

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08493

研究課題名(和文) 2型糖尿病における遺伝子・環境相互連関情報ネットワークの解明

研究課題名(英文) The elucidation of gene-environment interaction network in type 2 diabetes

研究代表者

馬場谷 成 (BABAYA, naru)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10449837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、疾患モデルマウスを用いて2型糖尿病関連形質の感受性遺伝子同定を行った。マウス14番染色体のテロメア側、11番染色体上の中央部に、ストレプトゾトシン感受性(膵細胞脆弱性)遺伝子座をマップした。また、11番染色体に、高血糖感受性遺伝子座、インスリン分泌不全遺伝子座、脂肪蓄積遺伝子座を同定し報告した。ヒトを用いた研究では、2型糖尿病患者の表現型パネル作成を行っているが、その過程で特異な症例を発見し報告した。また、1型糖尿病・2型糖尿病・内分泌疾患における多数例での表現型解析、遺伝子解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病は、複数の遺伝子により構成される遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用により発症する多因子疾患であり、特にヒトにおいて、それらの因子の解析は困難である。本研究では、背景因子を出来るだけ均一にしたコンジュニクマウスを用い、膵細胞脆弱性や2型糖尿病関連形質の原因遺伝子領域を特定した。今後、それらの情報がヒト糖尿病における発症メカニズムの分子遺伝学的解明や、診断や治療に寄与すると思われる。また、ヒトを用いた研究で今回得られた多数の知見は、糖尿病臨床の現場で大いに役立つものと思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified susceptibility genes for type 2 diabetes-related traits using a mouse model of the disease. We mapped streptozotocin susceptibility (pancreatic -cell vulnerability) loci to the telomeric side of mouse chromosome 14 (Int J Endocrinol 2018) and to the central region on chromosome 11 (Mamm Genome 2018). We also identified and reported hyperglycemia-sensitive, insulin deficient, and fat accumulation loci on chromosome 11 (BMC Genet 2020). In human studies, we are creating a phenotypic panel of type 2 diabetic patients, and in the process, we discovered and reported unique cases (J Endocr Soc 2018, J Endocr Soc 2021). We also performed phenotyping and genetic analysis in a large number of cases in type 1 diabetes, type 2 diabetes, and endocrine disorders (J Diabetes Investig 2018, J Diabetes Investig 2020, Sci Rep 2021).

研究分野：内分泌・糖尿病

キーワード：疾患感受性遺伝子 2型糖尿病 NSYマウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は全世界で増加の一途をたどっており(4億1500万人:2015年国際糖尿病連合発表)、日本においてもその例外ではない。日本国内においては1000万人もの糖尿病患者の存在が指摘され、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると2000万人にもものぼる(厚生労働省2016年国民健康・栄養調査)。糖尿病の大部分を占める2型糖尿病は、複数の遺伝子により構成される遺伝因子と、環境因子の複雑な相互作用により発症する多因子疾患である。その多くは、弱い疾患感受性遺伝子の集積により生じるため、特にヒトにおいて、感受性遺伝子同定は難しく、さらにその遺伝子間相互作用の解析になると極めて困難となる。さらに、ヒトでは環境因子を一定にすることができないことも、遺伝子間相互作用、遺伝子-環境間相互作用の解明に結びつかない原因である。

2. 研究の目的

本研究では、一つ一つの催糖尿病因子(遺伝・環境)が、どのように絡み合い、糖尿病発症のネットワークを形成しているかという問題を提起し、それを明らかにする。すなわち、未だ全貌解明されずに残されている糖尿病の遺伝子・環境相互連関情報ネットワークを解明することにより、複雑な糖尿病体質の全貌を分子レベルで明らかにし、テーラーメイド化された予知・予防、治療法の構築に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 14番染色体上に位置する2型糖尿病発症にかかわる遺伝子(*Nidd2n*)の感受性遺伝子同定とその作用メカニズムを明らかにするために、NSYマウス(糖尿病マウス)由来の14番染色体のみを、C3Hマウス(非糖尿病マウス)に導入・置換したコンソミックマウス(C3H-14^{NSY})を作成してきた¹⁾。さらには、作成したコンソミックマウスは、NSY由来の14番染色体全体を保有するため、その感受性遺伝子同定には、より限局した染色体領域を有するコンジェニックマウスが必要であったことから、さらに2系統のコンジェニックマウス(R1,R2)を作出し、*Nidd2n*の責任遺伝子座同定と機能解析を進めてきた²⁾。本研究では、C3H-14^{NSY}、R1、R2に対して、ストレプトゾトシン(STZ)負荷を行い、14番染色体上に存在する膵細胞脆弱性に関する遺伝子座の同定をすすめた。

