

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09409

研究課題名(和文)メタボ関連疾患における網羅的ゲノム・エピゲノム制御機構

研究課題名(英文)Genomic and epigenomic regulations of metabolic syndrome related diseases.

## 研究代表者

庄嶋 伸浩 (Shojima, Nobuhiro)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：00447393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：メタボリックシンドロームや糖尿病などの代謝疾患は、内臓脂肪の蓄積とこれに伴うインスリン抵抗性が病態の根本にある。重度の表現型を伴うゲノムDNAにおける変化について、蛋白の機能や立体構造の変化について解析し、遺伝子のアミノ酸が変異することにより、糖尿病などの疾患の発症を促進し、アミノ酸変異の位置や種類が、疾患の重症度に関与することを明らかにした。脂肪組織において、組織や表現型と関連したエピゲノム状態が認められた。組織や表現型と関連したゲノムやエピゲノム変化について、メタボリックシンドロームなどの病態へ関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Accumulation of adipose tissue cause insulin resistance and lead to metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Genomic changes in protein coding lesion of signaling molecules correlated to structural changes and disease severity. We analyzed epigenetic change in adipose tissue and found fat-specific epigenetic changes. Genetic and epigenetic regulations of protein structure and gene expressions are supposed to be important to disease progression. These findings may contribute to elucidate the molecular mechanisms of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

研究分野：代謝

キーワード：糖尿病 メタボリックシンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドローム・糖尿病は、内臓脂肪の蓄積が病態の根本にあり、素因としてゲノムやエピゲノムによる制御の重要性が示唆されている。2型糖尿病の全ゲノム解析により、ノンコーディングRNAを疾患感受性遺伝子として見出されている。脂肪組織のノンコーディングRNAの検討により、インスリンシグナルに関与し、内臓脂肪において皮下脂肪と比較して発現が高いマイクロRNAを認められた。エピゲノム制御に関して、安定なゲノム修飾であるDNAのメチル化と、比較的動的なヒストン修飾の組み合わせなどが重要と考えられている。DNAメチル化は、現在の遺伝子調節機構のほか、過去、未来のゲノム機能を含む情報である。本研究では、ゲノムについては、ゲノムDNAの変化に伴う蛋白の機能や立体構造の変化について解析する。皮下・内臓脂肪を用いて、メチル化状態やマイクロRNAの発現量を調べ、細胞やマウスを用いた機能解析を行い、糖尿病・メタボリックシンドロームにおけるエピゲノム制御を統合的に解明する。脂肪組織を利用した解析を行って、ゲノムおよびエピゲノムによる遺伝子発現の変化を、明らかにする基盤となる研究を行う。

## 2. 研究の目的

ゲノム制御に関しては、遺伝子のアミノ酸変異により、疾患の発症を促進し、アミノ酸変異の位置や種類が、疾患の重症度に関与することが明らかになってきている。脂肪組織等を用いて、DNAメチル化状態やmRNAの発現量やゲノムDNAの変異を調べ、細胞やマウスを用いた機能解析を行い、糖尿病・メタボリックシンドロームにおけるゲノム・エピゲノム制御を統合的に解明する。エピゲノム制御に関して、ゲノムへの修飾であるDNAのメチ

ル化と、ヒストン修飾の組み合わせが重要と考えられている。脂肪組織や細胞を利用した解析を行って、DNAのメチル化による遺伝子発現の変化を明らかにする。マイクロRNAなどのエピゲノム変化は、ターゲットとなる遺伝子が予測できるが、詳細な分子メカニズムの詳細を明らかにする。脂肪分化への効果や、脂肪負荷時の発現制御、アディポカイン産生について、培養脂肪細胞やマウスでの検討が必要である。

## 3. 研究の方法

重度の表現型を伴うゲノムDNAの変化については、そのゲノムDNAの変化に伴う蛋白の機能や立体構造の変化について解析する。さらに立体構造の変化の度合いと蛋白の機能の変化や疾患の重症度の関連について検討する。脂肪組織について、マイクロRNAおよびDNAを抽出し、腹囲や血糖値などの糖尿病・メタボリックシンドローム関連の臨床的諸指標とあわせて相関解析を行った。糖尿病・メタボリックシンドローム関連の臨床的諸指標として、腹囲、空腹時血糖値、空腹時インスリン値、総コレステロール値、HDL-コレステロール値、中性脂肪値、収縮期・拡張期血圧、糖尿病・高血圧・高脂血症・肥満の家族歴などを収集しロジスティック回帰分析に用いるデータセットを作成した。メチル化DNA結合ドメイン(MBD)タンパク質を使用して、メチル化DNA領域を特異的に濃縮した後、シーケンス解析を行う手法(MBD-based Methylation Sequencing)にてメチル化DNA領域を検出した。データ処理に関しては、クオリティの確認、リファレンス配列へのアライメントを行った。その後、多型・変異の検出、アノテーションを行い、疾患候補変異の絞り込みを行った。

