

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591328

研究課題名(和文) 主要組織適合遺伝子複合体領域の1型糖尿病遺伝子の同定と機能解析

研究課題名(英文) Identification and characterization of susceptibility genes for type 1 diabetes in the major histocompatibility complex

研究代表者

川畑 由美子(KAWABATA, Yumiko)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：80423185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：主要組織適合遺伝子複合体領域における1型糖尿病疾患感受性遺伝子を明らかにするために、HLAクラスII領域のDRB1とDQB1、クラスI領域のA、B、Cと1型糖尿病との関連を詳細に検討した。その結果、DRB1*04:05-DQB1*04:01とDRB1*08:02-DQB1*03:02の組合せは、日本人一般人口での頻度は低いが、1型糖尿病発症に対して高リスクであることが示された。クラスIのB、Cで疾患感受性と関連を示したアリルはクラスIIとの連鎖不平衡によるものと考えられた。自己免疫性疾患における検討との比較により、クラスIとクラスIIの作用様式が、標的臓器により異なっている可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：To clarify genetic susceptibility to type 1 diabetes in the major histocompatibility complex, we robustly investigated the association of HLA-DRB1, DQB1, A, B, C loci with type 1 diabetes. This study showed that the frequency of the combination of DRB1*04:05-DQB1*04:01 and DRB1*08:02-DQB1*03:02 was low in Japanese population, but this was very high risk combination to type 1 diabetes. Several alleles of B, C loci were associated with type 1 diabetes, but most of them appeared to be secondary to linkage disequilibrium between these alleles and disease-related class II alleles. Taken the result with autoimmune thyroid disease in consideration, these data suggest that HLA Class II and Class I might contribute to the genetic susceptibility in the different manner, for each specific target organ.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：1型糖尿病 遺伝子 HLA

1. 研究開始当初の背景

1 型糖尿病は主として自己免疫性機序により膵β細胞が破壊されることにより引き起こされる。その遺伝子研究が我々を含む内外のグループによって精力的に進められ、複数の遺伝子座が同定されてきた。しかし、最近のゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果からも示されているように、遺伝子解析を進めれば進めるほど、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域の 1 型糖尿病遺伝子の重要性が明らかとなっている。

ヒト 1 型糖尿病遺伝子研究分野では、これまで欧米のグループが研究をリードする傾向にあったが、連鎖不平衡の強い HLA 領域の遺伝子解析をハプロタイプが類似する欧米白人内でさらに進めることには限界があり、遺伝背景・ハプロタイプの異なる日本人のサンプルを用いた解析が望まれている。

2. 研究の目的

HLA 領域の 1 型糖尿病遺伝子を構築するコンポーネントの同定・機能解析を通じて同領域の疾患感受性遺伝子を解明するとともに、1 型糖尿病におけるテーラーメイド医療の構築へと展開するための基盤情報を得ることを目的としている。

3. 研究の方法

1 型糖尿病患者 937 例と健常対照者 396 例を用いて、HLA クラス II 領域の DRB1、DQB1、HLA クラス I 領域の A、B、C の genotyping を行ない、発症様式 (急性発症典型例: 579 例、緩徐進行 1 型糖尿病: 176 例、劇症 1 型糖尿病: 212 例) および発症年齢との関連を検討した。

さらに、自己免疫性疾患の一つである自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) 患者 281 例と、健常対照者 198 例を用いて、同様に、DRB1、DQB1、A、B、C の genotyping を行ない、1 型糖尿病での検討結果と比較検討し HLA 領域が臓器特異性に関連しているか否かを検討した。

4. 研究成果

HLA クラス II と疾患感受性との関連
急性発症典型例と緩徐進行 1 型糖尿病では、*DRB1*04:05 - DQB1*04:01* (DR4 ハプロタイプ)、*DRB1*08:02 - DQB1*03:02* (DR8 ハプロタイプ)、*DRB1*09:01 - DQB1*03:03* (DR9 ハプロタイプ) が疾患感受性を示した。一方、劇症 1 型糖尿病では DR4 ハプロタイプが強い感受性を示したが、DR8 ハプロタイプは関連を示さなかった。