NSYマウスとは異なる系統(A/J、SM系統)のコンジェニックマウスを用いて、STZ感受性遺伝子同定を行った。

(2)11番染色体上に位置する2型糖尿病発症にかかわる遺伝子(*Nidd1n*および*Nidd4n*)の感受性遺伝子同定とその作用メカニズムを明らかにするために、NSYマウス由来の11番染色体のみを、C3Hマウスに導入・置換したコンソミックマウス(C3H-11^{NSY})を作成してきた¹⁾。糖尿病感受性遺伝子同定のためにはより限局した11番染色体領域をもつコンジェニックマウスが必要であり、今回4系統のコンジェニックマウスを新たに作出し、*Nidd1n*および*Nidd4n*の責任遺伝子座同定と機能解析を進めた。

(3)マウスでの研究と同時に、ヒトでの糖尿病・内分泌領域疾患の疾患感受性遺伝子の解析もすすめた。これらの解析を行うため、個々の患者の詳細な表現型パネルを作成した。

4. 研究成果

(1) C3H-14^{NSY}は、C3Hマウスに比し有意にSTZ感受性(膵細胞の脆弱性)が強く、NSYマウスほどのSTZ感受性を示さなかった。これは、マウス14番染色体にSTZ感受性遺伝子座が存在することを示すものであるとともに、14番染色体以外の染色体にも、STZ感受性遺伝子領域が存在することを意味し、STZ感受性が多因子遺伝であることをも示唆する。STZ感受性領域の限局化を目的として、C3H-14^{NSY}のコンジェニック系統(R1、R2)のSTZ感受性を検討した。R1、R2のSTZ感受性は、C3Hマウスと同程度であり、この結果、R1、R2が保持しているNSYマウス由来染色体以外の領域(14番染色体のテロメア側:図1)に、STZ感受性遺伝子座をマップした³⁾。

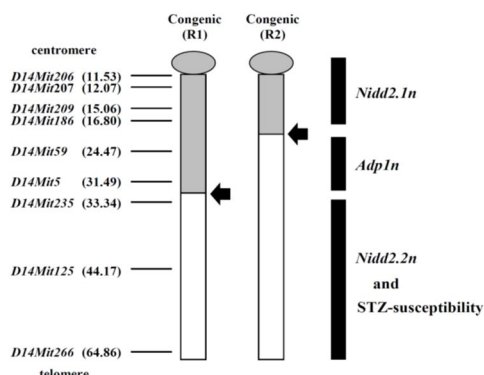


図1 14番染色体上のSTZ感受性遺伝子座 文献³⁾より引用

NSY マウスと同様に、異なる系統 (A/J, SM 系統) のマウスにおいても 11 番染色体上の限られた領域に STZ 感受性遺伝子が存在することが明らかとなり、膵細胞の脆弱性の遺伝子座が 11 番染色体上に普遍的に存在すると考えられた⁴⁾。

(2) C3H-11^{NSY} および 4 つコンジェニック系統に対して、環境負荷であるショ糖を負荷し、その表現型解析を行った。図 2 に示すように、11 番染色体の異なった領域に、高血糖感受性遺伝子座、インスリン分泌不全遺伝子座、脂肪蓄積遺伝子座を同定し報告した⁵⁾。

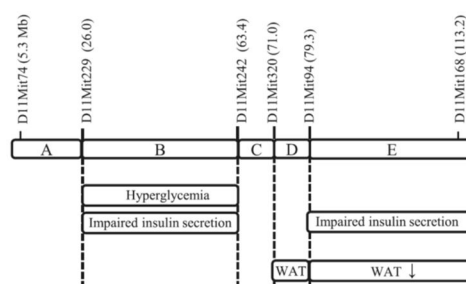


図 2 11 番染色体上の耐糖能関連遺伝子座 文献⁵⁾より引用

(3) ヒトにおいては 2 型糖尿病患者の表現型パネル作成を行っているが、その過程で特異な症例を発見し報告した。また、1 型糖尿病・2 型糖尿病・内分泌疾患における多数例での表現型解析、遺伝子解析を行った。

