

1 型糖尿病原因遺伝子の解明

●横井 伯英¹⁾ 三木 隆司²⁾

1) 千葉大学医学部 2) 千葉大学遺伝子実験施設

研究の目的と進め方

1 型糖尿病は遺伝要因と環境要因が複雑に関与する多因子疾患である。1 型糖尿病の遺伝解析から MHC が主要な遺伝要因であるとされているが、発症にはその他の複数の遺伝要因の関与が必要である。多数の疾患感受性遺伝子座が染色体上にマップされているが、責任遺伝子本体はほとんど同定されていない。多因子疾患の原因遺伝子を同定する強力な手法の 1 つとして、モデル動物からのアプローチがある。1 型糖尿病を自然発症するモデル動物として NOD マウスと BB ラットがよく知られているが、新たに Komeda diabetes-prone (KDP) ラットが開発された。

本研究では、KDP ラットにおける 1 型糖尿病の責任遺伝子を同定し、その発症機序を分子レベルで解明するとともに、当該遺伝子のヒト 1 型糖尿病における関与を明らかにすることを目的とする。

これまで、KDP ラットの 1 型糖尿病について遺伝解析を行い、MHC 領域以外の原因遺伝子座 *Iddm / kdp1* をラット第 11 染色体にマップした (J. Clin. Invest. 100 : 2015, 1997)。最近、ポジショナルクローニングの手法によって候補遺伝子を見出し、KDP ラットの病態の原因と考えられる変異を同定した (論文投稿中)。解析の結果から、KDP ラットにおける 1 型糖尿病の遺伝的感受性は作用の強い 2 つの遺伝因子、特定の MHC ハプロタイプと *Iddm / kdp1* でほぼ規定されていると考えられた。そこで、MHC と *Iddm / kdp1* 遺伝子の組み合わせと病態との関連を詳細に解析するために、現在種々の MHC ハプロタイプを有するラット系統に *Iddm / kdp1* 遺伝子を組み込んだコンジュニクアラットの作出を始めた。また、ヒト 1 型糖尿病における *Iddm / kdp1* 相同遺伝子の変異および多型の関与を検討するために、当該遺伝子の遺伝子構造を決定し、現在 1 型糖尿病患者における遺伝子変異の検索および SNP のスクリーニングを行っている。同定した遺伝子変異および SNP について非糖尿病患者における頻度との比較ならびに MHC ハプロタイプとの組み合わせと発症との関連を検討し、ヒト 1 型糖尿病における関与を明らかにする。

2001 年度の研究の当初計画

- (1) ヒト 1 型糖尿病患者において、*Iddm / kdp1* 相同遺伝子の遺伝子変異を検索する。
- (2) *Iddm / kdp1* ノックアウトマウスの作製を開始する。

2001 年度の成果

- (1) 100 例の 1 型糖尿病患者において *Iddm / kdp1* 相同遺伝子の遺伝子変異を検索し、種々の変異および多型を同定した。

(2) 当初は *Iddm / kdp1* ノックアウトマウスの作製を計画したが、より早く解析するために *Iddm / kdp1* コンジュニクアラットを作出することにした。ここでは MHC と *Iddm / kdp1* 遺伝子の組み合わせと病態との関連を詳細に解析することを目的としており、それを達成するためには種々の MHC ハプロタイプを有するラット系統に KDP ラットの *Iddm / kdp1* 遺伝子座を組み込んだコンジュニクアラットを作出する方が迅速であると考えた。

国内外での成果の位置づけ

1 型糖尿病の遺伝解析は国内外で進められているが、MHC 以外の疾患感受性遺伝子座における責任遺伝子本体はほとんど明らかでない。責任遺伝子本体の同定は発症機序の解明に寄与し、発症予知、予防、診断および治療の糸口になる。KDP ラットの原因遺伝子 *Iddm / kdp1* はこれまで 1 型糖尿病への関与が全く報告されていないものである。よって、ヒト 1 型糖尿病患者の *Iddm / kdp1* 相同遺伝子において同定した変異および多型は新しい知見である。また、MHC と *Iddm / kdp1* 遺伝子の組み合わせと病態との関連を解析することを目的とした *Iddm / kdp1* コンジュニクアラットの作出はわれわれ独自の研究である。

達成できなかったこと、予想外の困難、及びその理由

当初は *Iddm / kdp1* ノックアウトマウスの作製を計画したが、*Iddm / kdp1* コンジュニクアラットを作出することに計画を修正した。MHC と *Iddm / kdp1* 遺伝子の組み合わせと病態との関連を詳細に解析することを目的としており、それを達成するためには種々の MHC ハプロタイプを有するラット系統に KDP ラットの *Iddm / kdp1* 遺伝子座を組み込んだコンジュニクアラットを作出する方が迅速であると考えた。

今後の課題

ヒト 1 型糖尿病のサンプルを追加して *Iddm / kdp1* 相同遺伝子の解析を行う。同定した変異および多型については非糖尿病患者との頻度の比較およびハプロタイプ解析を行い、ヒト 1 型糖尿病への関与を詳細に検討する。また、同一のサンプルにおいて、MHC ハプロタイプのタイピングを行い、*Iddm / kdp1* 遺伝子と MHC ハプロタイプの組み合わせと 1 型糖尿病発症との関連を検討し、それらの発症への関与を明らかにする。さらに、種々の MHC ハプロタイプを有するラット系統に KDP ラットの *Iddm / kdp1* 遺伝子座を組み込んだコンジュニクアラットを作出し、MHC と *Iddm / kdp1* 遺伝子の組み合わせと病態との関連を明らかにする。