

12701 203


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Identification of three new mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Japanese maturity-onset diabetes of the young (MODY) families

(日本人 MODY 家系における新しい3つの hepatocyte nuclear factor-1 α 遺伝子異常の同定)

氏 名 池 間 朋 己 

【緒言】

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) は若年発症 (25歳以下) 糖尿病である。膵β細胞遺伝子異常があり、インスリン分泌不全になる。β細胞遺伝子異常による MODY は常染色体優性遺伝する。MODY は単一遺伝子病といわれている。

MODY は原因遺伝子の種類により5種類のサブタイプにわけられる。よくみるサブタイプは MODY3 である。MODY3 は Hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF-1 α) 遺伝子の異常である。

HNF-1 α は転写因子であり、肝臓、腎臓、小腸そして膵臓に多く発現する。HNF-1 α の標的遺伝子にはインスリン遺伝子、glucose transporter 2 (GLUT2) 遺伝子や L-type pyruvate kinase (PKL) 遺伝子がある。GLUT2 や PKL は膵β細胞グルコース取込みに関与する。

若年発症または家族歴濃厚な糖尿病患者50家系について HNF-1 α 遺伝子異常を調べた。

【対象】

若年発症（25歳以下）または家族歴濃厚な糖尿病患者50家系（55人）を対象とした。全症例から informed consent をえた。

【方法】

HNF-1 α 遺伝子異常のスクリーニングは直接シーケンス法を用いた。また変異遺伝子の機能解析はルシフェラーゼアッセイ法を用いた。

【結果】

1) これまでに報告されていない、3種の HNF-1 α 遺伝子異常（L518P519fsTCC→A、T521I、V617I）を同定した。

L518P519fsTCC→A 変異は3家系、T521IとV617Iは1家系の患者に同定した。既知の変異1種（プロモーター領域 +102 G to C）を1家系に同定した。

2) 新しく発見した、3種の変異遺伝子について機能解析を行った。

L518P519fsTCC→A-HNF-1 α は機能喪失かつ優性ネガティブ（dominant negative）作用をもつ変異で

あった。T521I-HNF-1 α 、V617I-HNF-1 α はいずれも機能獲得変異であった。

【結論】

3種の新しい遺伝子変異を発見した。機能解析の結果、1種は機能喪失変異、2種は機能獲得変異であった。

L518P519fsTCC→A変異は他の地域では報告がないため沖縄に多いHNF-1 α 遺伝子異常であることが示唆された。また2つの変異(T521IとV617I)が1家系に同定された。1家系に2つの変異(T521IとV617I)があるという報告は初めてである。

若年発症または家族歴濃厚な糖尿病患者50家系におけるHNF-1 α 遺伝子異常の頻度は10%(5/50)であり、頻度が高い。したがって若年発症または家族歴濃厚な糖尿病患者ではHNF-1 α 遺伝子変異のスクリーニングが必要である。

| | | | | |
|--|--------------|-------|----|-------|
| 報告番号 | * 課程博 論文博 | 第 号 | 氏名 | 池間 朋己 |
| 平成 14 年 9 月 20 日 | | | | |
| 論文審査委員 | 主査教授 | 成富 研二 | | (成富) |
| | 副査教授 | 太田 孝男 | | (太田) |
| | 副査教授 | 陣野 吉廣 | | (陣野) |
| (論文題目) | | | | |
| Identification of three new mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Japanese maturity-onset diabetes of the young (MODY) families | | | | |
| (論文審査結果の要旨) | | | | |
| 研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき検討し、以下のような審査結果を得た。 | | | | |
| 1. 研究に至る背景と目的 | | | | |
| <p>Maturity-onset diabetes of the young (MODY)は若年発症および常染色体優性遺伝を特徴とする糖尿病である。MODYは膵β細胞の遺伝子異常が原因である。MODYは原因遺伝子の種類により5種類のサブタイプにわけられる。5種類のサブタイプのなかで最も頻度が高いのはMODY3である。MODY3の原因遺伝子はhepatocyte nuclear factor-1α (HNF-1α)である。</p> <p>HNF-1αは転写因子であり、肝臓、腎臓、小腸そして膵臓に多く発現している。HNF-1αの標的遺伝子にはglucose transporter 2 (GLUT2)遺伝子やL-type pyruvate kinase (PKL)遺伝子がある。これらの標的遺伝子は膵β細胞のグルコース取込みに関与している。</p> <p>我々は沖縄県人におけるHNF-1α遺伝子異常(MODY3)について検討した。</p> | | | | |
| 2. 研究内容 | | | | |
| 若年発症(25歳以下)または家族歴濃厚な糖尿病患者50家系(55人)、および健常人100名を対象とした。 | | | | |

- 備考
- 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

HNF-1 α 遺伝子異常のスクリーニングは直接シーケンス法で行った。また変異遺伝子の機能解析はルシフェラーゼアッセイ法を用いた。遺伝子変異検索の結果、これまでに報告のない3種の遺伝子変異(L518P519fsTCC→A、T521I、V617I)を同定した。また1種の既知の変異(プロモーター領域+102G to C)も同定した。これら4種の遺伝子変異はコントロール群では認められなかった。

L518P519fsTCC→A変異は親戚関係にない3家系に認められ、T521IとV617Iは同1家系に認められた。プロモーター領域+102G to Cは1家系で認められた。

新規に同定された3種の遺伝子変異について機能解析を行った。L518P519fsTCC→A-HNF-1 α は機能喪失かつ優勢ネガティブ作用をもつ変異であった。T521I-HNF-1 α 、V617I-HNF-1 α はいずれも機能獲得変異であった。

3. 研究成果の意義と学術水準

3種の新しいHNF-1 α 遺伝子変異を発見した。L518P519fsTCC→A変異は他の地域で報告がないため沖縄に多いHNF-1 α 遺伝子異常であることが示唆された。また2つの変異が同一家系に確認された。1家系に2つの変異が同定された。1家系に2つの変異があるという報告は初めてである。

若年発症または家族歴濃厚な糖尿病患者50家系におけるHNF-1 α 遺伝子異常の頻度は10%であり、頻度が高い。したがってこのような特徴をもった糖尿病患者ではHNF-1 α 遺伝子変異のスクリーニングが必要である。

本研究は、沖縄におけるMODYの特徴を考える上で重要であり、国際的に評価できる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。