

《原著》

日本人2型糖尿病患者におけるレジスチン遺伝子多型と
血清レジスチン濃度及び糖尿病合併症との関連

塚原 丘美* 渡会 敦子** 中島英太郎***

要旨

インスリン抵抗性に関連があると考えられていたレジスチンは、近年、糖尿病患者の血管障害との関連性について注目されている。この血中レジスチン濃度に影響を及ぼすレジスチン遺伝子多型が、糖尿病合併症の発症に関与する可能性が考えられる。そこで、レジスチン SNPs (single nucleotide polymorphisms) と血清レジスチン濃度及び臨床検査項目との関連について検討した。日本人2型糖尿病患者386名を対象として、4種類のレジスチン SNPs; -420 C>G、-358 G>A、+188 G>A 及び +299 G>A が血清レジスチン濃度および糖尿病合併症有病率に及ぼす影響について検討した。その結果、すべてのレジスチン SNPs において、血清レジスチン濃度は変異があるのに従って有意に増加した ($p < 0.001$)。さらに無変異群 (どの SNPs にも全く変異が見られなかった103名) と変異群 (4つのうち3つ以上が変異型ホモの28名) について比較したところ、血糖値、HbA1c、インスリン、トリグリセライド、総コレステロール及びHDL-コレステロールについては明らかな違いは認められなかった。しかし、クレアチニンクリアランスにおいて、それぞれ 85 ± 39 ml/min 及び 67 ± 27 ml/min と変異群で有意に減少した ($p = 0.025$)。このことから -420 C>G、+299 G>A、-358 G>A 及び +188 G>A のレジスチン遺伝子多型は血清レジスチン濃度に関与し、糖尿病性腎症の発症あるいはその進行に関与している可能性が示唆された。

索引用語: 2型糖尿病、レジスチン、遺伝子多型、糖尿病性腎症

序論

糖尿病の発症はインスリン標的組織におけるインスリン抵抗性と膵臓 β 細胞からのインスリン分泌障害によって引き起こされる。日本人の糖尿病の95%を占める2型糖尿病は環境因子と遺伝素因が複雑に絡み合って発症や進行を促進する。環境因子には過食、高脂肪食、運動不足やストレスなどがあげられ、これらの生活習慣の乱れに伴う肥満によってインスリン抵抗性が発症する。このインスリン

抵抗性は、糖尿病の発症や進展に関与するだけでなく、心筋梗塞などといった動脈硬化症の発症メカニズムにも関与していると考えられている。このインスリン抵抗性や動脈硬化症などは主に脂肪細胞から分泌される様々なサイトカインの影響を強く受ける。さらに、糖尿病合併症の発症と進展も血糖コントロールや環境因子だけでなくサイトカインの影響を受ける。これらのサイトカインの発現には遺伝素因が大きく関与しており、個体差が大きく現れる。中でも一塩基置換変異 (SNPs:

*名古屋学芸大学 管理栄養学部

**公立陶生病院

***名古屋大学 医学部糖尿病内分泌内科

single nucleotide polymorphisms) がその中心と考えられ多くの研究がなされている。

レジスチンは2001年に Steppan ら¹⁾ によりマウスの脂肪細胞より分泌されるインスリン抵抗性誘導物質として発見された。その後、ヒトにおいては脂肪細胞から分泌されるのではなく、マクロファージや単球より分泌されるペプチドであることが報告された²⁾。脂肪細胞からの分泌ではないものの、内臓脂肪優位である点^{3,4)} や、レジスチン遺伝子多型と肥満⁵⁾ や2型糖尿病⁶⁾ が関連するという報告などから、ヒトにおいてもインスリン抵抗性との関わりが示唆されている。近年では、レジスチン(ヒト)はTNF- α などの炎症性サイトカインによって増加する⁷⁾ など炎症との関連性も示唆され、動脈硬化への関与について様々な研究が行われている。in vitro の系で、レジスチンは内皮細胞でのVCAM-1(vascular cell adhesion molecule)やMCP-1(monocyte chemoattractant protein)の発現を惹起し、動脈硬化を進展させ得ることが認められた⁸⁾。さらにKawanami ら⁹⁾ も、レジスチンがVCAM-1やICAM-1(intercellular cell adhesion molecule)を誘導することを報告した。これらよりレジスチンが血管内皮細胞傷害性を持つことが示唆されている。