#### 4. 研究成果

重度の表現型を伴うゲノムDNAにおける変化については、そのゲノムDNAの変化に伴う蛋白の機能や立体構造の変化について解析した。ゲノム制御に関して、遺伝子のアミノ酸が変異することにより、糖尿病などの疾患の発症を促進し、アミノ酸変異の位置や種類が、疾患の重症度に関与することを明らかにした。脂肪組織のmRNAの検討により、内臓脂肪において皮下脂肪と比較してDNAメチル化や発現が有意に異なるエピゲノム変化を見出した。DNAのメチル化による遺伝子発現の変化について検討し、組織により特徴的なエピゲノム変化について明らかにした。この組織や表現型と関連したエピゲノム変化について、メタボリックシンドロームなどの病態へ関与する可能性が示唆された。糖尿病や肥満の早い段階で、メチル化をうけやすいマーカーとなる新規の遺伝子を認めた。また、脂肪組織において肥満や代謝におけるメチル化の状態などを調べて、エピゲノム制御における違いを明らかにした。さらに、転写因子PPAR $\alpha$  やアディポネクチンのプロモーター領域において、メチル化の部位や度合いと糖尿病や肥満の関連を検討し、関連する部位を認めた。ゲノムDNAの変異や、DNAのメチル化の状態やmRNAの発現量の変化などのゲノムおよびエピゲノム制御により、糖尿病・メタボリックシンドロームの発症が関与している可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

庄嶋伸浩、山内敏正、鈴木顕、細江隼、門脇孝、ゲノムワイド関連解析による糖尿病および糖尿病合併症の遺伝素因の解明と精密医療の実現、メディカルビューポイント、査読無、39巻、2018、2-3、DOI: なし  
Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor

Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 査読有. 41巻. 2018. e52-e55, 10.2337/dc17-2095  
Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 査読有. 2018, 10.1111/dom.13260  
Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, Shojima N, Ananiadou S, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 査読有. 2018, 10.1111/dom.13291  
庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、多因子疾患2型糖尿病、月刊糖尿病、査読無、9巻、2017、57-64、DOI: なし  
庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、肥満症に合併する健康障害と治療: 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常) 最新医学 別冊 診断と治療のABC 128 肥満症、査読無、128巻、2017、88-96、DOI: なし  
庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、肥満症に合併する代表的疾患の治療のポイント 耐糖能障害と高血圧、The Lipid、査読無、28巻、2017、36-44、DOI: なし  
庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、日本人2型糖尿病のインスリン抵抗性の特異性、月刊糖尿病、査読無、9巻、2017、15-22 DOI: なし  
Yamada T, Shojima N, Hara K, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, secondary infection, and hypoglycemia in critically ill pediatric patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 査読有. 3巻. 2017. 1427-1429, 10.1007/s00134-017-4801-5  
Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tusnad T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes*. 査読有. 66巻. 2017. 2713-2723, 10.2337/db17-0301  
Shojima N, Kadowaki T, Synthetic gene circuits: Insulin self-regulation. *Nature Biomedical Engineering*. 査読有. 1巻. 2017. 120, 10.1038/s41551-016-0020

Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine*. 査読有 . 43 巻.2017. 1-15, 10.1007/s00134-016-4523-0  
庄嶋伸浩, 山内敏正, 門脇 孝、非がん疾患における分子標的薬 糖尿病、腎臓内科・泌尿器科、査読無、7 巻、2016、68-73、DOI:なし  
Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Lactic acidosis due to attempted suicide with metformin overdose: A case report. *Diabetes Metabolism*. 査読有 . 42 巻 . 2016, 290-291 , 10.1016/j.diabet.2016.03.005  
Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. J-curve relation between daytime nap duration and type 2 diabetes or metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis. *Scientific Report*. 査読有 . 6 巻 . 2016.38075,10.1038/srep38075  
庄嶋伸浩, 山内敏正, 門脇 孝、メタボリックシンドローム・肥満症の診断と糖代謝異常、最新医学 別冊 診断と治療のABC 糖尿病、査読無、10 巻、2016、112-117、DOI:なし  
庄嶋伸浩, 山内敏正, 門脇 孝、メタボリックシンドローム・肥満症の診断と糖代謝異常、査読無、10 巻、2016、112-117、DOI:なし  
Imamura M, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun*. 査読有.7 巻. 2016.10531.国際共著該当,10.1038/ncomms10531  
庄嶋伸浩, 門脇孝、糖尿病総論、糖尿病の病因と病態、腎と透析、査読無、78 巻 2015、6-9、DOI:なし  
Yamada T, Hara K, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Daytime Napping and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. *Sleep*. 査読有 .38 巻.2015.1945-1953, 10.5665/sleep.5246

[学会発表](計21件)

細江隼、門脇弘子、宮冬樹、高倉 美菜香、脇裕典、笹子敬洋、鈴木顕、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、遺伝子パネル解析と蛋白質立体構造解析によるインスリン抵抗性の遺伝素因解明、第55回日本臨床分子医学会学術集会、2018

