



A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor γ 2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia

Danawati, Cornelia Wahyu

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3398

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003398>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 1 4 】

氏 名・(本 籍)	Cornelia Wahyu (インドネシア) Danawati
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博い第1667号
学位授与の 要 件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の 日 付	平成17年3月25日

【 学位論文題目 】

A possible association of Prol2Ala polymorphism in
peroxisome proliferator activated receptor γ 2 gene with
obesity in native Javanese in Indonesia
(インドネシア現住ジャワ人におけるPPAR γ 2 Prol2Ala
遺伝子多型と肥満の相関)

審 査 委 員

主 査	教 授	中村 俊一
	教 授	川端 真人
	教 授	春日 雅人

Introduction

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) is a nuclear hormone receptor of ligand-dependent transcription factor involved in adipogenesis that have been suggested to play important roles in obesity and the development of type 2 diabetes related with insulin sensitivity and lipid metabolism.

Several genetic variants in the human PPAR γ gene have been identified, and the most prevalent one is the Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 gene. The prevalence of this mutation, however, varies according to the ethnic background.

In this study, we studied the prevalence of Pro12Ala variant of PPAR γ 2 gene of native Javanese and examined whether the Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 gene is associated with diabetes or obesity in this ethnic group.

Subjects

We studied native Javanese diabetic subjects diagnosed for type 2 diabetes according to the criteria of the World Health Organization. Non-diabetic subjects confirmed by OGTT were randomly selected among elderly people (age \geq 60 years) from a village in Yogyakarta as controls. All subjects are native Javanese, BMI \geq 25 kg/m² was considered as obese.

Genotyping

Genomic DNAs were isolated from peripheral blood leukocytes and PCR-RFLP

using *Hha*-I restriction enzyme were used to detect the presence of Pro12Ala variant.

After electrophoreses for the digested PCR products in 10% Polyacrilamide gel, UV transillumination was used to visualize the band. The expected product size were a single band of 154 bp for normal homozygotes, three bands of 154, 132 and 22 bp for heterozygotes, and two bands of 132 and 22 bp fragments for Pro12Ala homozygotes.

Results

The characteristics of the type 2 diabetic (n=337) and normal control subjects (n=203) are as following: For type 2 diabetic subjects age: 58.6 ± 9.7 yr and 65.5 ± 3.6 yr; BMI 27.3 ± 4.9 and 22.4 ± 3.1 ; SBP 129.5 ± 14.7 and 131.2 ± 25.1 ; DBP 83.7 ± 7.2 and 89.1 ± 19.3 for diabetics and Non diabetics group respectively. Lipid profile for diabetic subjects are Total Cholesterol 183.1 ± 28 (mg/dl; n: 261); HDL-C 33.1 ± 4.4 (mg/dl; n: 234); and Triglyceride is 191.4 ± 29.8 (mg/dl; n: 256).

Allele frequencies of the Pro12Ala polymorphism of PPAR γ 2 in type 2 diabetic patients and control subjects are 0.01 and 0.0172 respectively (P value 0.404), and are relatively lower than those of previous studies for other ethnic groups.

The non-diabetic Pro12Ala carrier had higher BMI compared to the wild type (P value is 0.0016) suggesting the contribution of this mutation to obesity.

Other parameters studied did not show significant different between the Pro12Ala carrier and the wild type, except the significantly higher SBP among Pro12

Ala carrier in diabetic group (P value 0.0034).

Discussion

The mutant allele frequencies in PPAR γ 2 gene in diabetic subjects or non-diabetic subjects vary among ethnic background. Allele frequencies among Caucasians are generally higher than other ethnics, in contrast, Asian people have less prevalence of this polymorphism. Our studies for native Javanese also indicated rather lower incidence of that mutation compared to the previous reports (1.0% for diabetics and 1.7% for non-diabetic subjects) suggesting common tendency of Asian populations.

Several large studies, including a meta-analysis involving 3,000 individuals demonstrated that the substitution in PPAR γ is associated with protection to developing diabetes in both Caucasian and Asian. In our study, however, the lacking of sample size make the study underpowered to detect an association in diabetes.