以上のことから、レジスチンは糖尿病合併症の発症と進展に深くかかわるサイトカイン

として研究が進められ、この遺伝子多型と合併症との関連についても多くの報告が存在する。しかし、血中レジスチン濃度とレジスチンSNPsについての報告や日本人を対象とした研究は少ない。そこで我々はいくつかのレジスチンSNPsと血清レジスチン濃度及び臨床検査項目との関連について検討した。

方法

被験者

名古屋大学医学部附属病院に通院する386名の日本人2型糖尿病患者(62.2 \pm 12.1歳、罹病期間 13.9 \pm 9.5年)を対象に行った。罹病期間は5年以上とし、重度の合併症を持つ患者は除外した。患者背景をTable 1に示す。研究内容は名古屋大学医学部倫理委員会によって承認された。被験者には十分な説明を行って了解を得た後、1983年に改訂された1975年ヘルシンキ宣言に則って研究を進めた。

臨床検査及びレジスチン濃度

空腹時に採血した血清は-70℃で保管され、空腹時血糖、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、空腹時インスリン、HOMA-R、コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、クレアチニン、収縮期血圧及び拡張期血圧を名古屋大学医学部附属病院内で測定した。インスリン抵抗性指

Table 1 Characteristics of patients with type 2 diabetes

Age (years)	62.2 \pm 12.1
Male / Female (n)	171 / 215
Diabetes duration (years)	13.9 \pm 9.5
Body mass index (kg/m ²)	23.4 \pm 4.1
HbA _{1c} (%)	7.4 \pm 1.4
Fasting blood glucose (mg/dl)	152 \pm 50
Fasting insulin (μ U/ml)	7.1 \pm 6.0
Systolic blood pressure (mmHg)	131 \pm 17
Diastolic blood pressure (mmHg)	74 \pm 10
Total cholesterol (mg/dl)	205 \pm 37
HDL-cholesterol (mg/dl)	53 \pm 16
LDL-cholesterol (mg/dl)	125 \pm 32
Triglycerides (mg/dl)	139 \pm 79
Creatinine (mg/dl)	0.9 \pm 0.8

標である HOMA-R 指数は空腹時血糖×インスリン値/405で算出した。クレアチニンクリアランス (Ccr) は、 $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} \div \{70 - \text{血清クレアチニン値 (mg/dl)}\}$ より男性の値を求め、女性の値は男性の計算式で出した値×0.85より求めた。血清レジスチン濃度の測定には ELISA 法 (ELISA キット: R&D, Minneapolis, MN) を用いて測定した。全分析の結果において、同時再現性と日内再現性の変動係数はそれぞれ 5% ~ 10% 以内であった。また、ホルモンの値は全てのサンプルを同時に分析して誤差をなくした。

多型のジェノタイピング

今回使用したサンプルは、蒸留水中の 30 ng に調整した DNA と reaction mixture で 10 μ l にしたものを PCR に用いた。SNP-420 C>G、SNP-358 G>A 及び SNP+299 G>A のジェノタイピングには PCR-RFLP 法を用いて行った。reaction mixture には 0.2 μ mol の 2 種類のプライマー (Table 2)、0.2 mmol deoxyribonucleotide mixture 及び 0.5 U Taq DNA polymerase (TAKARA BIO INC., Otsu, Japan) を使用した。Polymerase の 10×buffer は最終的に 1×の濃度になるように PCR mixture に加えた。それぞれのアニーリング温度 (Table 2) を設定して PCR を行なった。その後、制限酵素を用いて PCR 産物を切断し、切断物をアガロースゲル電気泳動にて分離させた。制限酵