これまで実験動物においてのみ証明されている IRS2 遺伝子の糖尿病に対する影響が、ヒトにおいても関与している可能性を示し、治療法につき提言した⁶⁾。

2 型糖尿病の治療薬である SGLT(sodium glucose cotransporter)-2 阻害薬が、病理学的解析により副腎皮質球状層のびまん性過形成に関与している可能性を示した⁷⁾。

バセドウ病における周期性四肢麻痺と KCNJ18 遺伝子との関連研究⁸⁾、膵全摘と 1 型糖尿病の比較研究⁹⁾、高齢 2 型糖尿病患者におけるピグアナイド薬の効果についての研究¹⁰⁾を行い報告した。

ヒト糖尿病における血糖測定に関する新たなツール flash glucose monitoring(FGM)、continuous glucose monitoring(CGM)が、最近臨床で使用可能となっている。本研究における糖尿病表現型パネル作成の過程で、それらのツールと臨床指標の関連について検討を行った。FGM と自己血糖測定の測定値乖離について詳細な検討¹¹⁾、CGM の関連指標と、HbA1c・C-peptide との関連解析を行い報告した¹²⁾。

< 引用文献 >

- 1) Babaya N, et al. Direct evidence for susceptibility genes for type 2 diabetes on mouse chromosomes 11 and 14. *Diabetologia* 53(7): 1362-1371, 2010
- 2) Babaya N, et al. Genetic dissection of susceptibility genes for diabetes and related phenotypes on mouse chromosome 14 by means of congenic strains. *BMC Genet* 15(1): 93, 2014
- 3) Babaya N, et al. Verification that mouse chromosome 14 is responsible for susceptibility to streptozotocin in NSY mice. *Int J Endocrinol* 2018: 1-7, 2018
- 4) Maegawa T, Babaya N, et al. Congenic mapping and candidate gene analysis for streptozotocin-induced diabetes susceptibility locus on mouse chromosome 11. *Mamm Genome* 29(3-4):273-280, 2018
- 5) Kobayashi M, Babaya N, et al. Type 2 diabetes susceptibility genes on mouse chromosome 11 under high sucrose environment. *BMC Genet* 21(1): 81, 2020
- 6) Babaya N, et al. Early-onset diabetes mellitus in a patient with a chromosome 13q34qter microdeletion including *IRS2*. *J Endocr Soc* 2(10): 1207-1213, 2018
- 7) Babaya N, et al. A rare case of adrenal cysts associated with bilateral incidentalomas and diffuse hyperplasia of the zona glomerulosa. *J Endocr Soc* 5(2): 1-9, 2021
- 8) Noso S, Babaya N, et al. Contribution of Asian Haplotype of KCNJ18 to Susceptibility to and Ethnic Differences in Thyrotoxic Periodic Paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 104(12):6338-6344, 2019
- 9) Niwano F, Babaya N, et al. Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 9(5):1084-1090, 2018
- 10) Kanto K, Babaya N, et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 9(3):587-593, 2018
- 11) Babaya N, et al. Flash glucose monitoring in type 1 diabetes: A comparison with self-monitoring blood glucose. *J Diabetes Investig* 11(5): 1222-1229, 2020
- 12) Babaya N, et al. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β -cell function in Japanese patients with type 1 diabetes. *Sci Rep* 11(1): 4006, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Babaya Naru, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Yoshida Sawa, Yasutake Sara, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β -cell function in Japanese patients with type 1 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-83599-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Babaya Naru, Okuda Yuki, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Ueda Kazuki, Tanaka Yumiko, Yamazaki Yuto, Sasano Hironobu, Kawabata Yumiko, Ohno Yasuhiro, Ikegami Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 A Rare Case of Adrenal Cysts Associated With Bilateral Incidentalomas and Diffuse Hyperplasia of the Zona Glomerulosa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	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) 10.1210/jendso/bvaa184	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Misato, Ueda Hironori, Babaya Naru, Itoi-Babaya Michiko, Noso Shinsuke, Fujisawa Tomomi, Horio Fumihiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Type 2 diabetes susceptibility genes on mouse chromosome 11 under high sucrose environment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Genetics	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) 10.1186/s12863-020-00888-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Babaya Naru, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Yoshida Sawa, Yasutake Sara, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Flash glucose monitoring in type 1 diabetes: A comparison with self monitoring blood glucose	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1222 ~ 1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noso Shinsuke, Babaya Naru, Hiromine Yoshihisa, Ito Hiroyuki, Taketomo Yasunori, Yoshida Sawa, Niwano Fumimaru, Monobe Keisuke, Minohara Tatsuro, Okada Takuya, Tsugawa Mamiko, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 104
