mg/日) を 12 週間投与し、RBP4 値を測定した。【結果】糖尿病患者での RBP4 値は健常者に比し有意に上昇していた。RBP4 は中性脂肪、収縮期血圧、log UAE と有意な正の相関を、HDL-C、FMD と有意な負の相関を示した。増殖性網膜症を合併した患者は網膜症のない患者に比し、有意に RBP4 値が上昇していた。また pioglitazone 及びインスリン治療は RBP4 値に有意な影響を与えなかった。【結論】血清 RBP4 値は中性脂肪、HDL-C、収縮期血圧及び FMD 等のインスリン抵抗性と関連性が強い因子と相関することが明らかとなった。又 RBP4 は腎症や網膜症とも強く関連していた。一方、pioglitazone は RBP4 値に特に影響を与えなかった。

## 25. A muscular dystrophy caused by a mutation in choline kinase $\beta$ gene

生化学

青山智英子, 杉本博之

【目的】リン脂質合成酵素コリンキナーゼ (CK)  $\beta$  の個体における役割を調べた。

【方法】CK- $\beta$  ノックアウトマウスである rmd マウスの各臓器における CK 活性を測定し、各臓器のホスファチジルコリン (PC) およびホスファチジルエタノールアミン (PE) 量を HPLC により定量した。また、rmd マウスは早期に筋ジストロフィーを発症する事から、rmd マウスの筋肉における筋ジストロフィー関連タンパク質 (dystrophin や dysferlin) の発現分布を特異的抗体により観察した。Evans Blue 染色により、筋細胞膜の完全性に関しても他の筋ジストロフィーモデルマウスと比較した。

【結果】CK- $\beta$  ノックアウトマウスにおいては CK $\beta$  に由来する酵素活性は検出されず、どの組織においても総 CK 活性は低下していた。特に骨格筋における CK 活性は検出限界以下であり、骨格筋の PC 含量は減少し、症状の顕著な後肢では PC/PE 比が低下しており、細胞膜異常を有することが予想された。骨格筋以外の各臓器における PC および PE 量は CK 活性の低下にも関わらず正常固体との間で差はみられなかった。CK $\beta$  ノックアウトマウスの筋細胞膜障害の程度を Evans Blue 染色により他の筋ジストロフィーモデルマウスと比較した結果、障害の度合いは dysferlin 欠損マウスと同程度であった。電子顕微鏡による観察では、CK $\beta$  ノックアウトマウスでは野生型ではみられない穴が細胞膜に多数観察され、膜周辺には多数の小胞の蓄積がみられた。

【結論】CK $\beta$  ノックアウトマウスの骨格筋における CK 活性は著しく低下しており、膜リン脂質の組成が変化していた。このマウスにみられる筋ジストロフィーの症状は膜安定性の低下に由来するものではなく、膜リン脂質の供給、あるいは膜組成の変化に起因する膜輸送の異常によるものである事が推測された。