素は SNP-420 C>G には Bbs I を用い、残りの 2 つの SNPs には Alu I を用いた。また、SNP+188 G>A のジェノタイピングには PCR-CTPP 法を用いて行った。reaction mixture には 0.2 μ mol の 4 種類のプライマー (Table 2)、0.2 mmol deoxyribonucleotide mixture 及び 0.5 U Taq DNA polymerase (TAKARA BIO INC., Otsu, Japan) を使用した。Polymerase の 10×buffer は最終的に 1×の濃度になるように PCR mixture に加えた。PCR のアニーリング温度は 64℃とした。その後、アガロースゲル電気泳動にて分離させた。

統計分析

4 つの SNP において、それぞれの genotype ごとでレジスチン濃度を比較するために ANOVA を用いた。また、無変異群 (どの SNP にも全く変異が見られなかった 103 名) と、変異群 (4 つの SNPs のうち 3 つ以上が変異型ホモの 28 名) において、Student's t-test を用いて血清レジスチン濃度及び臨床検査結果を比較した。トリグリセライドについては Mann-Whitney test を用いた。

結果

それぞれのレジスチン SNPs (-420 C>G、-358 G>A、+188 G>A 及び +299 G>A) の genotype は Hardy-Weinberg 平衡を満たして

Table 2 PCR primers used in this study

	primers	annealing temperature
SNP -420 (C/G)	F : GGGCATTGTTGGGTATGAATGT R : TGGGTTGGAGTCAGGTCTGT	58°C
SNP -358 (G/A)	F : TCTCTCACGTCAGCCTCCTT R : ACCGCAGCTCTTCTTTGAG	64°C
SNP +188 (G/A)	F ₁ : TGTCCCCACCTTATCCACA F ₂ : CCATGGAAGAAGCCATCAAT R ₁ : GAGTGAGGGTGGACACCAGT R ₂ : GGATTGGGTTTGGAGCC	64°C
SNP +299 (G/A)	F : GAGAGGATCCAGGAGGTCG R : GTGAGACCAAACGGTCCCT	65°C

F : forward primer, R : reverse primer

いた。アレル頻度を Table 3 に示す。

レジスチン SNPs と血清レジスチン濃度との関係について、SNP-420 C>G の 3 つの genotype CC、CG 及び GG で、それぞれ 9.7 ± 6.4 ng/ml、 15.0 ± 8.86 ng/ml 及び 19.1 ± 11.0 ng/ml、SNP-358 G>A の 3 つの genotype GG、GA 及び AA で、それぞれ 10.0 ± 6.8 ng/ml、

17.9 ± 8.2 ng/ml 及び 28.4 ± 10.5 ng/ml、SNP+188 G>A の 3 つの genotype GG、GA 及び AA で、それぞれ 10.6 ± 7.6 ng/ml、 13.4 ± 8.0 ng/ml、及び 17.7 ± 10.7 ng/ml、さらに SNP+299 G>A の 3 つの genotype GG、GA 及び AA で、それぞれ 10.6 ± 7.6 ng/ml、 13.7 ± 8.5 ng/ml 及び 19.2 ± 10.7 ng/ml と、全ての

Table 3 Genotype frequencies of resistin SNPs in patients with type 2 diabetes

	Genotype frequencies			Allele frequencies	
SNP -420	CC 43.3% (167)	CG 43.3% (167)	GG 13.4% (52)	C 0.65	G 0.35
SNP -358	GG 64.0% (247)	GA 31.6% (122)	AA 4.4% (17)	G 0.80	A 0.20
SNP +188	GG 37.3% (144)	GA 41.2% (159)	AA 21.5% (83)	G 0.58	A 0.42
SNP +299	GG 37.3% (144)	GA 49.5% (191)	AA 13.2% (51)	G 0.62	A 0.38

Number of patients is given in parentheses.

