

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16534

研究課題名（和文）糖尿病精密医療に向けた遺伝子パネルと遺伝的リスクスコアによる診断アルゴリズム構築

研究課題名（英文）Development of a diagnostic algorithm through gene panel testing and genetic risk score analysis to facilitate precision medicine for diabetes

研究代表者

細江 隼（Hosoe, Jun）

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：10781213

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、臨床的に単一遺伝子異常に伴う糖尿病が疑われる、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性増大が特徴的な症例を対象とした。DNA検体に関して次世代シーケンサーによるシーケンズデータの解析を行い、単一遺伝子異常に伴う糖尿病の原因候補となる遺伝因子を複数同定した。これらの遺伝因子に関して次世代シーケンサーと表現型を用いたバイオインフォマティクス解析を組み合わせた遺伝学的検査システムを、研究の解析ツールとして補助的に活用してリスクスコア等を解析し、インスリン作用の障害を示すデータが得られ病的意義が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の多くは1型または2型糖尿病に病型分類されるが、その他の病型として単一遺伝子異常に伴う糖尿病も知られており、40種類以上のサブタイプが報告されている。本研究で得られた知見から、次世代シーケンサーと表現型を用いたバイオインフォマティクス解析を組み合わせた遺伝学的検査システムを活用することにより、高精度かつ迅速に単一遺伝子異常に伴う糖尿病の病因を同定できる可能性が示唆された。本研究で用いた包括的な解析手法は、他の様々な疾患分野において利用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we performed next-generation sequencing (NGS) of genes associated with diabetes in patients with suspected monogenic diabetes, characterized by decreased insulin secretion or increased insulin resistance. We performed phenotype-driven bioinformatics analysis of candidate variants from NGS data, which suggested potential phenotypic effects of these variants.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 精密医療 ゲノム解析 疾患関連遺伝子 遺伝統計学 若年発症糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病の多くは1型または2型糖尿病に分類されるが、それ以外の病型のうち単一遺伝子異常に伴う糖尿病には、若年発症成人型糖尿病(MODY)などのインスリン作用不全を呈する40種類以上に及ぶサブタイプが存在する。単一遺伝子異常に伴う糖尿病は未診断の症例が少なくないとされる。

## 2. 研究の目的

糖尿病重症化や合併症を予防して適切に治療を行うために、単一遺伝子異常に伴う糖尿病の早期診断が重要である。

近年、次世代シーケンサーを用いて様々な疾患の高速かつ網羅的な遺伝子解析が可能になっており、このような技術を活用して、単一遺伝子異常に伴う糖尿病が疑われる症例について、包括的な遺伝子解析を行って病因を解明する。

## 3. 研究の方法

臨床的に単一遺伝子異常に伴う糖尿病が疑われる、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性増大が特徴的な症例を対象とした。

なお、単一遺伝子異常に伴う糖尿病の臨床像や診断基準に関しては、ヒトの遺伝性疾患データベースであるOMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)などの各種データベースや、ガイドライン等を参照した。

また、各症例について、年齢、性別、身長・体重、血糖プロフィール、発症年齢および診断年齢、臨床経過などの情報を収集した。さらに、可能な場合には家系情報も収集して、家系図の作成を行った。

血液検体からDNAを採取して、次世代シーケンサーを活用したシーケンスを行った。

シーケンスに関して、National Center for Biotechnology Information (NCBI) ClinVar database, Human Gene Mutation Database (HGMD)などのデータベースを参照して、糖尿病関連遺伝子群を遺伝子パネルとして設定して解析を行った。シーケンスのデータを用いて、アラインメント、重複リードの除去、一塩基変異・インデル(挿入・欠失)の検出を行った。

また、シーケンスデータと表現型を用いたバイオインフォマティクス解析を組み合わせた遺伝学的検査システムを、研究の解析ツールとして補助的に活用してリスクスコア等を解析した。

さらに、*in silico*の蛋白質構造解析や培養細胞などを用いた機能解析を行い、疾患の病的意義を評価した。

#### 4 . 研究成果

DNA 検体に関して次世代シーケンサーによるシーケンスデータの解析を行い、単一遺伝子異常に伴う糖尿病の原因候補となる遺伝因子を複数同定した。

これらの遺伝因子に関して次世代シーケンサーと表現型を用いたバイオインフォマティクス解析を組み合わせた遺伝学的検査システムを、研究の解析ツールとして補助的に活用してリスクスコア等を解析した。