In our result, Pro12Ala polymorphism was associated with obesity. This result is consistent with several previous studies on PPAR γ in different ethnic groups. Beamer et al. firstly reported significant relationship between this polymorphism and obesity in non-diabetic Caucasian. Following reports from many countries including a meta-analysis from 30 independent studies with a total number of 19,136

subjects showed similar observations.

Another reason for higher prevalence of this mutation in obese subjects may come from the effect of environmental factor such as the ratio of dietary polyunsaturated fat and saturated fat is low, the BMI in Pro12Ala carriers is greater than that in Pro12 homozygote.

We found the higher blood pressure and more vascular complications such as stroke, nephropathy, neuropathy in this group than the diabetic subjects with Pro/Pro. This observed phenomenon might be related to the notion that once diabetes has developed, the protective effect of Ala allele may be lost.

In summary, this study is the first study on Pro12Ala polymorphism performed in native Javanese who live in Indonesia and in this population, and failed to find an association between this Pro/Ala with diabetes but found a weak association with obesity.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第1657号	氏 名	Cornelia Wahyu Danawati
論文題目	<p>A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor γ2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia</p> <p>インドネシア原住ジャワ人における PPARγ2 Pro12Ala 遺伝子多型と肥満の相関</p>		
審査委員	<p>主 査 中 村 俊 一 (</p> <p>副 査 川 端 要 人 (</p> <p>副 査 春 日 雅 人 (</p>		
審査終了日	平成 17 年 3 月 2 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

PPAR γ は脂肪細胞に特異的に発現している細胞核に存在するホルモン受容体であり、糖尿病や肥満との相関が種々の国で報告されているが、インドネシアではまだ調査されていない。本研究では、近年、糖尿病患者の増加が著しいインドネシアにおける PPAR γ 2 遺伝子多型の頻度を調べるため、ジャワ民族の末梢血から遺伝子を抽出し、糖尿病と肥満との関連を調査した。337名の糖尿病患者と203名の75gOGTTで耐糖能が正常型であった60歳以上のジャワ民族の末梢血からDNAを抽出し、PCR-restriction fragment length polymorphismを用いて欧米あるいはアジアで相関の認められている PPAR γ 2 遺伝子の Pro12Ala 遺伝子変異の有無を検査した。ジャワ民族における Pro12Ala 遺伝子変異は、糖尿病患者で1.00%であり耐糖能正常者では1.72%で糖尿病患者では他の民族と同様に低頻度であることを見出した。しかしながら、ジャワ民族における Pro12Ala 遺伝子変異は欧米や他のアジア民族に較べても低頻度であるため、統計的には有意差を認めなかった。これを確認するためには統計的に4062名の糖尿病患者とコントロールが必要で、現時点では確定することが困難であると判断された。また、耐糖能正常者においては、Pro12Ala 遺伝子変異を持つものは有意に肥満傾向を示していた。これらの結果は、他の報告と同様であり、その機序として PPAR γ 2 遺伝子の Pro12Ala 遺伝子変異を持つものはインスリン感受性が高くなり肥満になりやすく、糖尿病発症しにくいと考えられた。また、食物として摂取する多価不飽和脂肪酸／飽和脂肪酸が高い場合には PPAR γ 2 遺伝子の Pro12Ala 遺伝子変異者では、肥満傾向を示すことが報告されており、ジャワ民族の高炭水化物・高脂肪食が肥満を起こしやすくしている可能性が示唆された。また、糖尿病患者で PPAR γ 2 遺伝子の Pro12Ala 遺伝子変異を持つものは、収縮期血圧の高

いものが有意に多いことが認められ、血管合併症も多く観察された。これらのことは、PPAR γ 2 遺伝子の Pro12Ala 遺伝子変異は糖尿病発症には抵抗性に働くが、一旦糖尿病を発症すると糖尿病合併症の増悪因子として働くことが示唆された。

本研究は、インドネシアに於ける PPAR γ 2 遺伝子の Pro12Ala 遺伝子変異と糖尿病の発症及び合併症との関係を調べたもので、糖尿病の発症に関しては負の相関傾向を示し、一方、肥満や糖尿病合併症に関しては増悪因子として働くという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。