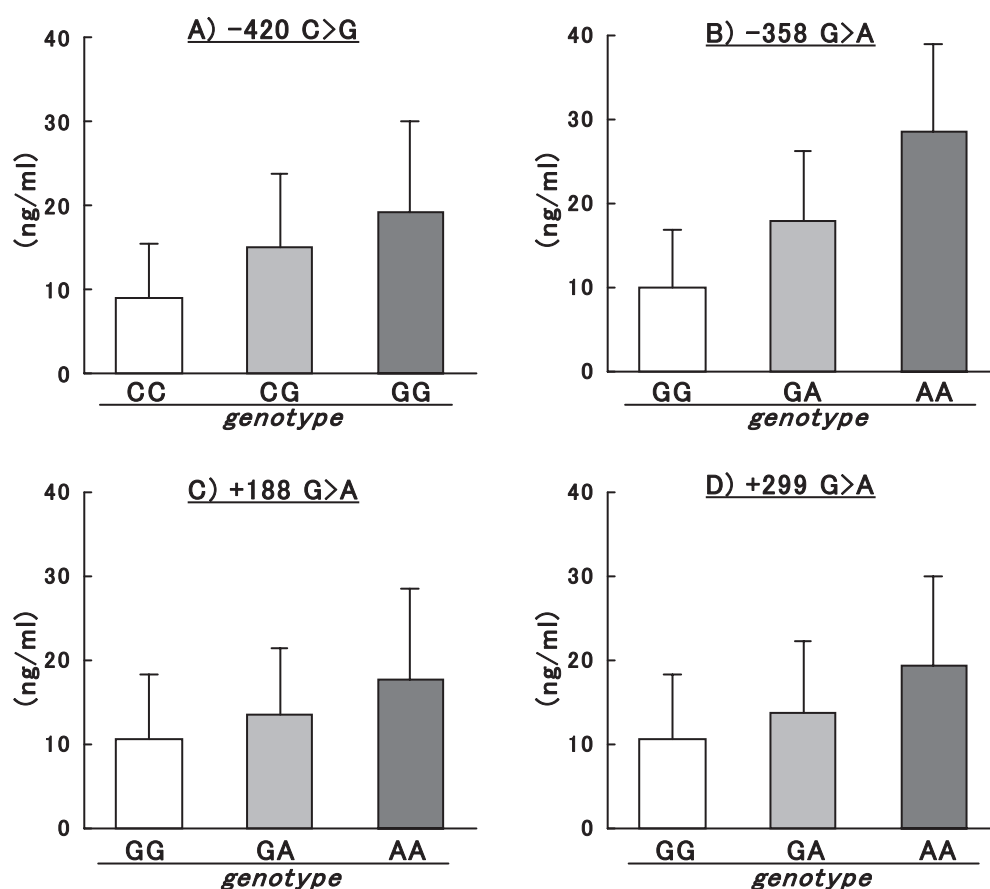


Figure 1 Serum resistin levels of each genotype in type 2 diabetic patients. The data represent mean \pm SD. In all polymorphisms, significant increase of serum resistin levels were observed according to the mutations.

SNPs において変異があるのに従って有意に増加した ($p < 0.001$) (Figure 1)。

さらに無変異群と変異群について比較したところ、血清レジスチン濃度は無変異群で 9.2 ± 6.3 ng/ml、変異群が 21.5 ± 11.2 ng/ml と変異群は無変異群に比べて有意に増加した ($p < 0.001$) (Figure 2)。臨床検査項目では、空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリン及びHOMA-Rなどのインスリン抵抗性に関する項目について明らかな差は認められなかった。さらにトリグリセリド、総コレステロール及びHDLコレステロールなどの血清脂質項目についても明らかな違いは認められなかった (Table 4)。しかし、Ccrにおいて、それぞれ 85 ± 39 ml/min、 67 ± 27 ml/min と変異群で有意に減少した ($p = 0.025$) (Table 4)。

