

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成14年度採択研究代表者

武田 純

(群馬大学 生体調節研究所 調節機構部門遺伝情報分野 教授)

「転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索」

1. 研究実施の概要

糖尿病人口は急増したので、将来これら全ての患者を医療機関が治療することは医療経済上困難である。しかも、脳梗塞、網膜症などの重篤な血管合併症は高齢者の生活を荒廃させるので、糖尿病は高齢化社会を迎えるわが国の深刻な社会問題である。従って、発症予防は厚生行政の負担を大きく軽減するので、糖尿病素因の解明は重要である。欧米の2型糖尿病が「肥満型インスリン抵抗性」であるのに対し、日本人では「非肥満型インスリン分泌不全」を特徴とするので、顕著な民族差が存在する。本研究では、日本人に特有な糖尿病素因を同定することによって、罹患体質のテーラーメイド診断法を開発する。

研究戦略は、ゲノム全域にわたる多型スクリーニングではなく、高次に選別した候補遺伝子のSNP (single nucleotide polymorphism) 集中解析である。家族性の若年発症糖尿病に関する現在までの成績から、インスリンの合成や分泌に関与する転写因子に何らかの障害が存在すると糖尿病が発症することが示された。重度の障害では単一遺伝子の異常で糖尿病が惹起され、一方、軽度の障害は他の素因と協調して2型糖尿病の発症リスクとなることも示された。従って、転写調節に関連する協調因子を網羅的に求め、次いでこれらの候補遺伝子について多型を用いた関連解析を行えば、効率的に疾患素因が同定されると期待される。

本研究は平成14年11月1日にスタートし、約半年の研究期間が経過した。大量遺伝子タイピングに関する現有設備に加えて、新たな機器導入による解析システムの補強や候補遺伝子の検出に関する独自の転写因子マイクロアレイの樹立は予定通りに遂行された。また、SNPを用いた大規模な関連解析において重要なことは、良質の糖尿病患者とコントロールのDNA試料と医療情報を大きく集積することである。この点に関しても、平成15年4月1日より糖尿病内科の臨床研究拠点を新たに岐阜大学に形成することになり(代表者が兼任)、計画の充実と加速基盤が構築されることが考えられる。現在、当該機関において本計画実施の倫理審査を受けているところである。一方、先行している候補遺伝子解析では、インスリン遺伝子発現とコレステロール代謝に関連する遺伝子において疾患感受性を増大させる変異を同定した。現在、その確認作業を急いでいるところである。また、転写因子に関する実験モデル動物も順調に作成されており、その一部は既にインスリン分泌に関す

る生理学的解析に供されている。以上の成績から、初年度の研究はほぼ当初の計画通りに遂行されたと言える。

これらの成績を踏まえ、平成15年度は同じ方向に沿って以下の作業を行う予定としている。

- ・ マイクロアレイシステムを用いた転写標的の候補スクリーニング
重要遺伝子すべてに対する大規模in situ hybridizationによる候補選別
- ・ 転写因子に関する遺伝子操作動物の作成の継続と生理学的解析
- ・ 転写因子遺伝子のSNPハプロタイプを用いた大規模な関連解析

2. 研究実施体制

遺伝素因解析グループ

- ① 研究分担グループ長：武田 純（群馬大学生体調節研究所 教授）
- ② 研究項目：糖尿病のSNP関連解析

モデル動物解析グループ

- ① 研究分担グループ長：三木隆司（千葉大学医学部 助教授）
- ② 研究項目：遺伝子操作動物の作成と解析

ゲノム創薬グループ

- ① 研究分担グループ長：城森孝仁（三和科学研究所 所長）
- ② 研究項目：負荷薬剤の合成とリガンド創薬