急性発症典型例においてハプロタイプの組合せについて検討した結果、DR4/DR8 の組合せがもっとも高い Odds Ratio (OR=39.3) を示した (図 1)。

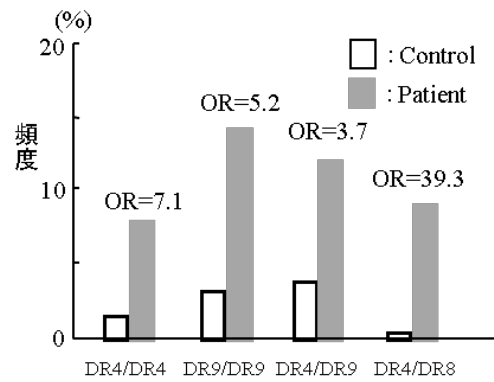


図1 ハプロタイプの組合せでの頻度の比較

HLA クラス II と発症年齢との関連

急性発症典型例の平均発症年齢は 29.8±16.8 歳 (mean±SD) であった。DR8 ハプロタイプを有するものの平均発症年齢は 26.0±16.9 歳であり、DR8 ハプロタイプを有しないものと比較して有意に若年であった (p=0.03)。また、DR4/DR8 を有するものの平均年齢は 23.0±13.9 歳であり、DR4/DR8 を有しないものと比較して有意に若年であった (p=0.003) (図 2)。緩徐進行型 1 型糖尿病の平均発症年齢は 45.8±14.4 歳であり、DR8 ハプロタイプを有するものの平均発症年齢は 41.4±12.1 歳であり、有しないものと比較して有意ではないものの、若年であった。また、DR4/DR8 を有するものの平均年齢は 34.8±13.2 歳であり、DR4/DR8 を有しないものと比較して若年であった。

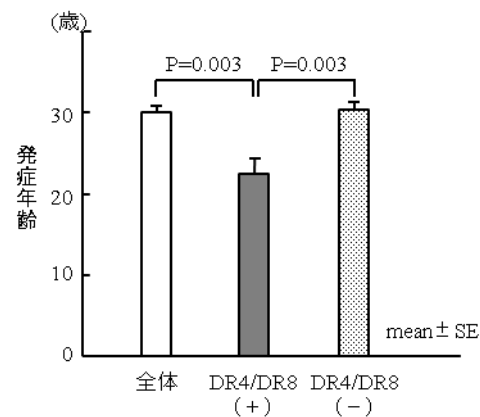


図2 DR4/DR8の有無での発症年齢の比較

以上の結果から、DR4/DR8 の組合せは日本人一般人口での頻度が 1%未満と稀ではあるが、高リスクであることが明らかとなった。

クラス I と疾患感受性との関連

クラス I においては、*B*40:06*、*B*54:01*、*B*59:01*、*C*01:02*、*C*08:01* に 1 型糖尿病疾患感受性と有意な関連が認められたが、これらの allele はいずれも、クラス II の疾患感受性 Allele と連鎖平衡が認められており、クラ

スIがクラスIIと独立して1型糖尿病の疾患感受性に関与している否かは明らかにできなかった。

HLA領域の自己免疫性甲状腺疾患(AITD)感受性遺伝子との比較検討

AITDについては、クラスII、クラスIともに1型糖尿病とは異なるAlleleが疾患感受性に関与していた。さらに、クラスIとクラスIIが独立して疾患感受性に関与する可能性が示され、自己免疫性疾患において、クラスIとクラスIIの関与の様式が標的臓器により異なる可能性が示された。

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 16件)