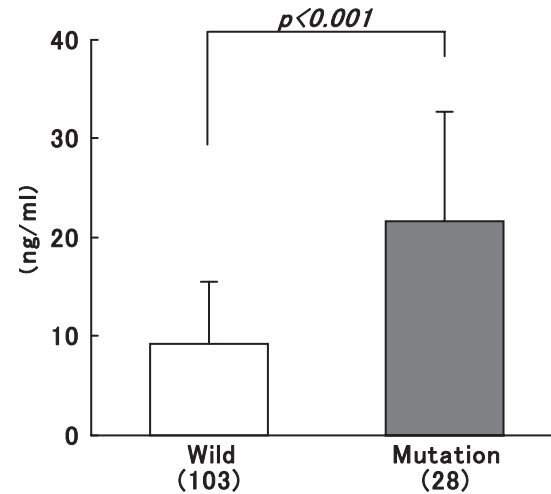


Figure 2 Comparison of serum resistin levels between wild and mutation group in type 2 diabetic patients. (wild group: wild type in all polymorphisms, mutation group: three or four variants among four polymorphisms) The data represent mean \pm SD. Significant difference (Student's t-test : $p < 0.001$) was present between wild and mutation group. Numbers of patients are given in parentheses.

Table 4 Comparison of clinical characteristics between wild and mutation group

	genotype group	
	Wild	Mutation
Age (years)	59.9 \pm 12.1	64.9 \pm 13.0
Diabetes duration (years)	12.5 \pm 8.6	17.7 \pm 11.0 **
Body mass index (kg/m ²)	23.7 \pm 4.4	23.3 \pm 4.1
HbA1c (%)	7.6 \pm 1.7	7.0 \pm 1.0
Fasting blood glucose (mg/dl)	155 \pm 55	132 \pm 24
Fasting insulin (μ U/ml)	6.6 \pm 5.5	7.8 \pm 8.9
HOMA-R	2.6 \pm 2.2	2.5 \pm 2.9
Systolic blood pressure (mmHg)	131 \pm 16	132 \pm 19
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 \pm 11	74 \pm 12
Total cholesterol (mg/dl)	202 \pm 31	203 \pm 40
HDL-cholesterol (mg/dl)	53 \pm 16	55 \pm 16
LDL-cholesterol (mg/dl)	121 \pm 29	123 \pm 38
Triglycerides (mg/dl) #	135 \pm 82	116 \pm 58
Creatinine (mg/dl)	0.9 \pm 0.9	1.0 \pm 0.9
Creatinine clearance (ml/min)	85.4 \pm 39.5	67.2 \pm 26.5 *

The data represent mean \pm SD. Student's t-test or # Mann-Whitney test is used for the statistical analysis. Significantly different from wild group, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

wild group : wild type in all polymorphisms

mutation group : three or four variants among four polymorphisms

考察

このたびの研究では、2型糖尿病患者の血清レジスチン濃度と4つのレジスチンSNPsとの関連について検討した。その結果、レジスチン SNP-420 C>G、SNP-358 G>A、SNP+188 G>A 及び SNP+299 G>A の全てにおいて、変異があるのに従って血清レジスチン濃度は有意に増加した。さらに、全てに変異が見られない無変異群に対して3つ以上が変異型ホモである変異群ではCcrが有意に低下した。

レジスチンSNPsの変異によって血中レジスチン濃度が変化するという報告はまだ少なく、このたびの我々が検討した4つのSNPsのうちではSNP-420 C>Gと-358 G>Aのプロモーター領域のものしかない。Osawaら¹⁰⁾は93人の2型糖尿病患者の血中レジスチン濃度とレジスチンSNP-420 C>Gとの関連について検討し、Gアレルの数に従って血中レジスチン濃度は高くなると報告している。さらにChoら¹¹⁾は411人の2型糖尿病患者と173人の健常者のどちらにおいても、血中レジスチン濃度はレジスチンSNP-420 C>GのGアレルの数に従って高くなると報告している。Azumaら¹²⁾は、60人の日本人肥満者において、レジスチンSNP-420 C>G及び-358 G>Aのどちらも変異があるのに従ってレジスチン濃度は増加したと報告した。これらの報告は本研究と同様の結果である。血中レジスチン濃度の変化とレジスチンSNPsとの関連について、Osawaら¹⁰⁾はレジスチンSNP-420 C>Gの変異が転写因子Sp1とSp3の結合を促進してレジスチンの転写を亢進させることを明らかにした。しかし、このたび我々が扱った4つのSNPsの中で転写因子の存在まで明らかにされているものはこのSNP-420 C>Gのみであり、他のSNPsについてはいまだ明らかにされていない。さらに、Choら¹¹⁾は2型糖尿病患者において、SNP-537 A>CのCアレルの存在によって血中レジスチン濃度は低下し、SNP-537AとSNP-420Gのハプロタイプで有意に血中レジスチン濃度は高くなると報告し