さらに、*in silico* の蛋白質構造解析や培養細胞などを用いた機能解析を行い、インスリン作用の障害を示すデータが得られ、病的意義が示唆された。

高インスリン血症などの症状を認めた症例において、遺伝因子の情報を活用して解析を行い、インスリン抵抗症の原因と考えられるインスリン受容体遺伝子のバリエーションを同定した。また、インスリン分泌低下を認めた症例では、若年発症成人型糖尿病 (MODY) の原因と考えられるバリエーションを同定した。

本研究で用いた包括的な解析手法は、他の様々な疾患分野において利用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 1件）

1. 著者名 Hosoe J, Miya F, Kadowaki H, Fujiwara T, Suzuki K, Kato T, Waki H, Sasako T, Aizu K, Yamamura N, Sasaki F, Kurano M, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Honda K, Yoshimura J, Morishita S, Matsuzawa F, Aikawa S, Boroevich KA, Nangaku M, Okada Y, Tsunoda T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T	4. 巻 169
2. 論文標題 Clinical usefulness of multigene screening with phenotype-driven bioinformatics analysis for the diagnosis of patients with monogenic diabetes or severe insulin resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 108461 ~ 108461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2020.108461	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 細江隼、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝	4. 巻 62
2. 論文標題 糖尿病の遺伝素因 単一遺伝子異常による糖尿病 6. インスリン受容体遺伝子異常と糖尿病	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 471-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 細江隼、鈴木顕、加藤貴史、岡田随象、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝	4. 巻 49
2. 論文標題 パスウェイ解析を用いた2型糖尿病遺伝素因の日欧の比較	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 337-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hosoe Jun, Kawashima-Sonoyama Yuki, Miya Fuyuki, Kadowaki Hiroko, Suzuki Ken, Kato Takashi, Matsuzawa Fumiko, Aikawa Sei-Ichi, Okada Yukinori, Tsunoda Tatsuhiko, Hanaki Keiichi, Kanzaki Susumu, Shojima Nobuhiro, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Genotype-Structure-Phenotype Correlations of Disease-Associated IGF1R Variants and Similarities to Those of INSR Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1874 ~ 1884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-1145	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 Hosoe Jun, Suzuki Ken, Miya Fuyuki, Kato Takashi, Tsunoda Tatsuhiko, Okada Yukinori, Horikoshi Momoko, Shojima Nobuhiro, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Structural basis of ethnic-specific variants of PAX4 associated with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 25-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00156-8	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 細江隼、鈴木顕、加藤貴史、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝	4. 巻 47
2. 論文標題 糖尿病のシーケンス解析の現状	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 15-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 細江隼、加藤貴史、鈴木顕、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝	4. 巻 54
2. 論文標題 蛋白質構造データおよび遺伝学的検査システムを活用した若年発症糖尿病の新規病因解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 細江隼、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 臨床・遺伝情報に基づく診断支援システムを活用した若年発症糖尿病の新規病因解明
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 細江隼、門脇弘子、宮冬樹、鈴木顕、加藤貴史、脇裕典、笹子敬洋、山田朋英、藤田逸人、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 若年発症糖尿病に対する臨床・遺伝データを用いた診断支援システムの臨床的有用性
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun Hosoe, Hiroko Kadowaki, Fuyuki Miya, Ken Suzuki, Takashi Kato, Hironori Waki, Yukinori Okada, Tatsuhiko Tsunoda, Momoko Horikoshi, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Usefulness of multigene screening with phenotype-driven bioinformatics analysis for diagnosis of atypical diabetes
3. 学会等名 IDF Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Hosoe, Hiroko Kadowaki, Fuyuki Miya, Minaka Takakura, Hironori Waki, Takayoshi Sasako, Takashi Kato, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Effectiveness of Comprehensive Gene Panel-based Next-generation Sequencing with Phenotype-driven Bioinformatics Analysis for Diagnosis of Atypical Diabetes
3. 学会等名 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細江隼、門脇弘子、宮冬樹、加藤貴史、鈴木顕、角田達彦、脇裕典、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 臨床・遺伝情報に基づくPhenotype-driven解析を用いた高度インスリン抵抗性の病因解明
3. 学会等名 第69回 日本体質医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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、加藤貴史、瀧口牧子、山田朋英、藤田逸人、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 糖尿病関連遺伝子群のターゲットリシークエンスによる高度インスリン抵抗性の新規病因解明
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細江隼、鞍嶋有紀、花木啓一、神崎晋、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 蛋白質構造データを活用したインスリンおよびインスリン様成長因子-1受容体における遺伝子型-表現型相関の解明
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細江隼、鞍嶋有紀、宮冬樹、門脇弘子、鈴木顕、加藤貴史、岡田随象、角田達彦、花木啓一、神崎晋、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 タンパク質立体構造解析を用いたインスリン/IGF-1受容体における遺伝子型-表現型相関の確立
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

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