

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07746

研究課題名(和文) DNA損傷修復異常が糖代謝に与える影響とインスリン抵抗性糖尿病発症機序の解明

研究課題名(英文) Analyses of effects on glucose metabolism and identification of pathogenic mechanism of insulin-resistant diabetes mellitus due to DNA repair deficiency.

研究代表者

高澤 啓 (Takasawa, Kei)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：50749463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Bloom患者由来不死化線維芽細胞を樹立し、インスリンおよびIGF-1刺激による受容体下流のリン酸化プロファイル解析を行う体制を確立している。
国内のBloom患者の臨床情報から、Bloom症候群の臨床的特徴として、思春期前後より顕在化するインスリン抵抗性および成長障害の要因となりうるIGF-1不応の存在を明らかにし、今後は治療方針を提唱する予定である。
類縁疾患に関しては、インスリン受容体異常症、毛細血管拡張性運動失調症、活性化PI3K-delta症候群に加え、Baller-Gerold症候群、Werner症候群、LIG4症候群の患者由来細胞を樹立し、並行解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発癌性や免疫調節異常を呈するDNA損傷修復異常症の一つである、Bloom症候群において小児期より高度インスリン抵抗性呈し、若年発症糖尿病を来すことを明らかにした。
Bloom症候群において、インスリン抵抗性(糖尿病発症)、成長因子であるIGF-1への不応性(成長障害)が共存することから、その分子学的発症機序を明らかにすることで、発癌と糖尿病発症、成長障害の新たな相関性を探求する。
同時に種々の類縁疾患(インスリン受容体異常症、毛細血管拡張性運動失調症、活性化PI3K-delta症候群、Werner症候群、LIG4症候群)の患者由来細胞を樹立し、並行解析を行うことで、上記の機序を補填していく。

研究成果の概要(英文)：We have established a system to analyze phosphorylation profiles downstream of insulin receptor upon insulin and IGF-1 stimulation for human B cell line derived from Bloom syndrome patients and transformed by Epstein-Barr Virus. In addition, we obtained cell-lines derived from patients with insulin receptor deficiencies, ataxia telangiectasia, and activated PI3K-delta syndrome, Baller-Gerold syndrome, Werner syndrome, and LIG4 syndrome for parallel analysis. Based on clinical information on patients with Bloom syndrome in Japan, we have identified the presence of insulin resistance that becomes apparent around puberty and IGF-1 non-response that may be a factor in growth failure as a clinical feature of Bloom syndrome. Given the fact, we plan to propose a treatment strategy for diabetes mellitus and insulin resistance in patients with Bloom syndrome.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：DNA損傷修復異常 インスリン抵抗性 Bloom症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

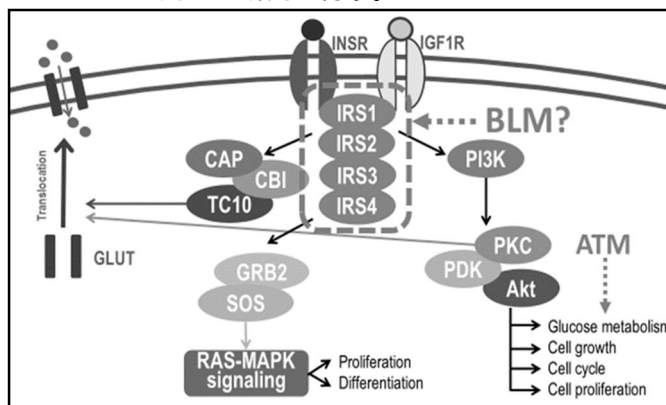
1. 研究開始当初の背景

Bloom 症候群(BS)は成長障害、日光過敏、免疫不全、若年性発癌を主訴とする稀な遺伝性疾患であり、DNA 損傷修復を担う DNA ヘリカーゼの一種である BLM の遺伝子異常で生じる。BS 患者では、非肥満にもかかわらずインスリン抵抗性を主体とした糖尿病を若年性に発症することが知られている (Cunniff C, et al. Mol Syndromol, 2017)。また、出生前後の成長障害の背景に IGF-1 不応が背景にあることが推測されている (Renes JS, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2013)。

DNA 損傷修復に関わる遺伝的疾患としては、Cockayne 症候群、Werner 症候群などの早老症や、毛細血管拡張性運動失調症(ATM)、BS など発癌や日光過敏を生じることが知られている。ATM や BS、Werner 症候群では、肥満を伴わないインスリン抵抗性を基盤とした糖代謝異常を若年性に発症することが知られており、その機序は長らく不明なままであった。

2. 研究の目的

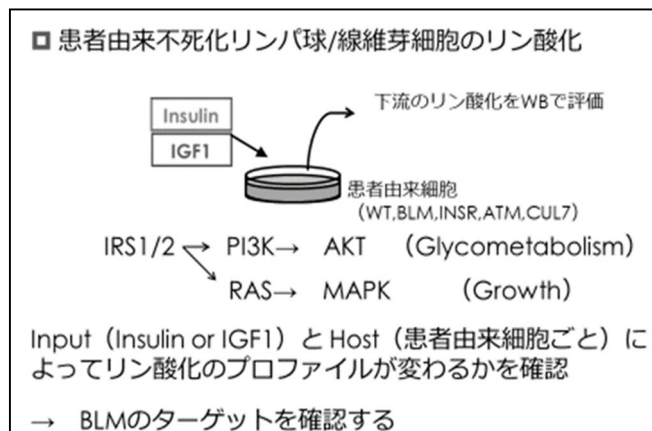
我々は、BS におけるインスリン抵抗性と IGF-1 不応の発症機序を明らかにするために、分子的・機能的相同性の高いインスリン受容体と IGF-1 受容体の下流カスケードの共通部位に BLM が作用する、という仮説(下図: インスリン/IGF-1 受容体下流カスケード)に基づき、患者由来細胞、iPS 細胞、モデルマウスを用いて研究を行う。



また、本研究は、並行して他の遺伝子異常に対する実験系も同一プラットフォームで構築する予定であり、各疾患単位(インスリン受容体異常症、ATM、Werner 症候群など)との比較検討を行いながら、DNA 損傷応答異常と糖代謝の関連、ひいては老化や悪性腫瘍と糖尿病の関連を多角的に解明していくことを目標とする。

3. 研究の方法

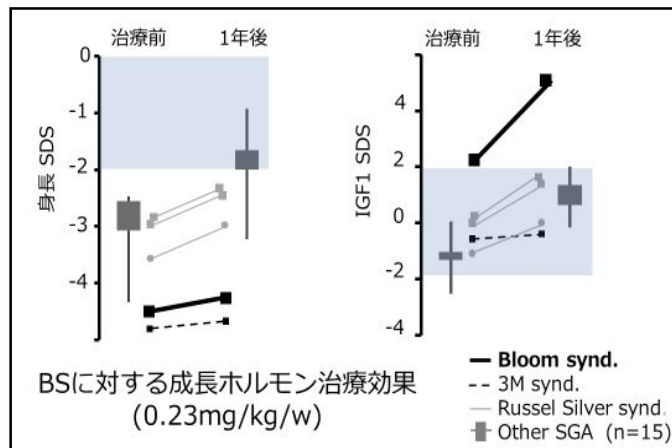
BS 患者由来細胞を用いて、インスリンおよび IGF-1 刺激による受容体下流のリン酸化プロファイルを Western Blotting にて評価し、BLM のターゲット分子を同定することで、BS におけるインスリン抵抗性および IGF1 不応の本態を明らかにする。並行して INSR 異常症(Tsuji-Hosokawa A, et al. Pediatr Diabetes, 2017)、ATM (Takagi M, et al. Cell Reports, 2015) およびその他の DNA 損傷修復異常の患者由来細胞でも同様の解析を行うことで、受容体下流のカスケードにおける BLM の特異的ターゲットを絞り込む。



上記で得られた知見を中心にインスリン抵抗性や IGF-1 不応をきたす機序を生体内において明らかにするため、BLM ノックアウトマウスにおける IGF-1 受容体発現組織（骨、肝、筋、脂肪組織）における糖代謝や脂肪組織における表現型、遺伝子発現プロファイルを確認する。

4. 研究成果

我々は自験例において、高度インスリン抵抗性 (HOMA-R: 39.3) を伴う糖尿病と IGF-1 不応による成長障害を呈する小児 BS 例を経験したため、第 53 回日本小児内分泌学会、第 93 回日本内分泌学会学術集会にて報告した。



本症例の臨床経過は *Pediatric Blood Cancer* 誌に報告した。(Pediatr Blood Cancer;70:e30655.)