ている。本研究の4つのSNPsについても、今後、ハプロタイプについての検討を要する。

これまでの報告では、レジスチン濃度あるいはレジスチンSNPsと肥満やインスリン抵抗性との間に関連がみられたとする報告^{3-5,12)}が存在するが、本研究ではBMIやインスリン抵抗性を示す指標及び血中脂質濃度とレジスチン濃度に関連はみられなかった。Ochiら¹³⁾は日本人2型糖尿病患者においてレジスチンSNP+299 G>Aとインスリン抵抗性に関連はみられなかったと報告している。この他にもレジスチン濃度⁷⁾あるいはレジスチンSNP-420 C>G¹⁴⁾とインスリン抵抗性に関係がみられないとする報告も存在する。このようにレジスチン濃度あるいはレジスチンSNPsと肥満やインスリン抵抗性との間の関連については、まだ一定の見解は得られておらず、さらに今後の検討が必要である。

本研究では、変異群においてCcrが有意に低下していた。すなわち、血中レジスチン濃度が高い患者ほどGFR（糸球体濾過率）が低下することになる。血中レジスチン濃度と腎機能の関係についての報告は数報存在し、Malyszkoら¹⁵⁾は健常人に比べて腎移植患者で血中レジスチン濃度は有意に増加したと報告した。さらに、95人の透析患者の中でCRPが高い群でレジスチン濃度は有意に高く、レジスチン濃度が炎症と関係していることを示した¹⁶⁾。またAxelssonら¹⁷⁾は血中レジスチン濃度が対照群、中等度腎障害患者及び重度腎障害患者の順で有意に増加したとしている。さらに血中レジスチン濃度とGFRが強く相関することも報告されており^{18,19)}、その中でRischら²⁰⁾はその相関は $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の患者群でみられ、 $GFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の患者群では血中レジスチン濃度とGFRは相関しなかったと述べている。これらの血中レジスチン濃度とGFRの関係に関する報告と本研究で得られたレジスチンSNPsとCcrの関係に関する結果から、レジスチンSNPsの変異が血中レジスチン濃度を増加させ、これがGFRに影響を及ぼしている可能性が考えられる。

しかし、12.5 kDa という小さなレジスチン蛋白は理論上、糸球体での濾過が可能である。従って、上述とは逆に、腎機能が低下したためにレジスチンの排泄が低下し、そのために血中レジスチン濃度が上昇した可能性も推測される。実際に、Malyszko ら¹⁶⁾ は、透析患者で、腎機能が残存している患者はそうでない患者よりもレジスチン濃度は低かったと論じている。将来的に、血中レジスチン濃度とGFRとの研究が進めば、血中レジスチン濃度は腎機能障害の炎症マーカーとして臨床検査で応用されることも期待できる。

以上のことから、血中レジスチン濃度はGFRの低下によって上昇している可能性も残しているが、2型糖尿病患者において、レジスチンSNPsの変異は糖尿病性腎症の発症と進展に関与している可能性を示唆した。今後はレジスチンが腎疾患にどのように関わっているのかが明らかにされ、糖尿病性腎症の発症と予防に応用されることが望まれる。

