

平成 21 年 6 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590338

研究課題名（和文） 糖尿病の遺伝素因の解明とコホート集団の維持

研究課題名（英文） Study for the Genetics of diabetes mellitus and its complications with one large hospital based cohort.

研究代表者

岩崎 直子（IWASAKI NAOKO）

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70203370

研究成果の概要：罹患同胞対法全ゲノム解析により、21番染色体上に2型糖尿病の感受性領域を同定し、2003年に報告した。同領域の原因遺伝子/SNPの同定を継続し、2008年に新規の糖尿病感受性SNPを同定した。2型糖尿病1668人対正常者1700人でOR=1.76(1.37-2.25)、 $p < 1.5 \times 10^{-6}$ であり、多数例での再現性が確認できた。また、網膜症の感受性SNPとしてVEGF遺伝子2578多型を同定し、特許出願中である。さらに日本で1例目の巨大欠失によるMODY5例を同定し報告した。さらにエクソン欠失例も見出し報告した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：2型糖尿病 SNP 感受性遺伝子 遺伝子多型 網膜症 VEGF  
MODY 巨大欠失

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病のように環境遺伝相互作用 (gene-environmental interaction) による疾患では、断面調査研究結果の遺伝疫学コホートによるvalidationがきわめて重要である。東京女子医科大学糖尿病センターでは眼科と内科で診療録を共有、質の高い眼科情報が得られる。診療内容が均質で、長期間通院者も多い。

均質な加療・長期間の追跡・詳細な臨床デ

ータ(眼科情報含む)・取り込み可能患者数の多さという特徴を活かしたhospital based cohortを現在構築しつつあるが、さらに発展的に更に登録症例数を増やし、コホートを維持する。

このコホートを用いて糖尿病の発症メカニズム、薬剤感受性、合併症の素因に関して明らかにするために、下記の目的の項に記した各項目について研究を行う。

## 2. 研究の目的

- 1) 2型糖尿病の感受性遺伝子/SNPの同定
- 2) 新規 MODY 遺伝子の同定
- 3) 網膜症関連遺伝子多型の同定
- 4) OCT-1 遺伝子多型とメトフォルミン治療効果の関連に関する研究

## 3. 研究の方法

- 1) 2型糖尿病感受性遺伝子/SNPの同定:  
染色体 21 番領域で有意な SNP が 2 箇所見出され ( $P < 0.001$ )、ハプロタイプ解析でも支持されている。これらは別個の遺伝子に存在する。2型糖尿病 400 例、非糖尿病一般対照 500 例を用いて結果再現性を検討し、SNP の機能解析を進める。(東京大・人類遺伝学・徳永教授との共同研究)。
- 2) MODY の原因遺伝子の解析:  
最近 MODY5(HNF-1 ) 遺伝子の hemizygote 症例が報告された。この変異は一般の直接塩基配列決定法では認識できないので、遺伝子発現量を定性的に認識する方法でスクリーニングを行う。さらに欠失範囲の同定の為にマイクロアレイを用いた解析を行う。
- 3) 糖尿病網膜症関連遺伝子の同定:  
網膜症の発症や進行には遺伝的素因が関連していることが知られている。網膜症発症に関連した酸化ストレス関連遺伝子ある Mn-SOD 遺伝子、またアディポネクチン遺伝子多型との関連について症例対照相関解析を行う。
- 4) OCT-1 遺伝子多型とメトフォルミン治療効果の関連:  
薬剤効果の発現や副作用の出現には個体の感受性が大きく関与するが糖尿病領域ではこの周の研究は遅れている。メトフォルミンの血糖改善効果には responder と non-responder が存

在する。メトフォルミンを投与し、その後の効果を追跡した 100 症例を用いて、メトフォルミンターゲット分子の遺伝子多型と作用効果の関連について明らかにする。

すべての研究は本学「遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」の承認を受けた上で実施されている。

また文部科学省ミレニアムチームの班員として、日本人 2 型糖尿病感受性遺伝子の同定において研究協力者として貢献した。

## 4. 研究成果

- 1) 2型糖尿病の感受性遺伝子/SNPの同定:  
染色体 21 番に新規の遺伝子を同定し、機能解析においても細胞レベルで有意な成果が示された。また、この遺伝子の過剰発現が糖尿病発症に関連することが示されたため、糖尿病モデルマウスにおいて原因遺伝子の発現を siRNA を用いて抑制すると、インスリン分泌が回復し血糖が低下することを確認し、現在投稿中である。この SNP の特許も申請した。ヨーロッパ糖尿病学会分科会および日本糖尿病学会シンポジウムで口演した。
- 2) 新規 MODY 遺伝子の同定:  
MODY5 遺伝子を含んだ巨大欠失例を日本で最初に見出し、報告した。さらに MODY 患者パネルを用いて MLPA 法によって MODY1, 3, 5 の 3 種類について遺伝子全体の欠失、エクソン毎の欠失のスクリーニングを行い、エクソンの欠失例を見出した。現在別の方法で確認中である。これらの成果はヨーロッパ糖尿病学会分科会および日本糖尿病学会シンポジウムで発表し、優秀研究として表彰された。
- 3) 網膜症関連遺伝子多型の同定:  
Mn-SOD 遺伝子、またアディポネクチン遺伝子多型と網膜症との間には有意な関連は見いだせなかった。日本糖尿病学会で発表した。VEGF 遺伝子との関連は認められ、論文発表した。
- 4) OCT-1 遺伝子多型とメトフォルミン治療効果の関連に関する研究:  
OCT-1 遺伝子に新規の 2 種類の遺伝子変異を見いだした。この変異は肝細胞においてメトフォルミンの取り込みを低下させ、また、細胞内における存在が正常 OCT-1 とは異なる事が示された。つまり、本来、OCT-