1. Ikegami H (他 331名、117番目): Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. Nat Genet、査読有、46:234-244, 2014
2. Noso S, Kawabata Y (他 11名、1番目): Association study of MAFA and MAFB, genes related to organ-specific autoimmunity, with susceptibility to type 1 diabetes in Japanese and Caucasian populations, J Genet Syndr Gene Ther、査読有、4:204, 2013
3. Kawabata Y (他 15名、13番目): A low-frequency GLIS3 variant associated with resistance to Japanese type 1 diabetes. Biochem Biophys Res Commun、査読有、437:521-525, 2013
4. Babaya N (他 8名、1番目): Dose Effect and Mode of Inheritance of Diabetogenic Gene on Mouse Chromosome 11. J Diabetes Res、査読有、Epub 2013 Feb 25
5. Babaya N (他 5名、4番目): Analysis of hepatic gene expression profile in a spontaneous mouse model of type 2 diabetes under a high sucrose diet. Endocr J、査読有、60: 261-74, 2013
6. Ikegami H (他 67名、42番目): Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 8 new loci for type 2 diabetes in East Asians. Nature Genet、査読有、44:67-72, 2012
7. Kawabata Y (他 14名、8番目): Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus(2012) J Diabetes Invest、査読有、3:536-539, 2012
8. Kawabata Y (他 14名、8番目): Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and

Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New Diagnostic Criteria of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus(2012) J Diabetes Invest、査読有、3: 179-183, 2012

9. Kawabata Y (他 7名、2番目): Prolonged hyperinsulinemia after subcutaneous injection of 2400 U regular insulin in a suicide attempt: Time course of serum insulin with frequent measurements. J Diabetes Invest、査読有、3:468-470, 2012
10. Ikegami H (他 64名、45番目): Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes in up to 96,551 East and South Asians. Diabetologia、査読有、55:981-95, 2012
11. Ikegami H (他 5名、3番目): Class HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies J Diabetes Invest、査読有、3: 62-69, 2012
12. Ikegami H, Noso S, Babaya N, Kawabata Y. Genetics and pathogenesis of type 1 diabetes: prospects for prevention and intervention. J Diabetes Invest、査読有、2:415-420, 2011
13. Kawabata Y (他 14名、11番目): Analysis of the HLA and non-HLA susceptibility loci in Japanese type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev、査読有、27:844-848, 2011
14. Ikegami H (他 11名、5番目): Type 1 diabetes and interferon therapy: a nationwide survey in Japan. Diabetes Care、査読有、34:2084-2089, 2011
15. Kawabata Y (他 15名、3番目): Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with anti-islet autoimmunity. Metabolism、査読有、60:761-766, 2011
16. Ikegami H (他 17名、11番目): Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in the Japanese individuals. Diabetologia、査読有、54: 1350-1359, 2011

[学会発表](計 24件)

1. Kawabata Y (他 8名、2番目)、A search for susceptibility genes contributing to islet-specific autoimmunity in type 1 diabetes by association studies with multiple autoimmune diseases、13th International Congress of the Immunology of Diabetes Society、2013.12.8、Australia
2. Kawabata Y (他 10名、6番目)、Low expression level of Peripheral CD4+PD-1+T-cells in Japanese Patients with Type 1A Diabetes、13th International Congress of the Immunology of Diabetes Society、2013.12.8、Australia
3. 川畑由美子 (他 6名、1番目)、1型糖尿病濃厚発症家系における rare variant の