文献

- 1) Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 ; 409 : 307-312.
- 2) Lehrke M, Reilly MP, Millington SC et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004 ; 1 : e45.
- 3) Matsuda M, Kawasaki F, Yamada Y et al. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet. Med.* 2004 ; 21 : 881-888.
- 4) Bouchard L, Weisnagel SJ, Engert JC et al. Human resistin gene polymorphism is associated with visceral obesity and fasting and oral glucose stimulated C-peptide in the Quebec Family Study. *J. Endocrinol. Invest.* 2004 ; 27 : 1003-1009.
- 5) Conneely KN, Silander K, Scott LJ et al. Variation in the resistin gene is associated with obesity and insulin-related phenotypes in Finnish subjects. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1782-1788.
- 6) Tan MS, Chang SY, Chang DM et al. Association of resistin gene 3'-untranslated region +62G → A polymorphism with type 2 diabetes and hypertension in a Chinese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 ; 88 : 1258-1263.
- 7) Yaturu S, Daberry RP, Rains J et al. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine* 2006 ; 34 : 219-223.
- 8) Verma S, Li SH, Wang CH et al. Resistin promotes endothelial cell activation further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003 ; 108 : 736-740.
- 9) Kawanami D, Maemura K, Takeda N et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells : a new insight into adipocytokine-endothelial cell interaction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004 ; 314 : 415-419.
- 10) Osawa H, Yamada K, Onuma H et al. The G/G Genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increase type diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am. J. Hum. Genet.* 2004 ; 75 : 678-686.
- 11) Cho YM, Youn B-S, Chung SS et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 559-565.
- 12) Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH A resistin gene polymorphism is associated with body mass index in women. *Hum. Genet.* 2004 ; 115 : 208-212.
- 13) Ochi M, Osawa H, Onuma H et al. The absence of evidence for major effects of the frequent SNP +299G>A in the resistin gene on susceptibility to insulin resistance syndroms associated with Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003 ; 61 : 191-198.
- 14) Azuma K, Oguchi S, Matsubara Y et al. Novel resistin promoter polymorphisms : association with serum resistin level in Japanese obese individuals. *Horm. Metab. Res.* 2004 ; 36 : 564-570.
- 15) Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K et al. Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant. Proc.* 2006 ; 38 : 3434-3436.
- 16) Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P et al. Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in haemodialysed patients.

Nephrology 2007 ; 12 : 246-253.

- 17) Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006 ; 69 : 596-604.
- 18) Jan TK, Björn B, Susanne G et al. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am. J. Kidney. Dis.* 2003 ; 42 : 62-66.
- 19) Allison AE, Rauoof M, George G et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 2007 ; 50 : 708-714.
- 20) Risch L, Saely C, Hoefle G et al. Relationship between glomerular filtration rate and the adipokines adiponectin, resistin and leptin in coronary patients with predominant normal or mildly impaired renal function. *Clin. Chim. Acta.* 2007 ; 376 : 108-113.

Abstract

Association of resistin polymorphisms with serum resistin levels and diabetic complications in Japanese type 2 diabetic patients

Takayoshi Tsukahara^{*}, Atsuko Watarai^{**} and Eitaro Nakashima^{***}

Resistin, which has found to increase insulin resistance, recently come to the attention because of the association with the vascular disorder in the diabetic patients. It is thought that the SNPs (single nucleotide polymorphisms) of resistin gene, which may determine serum resistin levels, contribute to the progression of diabetes complications. In this study, we investigated the association of resistin polymorphisms with serum resistin levels and prevalence of diabetic complications. We measured serum resistin concentrations and clinical laboratory, and examined the association with the frequencies of SNPs; -420 C>G, -358 G>A, +188 G>A, and +299 G>A of resistin gene in 386 Japanese type 2 diabetic patients. In all resistin polymorphisms, serum resistin level significantly increased according to the presence of mutations ($p<0.001$). In the comparison with wild (wild type in all polymorphisms) and mutation group (three or four variants among four polymorphisms), blood glucose level, HbA1c, insulin, triglycerides, total cholesterol and HDL-cholesterol did not have the significant difference. On the other hand, the creatinine clearance significantly decreased in mutation group ($p=0.025$). Thus, SNPs of -420 C>G, -358 G>A, +188 G>A, and +299 G>A in the resistin gene are associated with serum resistin level. Furthermore, results of this study suggest that this polymorphisms play a part in the onset or the development of diabetic nephropathy.

Keywords: Type 2 diabetes, resistin, genetic polymorphism, diabetic nephropathy

^{*} School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Art and Sciences

^{**} Tosei General Hospital

^{***} Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine