

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東京大学 大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科
<b>氏 名</b>	細江隼
<b>研究テーマ</b>	パーソナル医療に向けた次世代シーケンサーによる糖尿病の遺伝子パネル解析

- ・ 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）

**【背景と目的】**

単一遺伝子糖尿病には、インスリン作用不全を認める若年発症成人型糖尿病（MODY）や新生児糖尿病などの複数のサブタイプが存在する。遺伝子診断によって単一遺伝子糖尿病のサブタイプが判明すれば、治療法の選択や同胞の発症率推定のために有用となりうるが、遺伝子診断されていないケースも多い。単一遺伝子糖尿病の原因遺伝子と 1 型・2 型糖尿病関連遺伝子は、一部重複することが知られており、各病型の糖尿病の間で発症メカニズムの一部が共通していることが示唆される。本研究では単一遺伝子糖尿病が疑われる症例を対象として、次世代シーケンサーを用いた効率的な遺伝子解析方法の確立を目的とした。

**【研究方法と成果】**

単一遺伝子糖尿病が疑われる 10 症例以上を対象とした。単一遺伝子糖尿病の原因遺伝子に加えて、1 型・2 型糖尿病の関連遺伝子も含めた合計 350 個以上を遺伝子パネルとして設定し、次世代シーケンサーを用いて DNA 検体のシーケンスを行なった。疾患発症に影響を与える可能性のある変異の絞り込みを行い、4 症例で疾患原因と考えられる変異を新規に同定し、その他の 3 症例では疾患発症に影響を与える可能性のある変異を同定した。これらのうち、著明なインスリン抵抗性・糖尿病・肥満を認める 1 症例では、末梢での糖取り込みに重要な *TBC1D4* 遺伝子において、初めて Rab GAP domain のミスセンス変異を同定した。同変異の *in silico* 構造解析では、Rab との結合への影響が推察された。さらに同症例は *MC4R* 遺伝子における既報の高度肥満の原因変異も保有しており、これらの変異の作用によって臨床症状を呈した可能性が考えられた。なお、*TBC1D4* 遺伝子は、これまでに 2 型糖尿病・インスリン抵抗性との関連が報告されていたため、本研究で遺伝子パネルに含めていた。

**【結論・考察】**

本研究では包括的な遺伝子解析を行い、単一遺伝子糖尿病の疾患発症に影響を与える変異を効率的に同定した。特に、高度インスリン抵抗性・糖尿病・肥満を認める 1 例では、2 型糖尿病関連遺伝子として報告されていた *TBC1D4* と *MC4R* における変異が、上記の臨床症状 (mixed phenotype) の原因となった可能性が考えられ、本研究で用いた解析手法の有用性が示唆された。また、シーケンスデータから疾患原因変異を絞り込む際に、*in silico* の機能構造解析を行うことは効果的であると考えられた。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年9月	第69回日本体質医学会総会。細江隼、門脇弘子、宮冬樹、加藤貴史、鈴木顕、角田達彦、脇裕典、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝。臨床・遺伝情報に基づく Phenotype-driven 解析を用いた高度インスリン抵抗性の病因解明
2	2019年6月	American Diabetes Association 79th Scientific Sessions. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Takakura M, Waki H, Sasako T, Kato T, Tsunoda T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Effectiveness of Comprehensive Gene Panel-based Next-Generation Sequencing with Phenotype-Driven Bioinformatics Analysis for the Diagnosis of Atypical Diabetes.
3	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会。細江隼、門脇弘子、宮冬樹、高倉美菜香、脇裕典、笹子敬洋、鈴木顕、加藤貴史、濱口牧子、山田朋英、藤田逸人、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝。糖尿病関連遺伝子群のターゲットリシーケンスによる高度インスリン抵抗性の新規病因解明
4	2018年10月	第63回日本人類遺伝学会。細江隼、門脇弘子、宮冬樹、高倉美菜香、鈴木顕、田中真生、石浦浩之、辻省次、原一雄、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝。Structural basis of mutations of the tyrosine kinase domain in INSR and the relations with clinical severity
5	2018年6月	第18回東京大学生命科学シンポジウム。Hosoe J, Takakura M, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Genotype-structure-phenotype Correlations in extreme insulin resistance evaluated by structural bioinformatics analysis of the insulin receptor
6	2018年6月	78th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Takakura M, Tsunoda T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Genotype-phenotype Correlations and Structural Basis of the Pathogenic Mutations in INSR and IGF1R
7	2018年5月	第61回日本糖尿病学会年次学術集会。細江隼、門脇弘子、高倉美菜香、宮冬樹、角田達彦、鈴木顕、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝。インスリン受容体および IGF-1 受容体の tyrosine kinase domain における変異と臨床的重症度の関連の解明

8	2018年4月	第55回日本臨床分子医学会学術総会， <u>細江隼</u> 、門脇弘子、宮冬樹、高倉美菜香、脇裕典、笹子敬洋、鈴木顕、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝。遺伝子パネル解析と蛋白質立体構造解析によるインスリン抵抗性の遺伝素因解明
9	2017年12月	第29回分子糖尿病学シンポジウム， <u>細江隼</u> 、門脇弘子、高倉美菜香、会津克哉、宮田市郎、川村智行、里村憲一、鈴木顕、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝。インスリン受容体遺伝子変異の蛋白質立体構造への影響と臨床的重症度の相関の解明

### 3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019年度内	本研究成果について論文投稿準備中
2		
3		
4		