- 探索、第 11 回 1 型糖尿病研究会、2013 年 10 月 26 日、長野
4. 能宗伸輔、川畑由美子(他 9 名、1 番目)、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺の遺伝子解析：KCNJ18 遺伝子の関与、第 63 回日本体質医学会総会、2013 年 10 月 6 日、福岡
 5. Kawabata Y(他 4 名、4 番目)、Mafa knockout NOD mice are protected from type 1 diabetes despite accelerated infiltration of lymphocytes into islets、49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting、2013.9.25、Spain
 6. Kawabata Y(他 10 名、6 番目)、Low Expression of PD-1 in Peripheral CD4+ T-Cells in Japanese Patients with Type 1A Diabetes、73rd Scientific Sessions of America Diabetes Association、2013.6.23、USA
 7. 川畑由美子(他 2 名、1 番目)、1 型糖尿病関連遺伝子研究の進歩、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013 年 5 月 17 日、熊本
 8. 川畑由美子(他 9 名、2 番目)、Graves 病の遺伝子解析：HLA クラス とクラス の関与、第 110 回日本内科学会総会・講演会、2013 年 4 月 13 日、東京
 9. 馬場谷成(他 4 名、1 番目)、NSY マウス第 11 番染色体に存在する糖尿病・ストレプトゾトシン感受性遺伝子の dose effect ならびに遺伝様式の解析、第 27 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、2013 年 2 月 23 日、東京
 11. 川畑由美子(他 9 名、2 番目)、Graves 病の遺伝子解析：HLA Class の関与、第 62 回日本体質医学会総会、2012 年 11 月 3 日、大阪
 12. Babaya N(他 4 名、1 番目)、Susceptibility genes for type 2 diabetes and related phenotypes cluster on mouse chromosome 14、48th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting、2012.10.3、Germany
 13. Kawabata Y(他 8 名、6 番目)、Association of PDCD-1 (programmed cell death-1) Polymorphisms in Japanese Patients with Fulminant and Type 1A Diabetes、12th International Conference on the Immunology of Diabetes、2012.6.18、Canada
 14. Kawabata Y(他 9 名、2 番目)、Association of a functional polymorphism MAFA Gly346Cys with susceptibility to type 1 diabetes、12th International Conference on the Immunology of Diabetes、2012.6.18、Canada
 15. 川畑由美子(他 25 名、1 番目)、急性発症 1 型糖尿病の発症年齢と HLA クラス II ハプロタイプとの関連：日本糖尿病学会 1 型糖尿病調査研究委員会による多施設共同研究、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 18 日、神奈川
 16. 川畑由美子(他 14 名、3 番目)、自己免疫疾患の臓器特異性：円形脱毛症と自己免疫性甲状腺疾患における膵島自己免疫の臨床的・遺伝的比較、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 18 日、神奈川
 17. 川畑由美子(他 14 名、2 番目)、自己免疫性甲状腺疾患の遺伝子解析：HLA Class I の関与、第 85 回日本内分泌学会学術総会、2012 年 4 月 20 日、愛知
 18. 川畑由美子(他 9 名、3 番目)、臓器特異的自己免疫疾患の共通性と異質性：円形脱毛症に合併する甲状腺および膵島自己免疫の実態と遺伝解析、第 109 回日本内科学会総会・講演会、2012 年 4 月 15 日、京都
 19. 川畑由美子(他 10 名、3 番目)、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺患者における KCNJ18 遺伝子の新規多型検索、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月 22 日、大阪
 20. 川畑由美子(他 15 名、3 番目)、自己免疫疾患の臓器特異性：円形脱毛症における膵島自己免疫の実態と遺伝解析—甲状腺自己免疫との比較—、第 9 回 1 型糖尿病研究会、2011 年 10 月 30 日、神奈川
 21. Babaya N(他 5 名、1 番目)、Susceptibility to insulin resistance, adiposity and obesity is mapped to proximal region of mouse chromosome 14、The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus、2011.10.21、Tokyo
 22. 川畑由美子(他 11 名、2 番目)、自己免疫疾患の臓器特異性を規定する体質に関する検討：円形脱毛症に合併する甲状腺および膵島自己免疫の実態と遺伝解析、第 61 回日本体質医学会総会、2011 年 10 月 9 日、東京
 23. Ikegami H(他 6 名、3 番目)、Heterogeneity of class II HLA genotypes in patients with fulminant type 1 diabetes in Japan、The 3rd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes、2011.7.23、China
 24. 川畑由美子(他 17 名、2 番目)、円形脱毛症患者における甲状腺および膵島自己免疫疾患合併例の検討、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011 年 4 月 23 日、兵庫
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
川畑 由美子 (KAWABATA, Yumiko)
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号：80423185
 - (2) 研究分担者
池上 博司 (IKEGAMI, Hiroshi)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：20221062

能宗 伸輔 (NOUSOU, Shinsuke)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：90460849

馬場谷 成 (BABAYA, Naru)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：10449837

(3)連携研究者：なし