

Genome informaticsに基づいた新しい糖尿病の分類体系の確立

●松澤 祐次 ◆宮川 潤一郎 ◆船橋 徹 ◆山縣 和也

大阪大学医学系研究科分子制御内科学

研究の目的と進め方

糖尿病の病態はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全に大別される。我々は adiponectin や aquaporin がインスリン抵抗性に、hepatocyte nuclear factor がインスリン分泌に関与していることを明らかにしてきた。本研究はインスリン抵抗性、分泌不全の形成に重要な遺伝子群の解析を行うことにより多因子疾患としての糖尿病の新しい分類体系を確立を試みようとするものである。そのために、(1)我々がこれまで同定した脂肪組織発現遺伝子と β 細胞転写因子について SNPs を同定する。(2)糖尿病患者のインスリン分泌能およびインスリン抵抗性を評価する。(3)上記遺伝子群の SNPs と各病態との関連を検討し、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全の形成に重要な SNPs を決定する。

2001 年度の研究の当初計画

- (1) Adiponectin および aquaporin adipose をはじめとした脂肪細胞特異的遺伝子のゲノム構造の決定と SNPs の同定。HNF およびその標的遺伝子の SNPs の決定。
- (2) 糖尿病患者および正常コントロールのゲノムおよびインスリン分泌能・抵抗性に関する臨床データの収集。

2001 年度の成果

脂肪組織特異的発現遺伝子の発現調節解析

Adiponectin の血中濃度は、2 型糖尿病では血中濃度が低下しており、本分子の血中濃度低下はクランプ法によるインスリン抵抗性と密接に関連すること (Hotta K. Diabetes), 糖尿病動物では遺伝子発現が低下し、PPAR γ 活性化により発現が誘導されること、この調節はプロモーターレベルでおこること (Maeda N. Diabetes) を明らかにした。一方 Aquaporin adipose (AQPap) は脂肪細胞に高発現するグリセロールチャネル分子で脂肪細胞からのグリセロール放出を促す。その発現はインスリンで抑制されるが、インスリン抵抗性状態では調節が障害され糖新生基質であるグリセロール放出が亢進している。本遺伝子の発現調節領域内にインスリンによる負の調節領域を決定した (Kishida K. JBC, Kishida K. JBC)。また、インスリン分泌に関連する HNF-1 α の標的遺伝子として glucose transporter type 2 (GLUT2),

HNF-4 α の新規コアクチベーターとして thyroid receptor interacting protein 3 (TRIP3) をそれぞれ同定した (Yamagata K. Diabetes 2002, Iwahashi H. Diabetes 2002)。HNF の SNPs も複数個同定している。糖尿病患者のインスリン分泌能・抵抗性についても順次、評価をおこなっている。

国内外での成果の位置づけ

最近米国より本分子のマウスホモログが脂肪酸代謝を促進し糖代謝にも影響すること、フランスより 2 型糖尿病遺伝子座の一つとして adiponectin 遺伝子が存在する 3q27 が同定された。これらは私達が提唱した、本分子の調節異常によるインスリン抵抗性惹起作用を裏付けるものであり、SNP 解析の重要性が確認された。

達成できなかったこと、予想外の困難、その理由

糖尿病患者をインスリン分泌不全・インスリン抵抗性が主体のものに分類し、検討を行っているが、糖毒性など糖尿病のコントロール状況などにより病態が修飾され、正確な分類が困難な症例の存在が多数存在する。

今後の課題

糖尿病患者の糖毒性など修飾因子をできるだけ排除した上でインスリン分泌能・抵抗性の再評価を行い、SNP データとの関連を検討する。単独の SNP で検討するより、ハプロタイプを用いた比較の方がより有効であると考えられ、上記各遺伝子の SNPs についてハプロタイプを決定する。

成果公表リスト

1. Yamagata K, Nammo T, Moriwaki M, Ihara A, Iizuka K, Yang Q, Satoh T, Li M, Uenaka R, Okita K, Iwahashi H, Zhu Q, Cao Y, Imagawa A, Tochino Y, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y : Overexpression of dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor-1 α in pancreatic β -cells causes abnormal islet architecture with decreased expression of E-cadherin, reduced β -cell proliferation, and diabetes. Diabetes 51 : 114-123, 2002.
2. Iwahashi H, Yamagata K, Yoshiuchi I, Terasaki J, Yang Q, Fukui K, Ihara A, Zhu Q, Asakura T, Cao Y, Imagawa A, Namba M, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y : Thyroid hormone receptor interacting protein (Trip3) is a novel coactivator of hepatocyte nuclear factor-4 (HNF-4) Diabetes 2002 (in press).

