

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索

2. 研究代表者名: 武田 純 (岐阜大学大学院医学研究科 教授)

3. 研究概要

一連のHNF転写因子の異常はインスリン分泌を障害し、日本人型のmonogenic糖尿病(MODY1-6)を生じる。本研究は膵・肝トランスクリプトームを解析起点とし、HNF転写調節系の情報を活用して日本人2型糖尿病の遺伝素因を同定する。膵島ESTシーズを用いた解析(マイクロアレイ、in situ hybridization)で獲得した候補転写因子とその標的遺伝子についてSNP関連解析を行う。また、標的遺伝子の改変動物を作成しその表現型を解析する。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究はHNF(肝細胞核因子)転写ネットワークにおける新たな転写因子と標的分子を同定し、SNP多型解析により日本人固有の糖尿病素因と発症機序を解明して、罹患体質に基づいたテーラード医療に展開することを目指している。HNF転写ネットワークにおける候補遺伝子解析は順調に進行しており、in situ hybridizationからも多くの新規転写因子が発見されるものと予想される。また、転写因子LRH-1(核内受容体)のプロモーター多型が膵島の形成障害と関連し、日本人固有の糖尿病素因を形成する可能性を示すなど、発症機序の解明も進んでいる。岐阜県の糖尿病高頻度地域の住民を対象とした疫学研究も始まっており、期間内に所期の成果を挙げることを期待したい。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

これまでにヒト、マウス、ラットの組織から約1万種類の発現遺伝子をESTとして収集し、DDBJ(DNA Data Bank of Japan)で公開した。これを基に作成した独自のアレイを用い、転写因子をインスリン細胞で過剰発現あるいは抑制した場合に発現変化を起こす遺伝子を網羅する過程で、LRH-1多型を発見した。転写因子に的を絞った研究はユニークであり、研究チームはこれまでに世界で最も多くの糖尿病遺伝子を発見してきた。膵島の血糖調節機構解明を目的とする、in situ hybridizationによるラットESTを用いた膵島特異的な機能遺伝子および調節遺伝子の網羅的解析も進んでいる。計画通りコード蛋白の機能解析まで進め、病態の解明だけでなくゲノム創薬にまで展開できるものと期待される。

4 - 3. 今後の研究に向けて

ゲノムネットワーク、ミレニアムプロジェクトの成果を積極的に利用し、転写因子に集中するのが

本研究の特徴であり、研究の方向性に問題はない。しかしながら、糖尿病遺伝子の同定に複数の手法を組み合わせていることには利点もあるが、焦点が定まらないという欠点もあるため、時期を見て集中化を図るのが良いのではないかとと思われる。また、地域住民を対象とした分子疫学的研究と介入研究が始まっているが、疫学、遺伝統計学の専門家の協力を求める必要がある。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

科学的な低インスリン産生のメカニズムが解明されれば、そのインパクトは高い。基礎研究で得られた成果をヒトの糖尿病の病態解明、予防・治療につながるよう進展させ、テーラーメイド医療を具体化させることを期待したい。特に、発見されつつある日本人(あるいはアジア人)特有の遺伝子をもとに、日本人の栄養指導などで提言できるようになることを期待したい。

4 - 5 . 総合的評価

本研究はユニークな方法論で研究が進められており高く評価できる。国際的にみても高レベルの成果が着実に出ており、当初の目標をクリアできる進行状況にあるといえる。日本人に特徴的なインスリン低分泌型の糖尿病の病態解明と予防において大きく貢献することを期待したい。