Tomohide Yamada, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Tight glucose control in critically ill pediatric patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association(国際学会). 2017  
Jun Hosoe, Hiroko Kadowaki, Fuyuki Miya, Katsuya Aizu, Ichiro Miyata, Tomoyuki Kawamura, Kenichi Satomura, Takeru Ito, Ken Suzuki, Tatsuhiko Tsunoda, Toshimasa Yamauchi, Nobuhiro Shojima, Takashi Kadowaki. Severe Insulin Resistance Caused by Mutations in INSR: Genotype-phenotype Correlations and Structural Characterization of the Mutations. 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (国際学会) .2017  
Tomohide Yamada, Shintaro Yanagimoto, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Dose-response Relationship between the Risk of Vasovagal Syncope and Body Mass Index. American Heart Association Quality of Care and Outcomes Research (国際学会) .2017  
細江隼、門脇弘子、宮冬樹、高倉美菜香、会津克哉、宮田市郎、川村智行、里村憲一、伊東建、原一雄、田中真生、石浦浩之、辻省次、鈴木顕、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、インスリン受容体遺伝子フィブロネクチンタイプ3ドメインにおける遺伝子変異の蛋白質立体構造への影響と臨床的重症度の関連、第62回日本人類遺伝学会大会、2017  
細江隼、門脇弘子、高倉美菜香、会津克哉、宮田市郎、川村智行、里村憲一、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、高度インスリン抵抗性を認める症例におけるインスリン受容体遺伝子変異の遺伝子型-表現型関連 (genotype-phenotype correlation)、第67回日本体質医学会総会、2017  
Jun Hosoe, Hiroko Kadowaki, Fuyuki Miya, Minaka Takakura, Katsuya Aizu, Ichiro Miyata, Tomoyuki Kawamura, Kenichi Satomura, Takeru Ito, Kazuo Hara, Masaki Tanaka, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Ken Suzuki, Tatsuhiko Tsumada, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Genotype-phenotype and structure-phenotype correlations of the insulin receptor gene mutations in patients with severe insulin resistance. 2017 American Society of Human Genetics (ASHG) Meeting (国際学会) .2017  
Tomohide Yamada, Nobuhiro Shojima,

Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Tight glucose control in critically ill pediatric patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. The 53th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会) .2017

細江隼、門脇弘子、宮冬樹、会津克哉、宮田市郎、川村智行、里村憲一、鈴木顕、高倉美菜香、角田達彦、山内敏正、庄嶋伸浩、門脇 孝、インスリン受容体遺伝子変異に関するタンパク質立体構造への影響と表現型の相関

(structure-phenotype correlation) 第60回日本糖尿病学会年次学術集会、2017

門脇 孝、山内敏正、鈴木顕、細江隼、高倉美菜香、庄嶋伸浩、角田達彦、前田土郎、久保充明、糖尿病の遺伝・環境因子の包括的解析による日本発次世代型精密医療、東京大学ゲノム医学研究機構第2回シンポジウム、2017

庄嶋伸浩、ヒト脂肪組織における DNA メチル化の解析と病態との関連、AMED-CREST研究開発領域 平成28年度領域会議 エピゲノム研究に基づく診断・治療に向けた新技術の創出、2017 細江隼、門脇弘子、会津克哉、高倉美菜香、望月弘、庄嶋伸浩、次世代シーケンサーの解析により臨床像を解明しえた妖精症の1例、臨床内分泌代謝UPDATE、2016

Tomohide Yamada, Nobuhiro Shojima, Kazuo Hara, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Daytime Napping, Daytime Sleepiness, And The Risk Of Metabolic Diseases: Dose-response Meta- analyses Using Restricted Cubic Spline Models. American College of Cardiology 16 Annual Scientific Session (国際学会) .2016

Tomohide Yamada, Nobuhiro Shojima, Kazuo Hara, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Association between daytime sleepiness or napping and the risk of type 2 diabetes and obesity: A meta-analysis. World Diabetes Congress 2015 (国際学会) .2015

Tomohide Yamada, Nobuhiro Shojima, Kazuo Hara, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki. Daytime napping, excessive daytime sleepiness, and risk of type 2 diabetes: A dose-response meta- analysis. The 8th Asia-Oceania Conference on Obesity(国際学会) .2015

Tomohide Yamada, Kazuo Hara, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, Excessive daytime

sleepiness, Daytime napping, and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. The 51th EASD annual meeting (国際学会) .2015

山田朋英、原一雄、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、昼寝時間と2型糖尿病、心血管疾患リスクはJカーブ型の関係を示す：制限三次スプラインモデルを用いた用量依存性メタアナリシス、第58回日本糖尿病学会年次学術集会、2015

②山田朋英、原一雄、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝、昼寝と2型糖尿病リスク：用量依存性メタアナリシス 第112回 日本内科学会総会・講演会、2015

〔図書〕(計1件)

庄嶋伸浩、門脇孝、人類の進化と糖尿病、糖尿病の理学療法、査読無、2015、2-8

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
東京大学糖尿病・代謝内科

<http://dm.umin.jp/>

東大病院

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

庄嶋 伸浩 (Nobuhiro, SHOJIMA)  
東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
研究者番号：00447393

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者  
なし