

審査の結果の要旨

氏名 岡田 光正

本研究では、膵内分泌系細胞の分化に関わる転写因子の糖尿病発症や増悪への関与を明らかにするため、2 型糖尿病患者と正常対照者のゲノムを用いて Neurogenin3、Hes1(ヒトでは Hairy-homolog に相当する)、Insulin promoter factor-1 (IPF1)および Hepatocyte Nuclear Factor(HNF)-6 遺伝子において遺伝子多型解析を行い、下記の結果を得ている。

1. Neurogenin3 遺伝子の多型を検索し、コード配列にアミノ酸置換を伴う一塩基多型を 1 つ(596C>T[Ser199Phe])、イントロンに 2 塩基の挿入欠失多型(-44--43insCA)、上流配列に一塩基多型を 2 つ同定した(-983C>T, -1822G>A)。各々の遺伝子多型頻度は Hardy-Weinberg の平衡にしていた。これら 4 つの多型は互いに連鎖不平衡の関係にあった。糖尿病患者と正常対照者との多型頻度は有意差を認めなかった。糖尿病患者の治療法別で解析しても明らかな差を認めなかった。なお、他民族における報告との比較により、アリル頻度には民族間での差が存在することが明らかになった。
2. Hairy-homolog 遺伝子については上流配列に頻度の低い多型を 2 つ(-1023C>T, -93C>T)、イントロンに 4 つの一塩基多型(488A>C, 791C>T, 986G>A, 1263G>T)を同定した。各々の遺伝子多型頻度は Hardy-Weinberg の平衡にしていた。比較的頻度の高い 3 つの遺伝子多型(488A>C, 791C>T, 986G>A)は互いに連鎖不平衡の関係にあった。糖尿病患者と正常対照者との多型頻度は有意差を認めなかった。糖尿病患者の治療法別で解析しても明らかな差を認めなかった。
3. IPF1 遺伝子において、1 塩基の挿入変異[c.735-736insA]のヘテロ接合体の患者の存在が判明した。なお、この変異は正常対照者には 1 例も認めなかった。現在までのところ、

日本人において IPF1 遺伝子変異に伴う常染色体優性遺伝・若年発症の糖尿病(MODY4)の報告はない。また、今回記載された変異はこれまでのところ文献的報告がないものである。

4. IPF1 遺伝子において、Caucasian における解析より報告されている 5 種の変異・多型 (Cys18Arg, Gln59Leu, Asp76Asn, Arg197His, InsCCG243) について遺伝子型を決定したが、いずれについても今回の解析対象において変異や多型の存在を確認できなかった。また、HNF6 遺伝子において、従来より糖脂質代謝への相関が指摘されている Pro75Ala 多型について PCR-RFLP 法により遺伝子型を決定したが、今回の解析対象とした患者と正常対照者の何れにおいても Pro75Ala 多型の存在そのものを認めなかった。細胞生物学的に大きな役割を果たしていることが証明されている分子やその機能変化を伴う遺伝子多型についてさえも、他民族の解析結果をそのまま適用できるわけではないことが示された。

以上、本論文は糖尿病患者と正常対照者における遺伝子多型解析により、IPF1 遺伝子の新規遺伝子変異の家系を同定した。また、Caucasian で既に文献的に報告されている遺伝解析の結果が、必ずしも日本人では当てはまらないことを明らかにした。本研究は糖尿病発症の遺伝因子としての転写因子群の関与や、日本人における疾患感受性遺伝子解明において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。