

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学
氏 名	田中 大祐
研究テーマ	若年発症糖尿病患者における、次世代シーケンスを用いた原因遺伝子同定

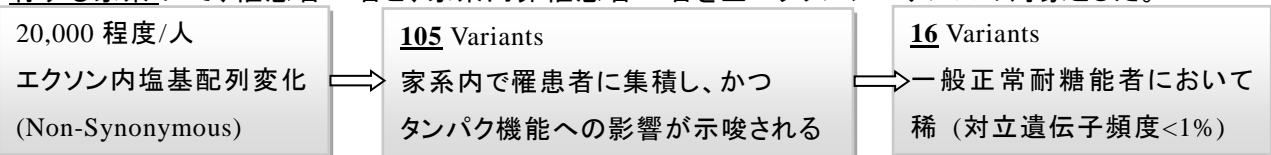
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

[研究目的] ゲノムワイド関連解析(GWAS)により 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子座が 100 以上同定されたが、その全情報を総合して説明できるのは 2 型糖尿病遺伝素因の 5-20%にとどまると考えられている。これは、同定された遺伝子座の多くが、一般人口において高頻度の Common Variants であり、個人の糖尿病発症に与える影響が小さい(Odds 比<1.5)のものであったことが要因とされる。

本研究の目的は、単一遺伝子糖尿病の可能性が考えられる若年発症者を対象として次世代シーケンスを行い、GWAS では同定困難であった、一般人口において低頻度だが疾患発症に与える影響の大きい希少変異(Mutation)や Rare variants を同定し、糖尿病遺伝素因の全容解明に貢献することである。

[研究方法] 35 歳未満での若年発症糖尿病患者で隣島関連自己抗体陰性である 42 名およびその血縁者のゲノム DNA につき全エクソンシーケンスを行い、一般人口において稀(対立遺伝子頻度<1%)であり、タンパク機能に重大な影響を及ぼす可能性が高いと予測される変異を抽出する。家系構成員 DNA をシーケンスした場合は、罹患者に存在し家系内非罹患者に存在しないものを発症原因候補として絞り込む。絞り込まれた変異に関して、サンガー法にて確認後、共同研究を行っている計 10,000 人以上の大規模ゲノムコホート(ながはま 0 次コホート、高山コホート)において頻度検討を行う。

[研究成果] [1]インスリン分泌不全の顕著な糖尿病罹患者 4 名(空腹時血清 C-ペプチド<0.3ng/ml)を有する家系にて、罹患者 4 名と、家系内非罹患者 2 名を全エクソンシーケンスの対象とした。



罹患者に共通し、非罹患者に存在せず、タンパク機能に重大な変化を与える可能性が高いものとして 105 の Variant が選択された。そして、一般人口データベースおよび正常耐糖能者 105 名(高山コホート)を用い、対立遺伝子頻度が 1%以上のものを除外し、候補となる Variant を 16 個に絞り込んだ。16 個の Variant につき、119 名の一般 2 型糖尿病患者についてタイピングを行った結果、一般正常耐糖能者に比して一般 2 型糖尿病患者において唯一高頻度であった変異は ADAMTSL3 遺伝子 A137T 変異(rs181914721)であった。さらに、同変異につき、別の日本人コホート(ながはま 0 次コホート)正常耐糖能者につきタイピングを行った結果、この正常耐糖能者に比して、さきほどの一般 2 型糖尿病患者 119 名において有意に変異の頻度が高かった。また、同変異がみられた一般 2 型糖尿病患者 3 名のうち 1 名については家系が存在し、家系の罹患者 9 名中 6 名が同変異を有していたことから、**ADAMTSL3 遺伝子 A137T 変異(rs181914721)は糖尿病発症感受性変異である可能性が高く、家系 1 においてインスリン分泌能枯渇に関連していることから、何らかの機序にてβ細胞の脆弱性に関与している可能性が示唆された(Diabetes Res Clin Pract, 2018)。**

[2] 30 歳以下で肥満歴を有さず糖尿病を発症した 11 名を全エクソンシーケンスの対象とし、既知の単一遺伝子糖尿病原因とされる 35 遺伝子につき、タンパク機能に影響を及ぼす可能性の高い希少変異を抽出した。HNF1A 遺伝子 V246fs 変異が 1 名(患者 1)に検出され MODY3 と診断した。また、HNF1A 遺伝子 G191D 変異(HNF-1 α転写活性低下の報告あり)が 1 名(患者 2)に検出された。患者 2 にはさらに GLIS3 遺伝子 Q450H 変異が検出され、疾患発症を修飾した可能性が考えられた。さらに、1 名(患者 3)に WFS1 遺伝子 K190del 変異が検出され発症への影響が示唆された。すべての変異はヘテロ接合であった。**若年発症糖尿病における網羅的全エクソンシーケンスにより、発症の遺伝的背景を解明できる可能性が示唆された。**

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018/5/24	第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 <u>田中大祐</u> Jambaljav Byambatseren 稲垣暢也 日本人の若年発症非肥満糖尿病患者における網羅的次世代シーケンスの試み
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		