国内の BS 患者の臨床情報から、BS の臨床的特徴として、思春期前後より顕在化するインスリン抵抗性および成長障害の要因となりうる IGF-1 不応の存在を明らかにした。今後は特に耐糖能異常を中心とした治療方針を提唱する予定である。

BS 患者由来不死化線維芽細胞を樹立し、インスリンおよび IGF-1 刺激による受容体下流のリン酸化プロファイル解析を行う体制を確立している。類縁疾患に関しては、インスリン受容体異常症、毛細血管拡張性運動失調症、活性化 PI3K-delta 症候群に加え、Baller-Gerold 症候群、Werner 症候群、LIG4 症候群の患者由来細胞を樹立した。これらのリン酸化プロファイル解析のプラットフォームの構築は、DNA 損傷応答異常と糖代謝、さらに老化や悪性腫瘍と糖尿病の関連を多角的に解明するための第一歩となりうるといえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishiyama Y, Mizuki K, Hoshino A, Hirabayashi S, Magara T, Ashiarai M, Miyamoto S, Ono R, Takahashi S, Hosoya Y, Niizato D, Yoshihara H, Nishimura A, Mitsuiki N, Kamiya T, Takasawa K, Kajiwara M, Kanegane H, Morio T, Manabe A, Isoda T, Hasegawa D, Takagi M.	4. 巻 70
2. 論文標題 Hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies in Bloom syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e30655
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pbc.30655.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takasawa Kei, Miyakawa Yuichi, Saito Yoko, Adachi Eriko, Shidei Tsunanori, Sutani Akito, Gau Maki, Nakagawa Ryuichi, Taki Atsuko, Kashimada Kenichi, Morio Tomohiro	4. 巻 94
2. 論文標題 Marked clinical heterogeneity in congenital hyperinsulinism due to a novel homozygous <i>ABCC8</i> mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 940 ~ 948
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cen.14443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takasawa Kei, Kanegane Hirokazu, Kashimada Kenichi, Morio Tomohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Endocrinopathies in Inborn Errors of Immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.786241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山野 春樹, 香川 礼子, 家村 綾正, 中川 竜一, 山内 建, 高澤 啓, 森尾 友宏, 岡田 賢, 鹿島田 健一
2. 発表標題 非肥満ながら糖尿病を発症する小児期がん経験者における肝線維化の検討
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 保志 ゆりか(川口市立医療センター 新生児集中治療科), 市川 知則, 勝屋 恭子, 早田 茉莉, 青木 龍, 森丘 千夏子, 高澤 啓, 鹿島田 健一, 箕面崎 至宏
2. 発表標題 四肢形成異常を伴うBaller-Gerold症候群の一例
3. 学会等名 第126回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 周平, 新里 大毅, 星野 顕宏, 満生 紀子, 神谷 尚宏, 磯田 健志, 高澤 啓, 金兼 弘和, 森尾 友宏, 高木 正稔
2. 発表標題 Bloom症候群に合併したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対しPo1a-BR療法を施行した一例
3. 学会等名 第64回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山野 春樹, 齋藤 洋子, 安達 恵利子, 我有 茉希, 山内 建, 中川 竜一, 酢谷 明人, 滝島 茂, 高澤 啓, 鹿島田 健一, 森尾 友宏
2. 発表標題 糖尿病を発症した小児期がん経験者における非アルコール性脂肪性肝疾患の検討(会議録) 山野 春樹(東京医科歯科大学 発生発達病態学分野), 齋藤 洋子, 安達 恵利子, 我有 茉希, 山内 建, 中川 竜一, 酢谷 明人, 滝島 茂, 高澤 啓, 鹿島田 健一, 森尾 友宏
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高澤啓
2. 発表標題 先天性重症インスリン抵抗性症候群の病態解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	鹿島田 健一 (Kashimada Kenichi) (80451938)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------