2. 論文標題 Contribution of Asian Haplotype of KCNJ18 to Susceptibility to and Ethnic Differences in Thyrotoxic Periodic Paralysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 6338 ~ 6344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Babaya Naru, Ueda Hironori, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Itoi-Babaya Michiko, Kobayashi Misato, Fujisawa Tomomi, Ikegami Hiroshi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Verification That Mouse Chromosome 14 Is Responsible for Susceptibility to Streptozotocin in NSY Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Endocrinology	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) 10.1155/2018/7654979	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Babaya Naru, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Ito Hiroyuki, Taketomo Yasunori, Yamamoto Toshiyuki, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Early-Onset Diabetes Mellitus in a Patient With a Chromosome 13q34qter Microdeletion Including IRS2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2018-00175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Niwano Fumimaru, Hiromine Yoshihisa, Noso Shinsuke, Babaya Naru, Ito Hiroyuki, Yasutake Sara, Matsumoto Ippei, Takeyama Yoshifumi, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1084 ~ 1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12799	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maegawa Tomoki, Miyasaka Yuki, Kobayashi Misato, Babaya Naru, Ikegami Hiroshi, Horio Fumihiko, Takahashi Masahide, Ohno Tamio	4. 巻 29
2. 論文標題 Congenic mapping and candidate gene analysis for streptozotocin-induced diabetes susceptibility locus on mouse chromosome 11	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mammalian Genome	6. 最初と最後の頁 273 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00335-018-9742-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanto Kousei, Ito Hiroyuki, Noso Shinsuke, Babaya Naru, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Toma Junko, Niwano Fumimaru, Yasutake Sara, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 587 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12755	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Noso Shinsuke, Babaya Naru, Hiromine Yoshihisa, Taketomo Yasunori, Niwano Fumimaru, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi
2. 発表標題 Association of a rare HLA haplotype with familial clustering of autoimmune type 1 diabetes.
3. 学会等名 17th International Congress of the Immunology of Diabetes Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場谷成、能宗伸輔、廣峰義久、武友保憲、庭野史丸、吉田左和、安武紗良、物部圭介、津田直信、蓑原達郎、池田守、幕谷 由佳子、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 Flash Glucose MonitoringとSMBGの乖離についての検討
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田祐輝、馬場谷成、能宗伸輔、廣峰義久、武友保憲、庭野史丸、山崎有人、笹野公伸、大野恭裕、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 血管内皮性嚢胞を伴う両側副腎偶発腫瘍の1例
3. 学会等名 第21回日本内分泌学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場谷成、能宗伸輔、廣峰義久、伊藤裕進、武友保憲、山本俊至、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 13番染色体微小欠損(13q34qter)を伴う若年発症糖尿病の一例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中紗良、小林美里、長田裕太郎、杉山千尋、原田直樹、大野民生、馬場谷成、池上博司、村井篤嗣、堀尾文彦
2. 発表標題 NSYマウスにおけるインスリン分泌不全の責任遺伝子のコンジェニックマウスを用いた解析
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮坂勇輝、前川智樹、名倉巧真、小林美里、馬場谷成、池上博司、堀尾文彦、大野民生
2. 発表標題 マウスNSY系統のストレプトゾトシン誘発糖尿病感受性遺伝子の解析 Rad50遺伝子のミスセンス変異(p.G200V)について
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科
<https://www.med.kindai.ac.jp/emdm/research-content.html>

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	池上 博司 (IKEGAMI Hiroshi) (20221062)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	川畑 由美子 (KAWABATA Yumiko) (80423185)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	
研究分担者	能宗 伸輔 (NOSO Shinsuke) (90460849)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	廣峰 義久 (HIROMINE Yoshihisa) (30460851)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	

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
---------	---------