

令和元年6月21日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08631

研究課題名(和文) 2型糖尿病遺伝子SLC16A11/13のインスリン抵抗性における役割の解明

研究課題名(英文) Function of type 2 diabetes susceptibility genes SLC16A11/13

研究代表者

原 一雄 (Hara, Kazuo)

東京医科大学・医学部・兼任教授

研究者番号：50359600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：全ゲノム解析で同定した2型糖尿病感受性遺伝子座に位置するSlc16a13の個体レベルでの機能を発生工学的手法によって作成したSlc16a13遺伝子改変マウスで検討した。高脂肪食下で野生型マウスと比べて、血糖値、ハイドロキシ酪酸濃度、インスリン抵抗性が高い傾向にあり、SLC16A13遺伝子が他の2型糖尿病感受性遺伝子と組み合わせると、更に高脂肪食などの環境因子が重なることで2型糖尿病発症に關与する事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病感受性遺伝子は多数同定されているがその機能が個体レベルで明らかになっている例は少ない。肝臓で高発現するSLC16A13遺伝子の改変動物による個体レベルでの機能解析は初めてであり、日本人は欧米白人に比して軽度の肥満であっても肝臓などに異所性脂肪が蓄積しインスリン抵抗性が惹起されやすいことが指摘されている。肝臓におけるインスリン抵抗性の遺伝素因と分子機構を解明することは2型糖尿病の病態解明と新規治療法・予防法の開発に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The function of Slc16a13 gene located at the type 2 diabetes susceptibility locus identified by previous whole-genome association study was examined using Slc16a13 deficient mice. Blood glucose level,  $\gamma$ -hydroxybutyric acid concentration, and index for insulin resistance tend to be higher under a high-fat diet than in wild-type mice. The present study showed that SLC16A13 gene, in combination with other type 2 diabetes susceptibility genes, contribute to the onset of type 2 diabetes under obesity-prone environment including high-fat diet.

研究分野：2型糖尿病の成因

キーワード：ゲノム解析 感受性遺伝子 インスリン抵抗性

## 1. 研究開始当初の背景

日本人 2 型糖尿病の肥満度は近年一貫して上昇し、日本人は欧米白人に比して軽度の肥満であっても腹腔内や肝臓などの異所性脂肪蓄積は同程度でインスリン抵抗性が惹起されやすいことが指摘されている。肝臓における異所性脂肪蓄積はインスリン抵抗性と強く関連しており、肝臓での糖脂質代謝の重要性を考えると、肝臓における異所性脂肪蓄積・インスリン抵抗性の遺伝素因と分子機構を解明することは 2 型糖尿病の病態解明と新規治療法・予防法の開発に役立つことが期待される。2 型糖尿病におけるインスリン分泌低下に関わっている遺伝子やその多型は全ゲノム解析等によって多数同定され一部についてはその機能解析も進んでいることに比し、肝臓における異所性脂肪蓄積とインスリン抵抗性に関与する遺伝素因の詳細は明らかになっていない。報告者らは全ゲノム関連解析によって 17 番染色体短腕に 2 型糖尿病と強く関連する領域を同定した。その直後に米国の研究グループも同領域が 2 型糖尿病と関連することを報告している。本領域にはモノカルボン酸トランスポーターのファミリーに属する SLC16A11/SLC16A13 遺伝子が存在し、肝細胞に特異的に高発現していることが既知であった。これらのことから SLC16A11/SLC16A13 が肝臓におけるインスリン抵抗性に関与し 2 型糖尿病の発症に何らかの役割を担っている可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

発生工学的手法によって SLC16A11 並びに SLC16A13 遺伝子欠損マウスを作成して野生型との表現型を解析することによって両遺伝子のインスリン抵抗性、2 型糖尿病の発症に至る病態への寄与を個体レベルで明らかにする。