1 はトランスポーターなので膜表面に存在するが、変異 OCT-1 蛋白は細胞質内に留まっており、この事が薬剤取り込み効率を障害しているメカニズムが考えられた。現在論文投稿準備中である。

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校、薬理学 Giacommini 教授との共同研究)

#### 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 4 件)

- 1) Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, Kitano S, Iwamoto Y.  
Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 247:21-26, 2008 (査読あり)
- 2) Yasuda K, Iwasaki N, et al.  
(47 名中 17 番目)  
Multistage genome-wide SNP association study revealed *KCNQ1* as a novel susceptibility gene for type 2 diabetes mellitus in multiple ethnic groups: a report of the Millennium Genome Project of Japan  
Nature Genet 40:1092-1097, 2008 (査読あり)
- 3) Horikawa Y, Iwasaki N, et al.  
(18 名中 8 番目)  
Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan  
J Clin Endocrinol Metab 93(8):3136-41, 2008 (査読あり)
- 4) Miyake K, Iwasaki N, et al.  
(23 人中 11 番)  
Association of *TCF7L2* polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects

J Hum Genet 53:174-180, 2008

(査読あり)

[学会発表](計 10 件)

- 1) 岩崎直子、岡本好司、他(口演)  
全ゲノム連鎖解析結果に基づいた新規 2 型糖尿病感受性遺伝子の同定  
第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会  
シンポジウム 5「2 型糖尿病関連遺伝子はどこまで解明されたか」  
2009 年 5 月 23 日 大阪
- 2) Iwasaki N, Okamoto K, Takizawa M, Ogata M, et al. (Oral)  
A novel susceptible gene to type 2 diabetes on chromosome 21 as a new target for the treatment.  
The 2<sup>nd</sup> European Association for the Study of Diabetes - Study Group for Genetics of Diabetes Meeting  
2009/4/22-25, Bergen, Norway
- 3) Takizawa M, Iwasaki N, Yamamoto T, et al. (Poster)  
Detection of genomic rearrangements of MODY gene in Japanese patients.  
2) と同一の学会で発表
- 4) 岩崎直子、尾形真規子、藤巻理沙、滝澤美保、岩本安彦(口演)  
Hepatocyte nuclear factor-1<sup>\*</sup> 遺伝子欠損を認めた MODY5  
日本人類遺伝学会第 53 回大会  
2008 年 10 月 横浜
- 5) Iwasaki N, Yamamoto T, Watanabe J, et al (Poster)  
Deletion of the whole gene deletion mutation of the HNF-1<sup>\*</sup> gene in Japanese Patients with MODY.  
44rd Annual Meeting of European Association for Study of Diabetes

September 7-11, 2008, Roma

- 6) Ogata M, Awaji T, Iwasaki N, Bell GI, Miyazaki S, Iwamoto Y (Poster)  
Q268X, truncated mutant of HNF-4a causing MODY1, has nucleus-targeting ability and can bind with wild-type HNF-4a or its repressor SHP and accumulate them to the nucleus in cultured cells.

5) と同一の学会

- 7) 岩崎直子、尾形真規子、藤巻理沙、滝澤美保、岩本安彦 (口演)

Hepatocyte nuclear factor-1 遺伝子欠損を認めた MODY5

第 51 回日本糖尿病学会総会

2008 年 5 月 22 日 東京

- 8) 中村新子、岩崎直子、他

抗酸化作用に関連する Mn-SOD 遺伝子多型 V16A と糖尿病網膜症の検討.

第 51 回日本糖尿病学会総会

2008 年 5 月 22 日 東京

- 9) 岩崎直子、尾形真規子、ほか (口演)

Hepatocyte nuclear factor-1 遺伝子欠損を認めた MODY5

日本人類遺伝学会第 52 回大会

2007 年 9 月 14 日 東京

- 10) 滝澤美保、岩崎直子、ほか (口演)

メトホルミンの治療効果と Organic cation transporter-1 遺伝子多型の関連

日本人類遺伝学会第 52 回大会

2007 年 9 月 14 日 東京

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

- 1) VEGF 遺伝子 SNP の網膜症進展リスク診断  
2) 新規糖尿病感受性遺伝子 SNP による日本人 2 型糖尿病の発症リスク診断

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩崎 直子 (IWASAKI NAOKO)  
東京女子医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 70203370

### (2) 研究分担者

北野 滋彦 (KITANO SHIGEHICO)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 30161483

### (3) 連携研究者

なし