## 3. 研究の方法

Slc16a11 並びに Slc16a13 遺伝子発現を様々な条件で網羅的に解析する。Slc16a11 並びに Slc16a13 のホモ欠損マウスをそれぞれ作成し普通食下での体重、糖負荷試験後の血糖値、インスリン値を測定し野生型と比較する。高脂肪食下での体重増加、糖負荷試験による耐糖能、インスリン抵抗性指標値、血中ケトン体レベルなどを野生型と比較する。作成した遺伝子改変マウスについて脂肪組織重量、肝臓の脂肪含有量について評価を行う。また SLC16A11 並びに SLC16A13 遺伝子産物の細胞内局在について Fa2N-4 細胞を用いた免疫染色により検討する。

## 4. 研究成果

SLC16A13 遺伝子は肝臓・脂肪細胞で高発現していること、高脂肪食や種々の脂肪酸負荷下において肝臓で発現が変化する傾向にあることが分かった。細胞内局在に関して SLC16A11 は小胞体に主に局在し細胞膜にはわずかに存在するのみと報告されているが、Fa2N-4 細胞の免疫染色による検討では SLC16A11 は滑面小胞体で、SLC16A13 は核膜に存在する可能性が示唆された。通常食飼育下での体重、随時血糖値、経口ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験時の血糖効果作用、血中ケトン体レベルは野生型に比べ Slc16a11, Slc16a13 遺伝子改変マウスはいずれも差を認めなかった。高脂肪食負荷後の Slc16a13 ヘテロ欠損マウスでは野生型と比較して体重増加の程度が大きく随時血糖値に差を認めなかったがインスリン抵抗性指標が高値で、インスリン負荷試験では Slc16a13 ホモ欠損マウスは野生型に比してインスリンによる血糖効果作用が減弱している傾向にあった。高脂肪食下では Slc16a13 ホモ欠損マウス、Slc16a11 ホモ欠損マウスで野生型と比べて ハイドロキシ酪酸濃度が高い傾向が認められた。これまで 2 型糖尿病感受性遺伝子は数多く同定されているが、それらの遺伝子の機能変化が 2 型糖尿病の病態を引き起こすかどうか個体レベルで明らかにされたものは数少ない。SLC16A11/SLC16A13 遺伝子改変動物による個体レベルでの機能解析は初めてであり、高脂肪食下でインスリン抵抗性の傾向を示したことは、SLC16A11/SLC16A13 遺伝子が他の 2 型糖尿病感受性遺伝子と高脂肪食などと組

み合わさることで2型糖尿病発症に関与する事が示唆されたことは意義深い。今後はメタボローム解析やトランスポーター解析を行って基質プロファイルなどを明らかにし本遺伝子の機能を解明していく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

日本人における2型糖尿病感受性遺伝子の同定, 原 一雄, BIO Clinica(0919-8237)31 巻 12号 : 1316-1321, 2016 査読無し

2型糖尿病リスク遺伝子 SLC16A13 の機能に関する検討, 原 一雄、熊谷 勝義、小田原 雅人、日本成人病(生活習慣病)学会会誌 42 巻 65 項, 2016 査読有り

皮下・内臓脂肪のエピゲノムワイド関連解析, 原 一雄、庄嶋 伸浩、山内 敏正、植木 浩二郎、門脇 孝、小田原 雅人、糖尿病(0021-437X)59 巻 Suppl.1 Page S-459, 2016 査読有り

〔学会発表〕(計2件)

原 一雄: 2型糖尿病感受性遺伝子 SLC16A13 の機能解析. 第90回日本内分泌学会学術総会、2017年4月22日、京都

原 一雄 他: 皮下・内臓脂肪のエピゲノムワイド関連解析. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会、2016年5月21日、京都

〔図書〕(計0件)

〔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:

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:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：稲津 正人

ローマ字氏名：Inazu Masato

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 00297269

研究分担者氏名：熊谷 勝義

ローマ字氏名：Kumagai Katsuyoshi

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 20567911

研究分担者氏名：藤田 英俊

ローマ字氏名：Fujita Hidetoshi

所属研究機関名：東京医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁): 90571802

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：