

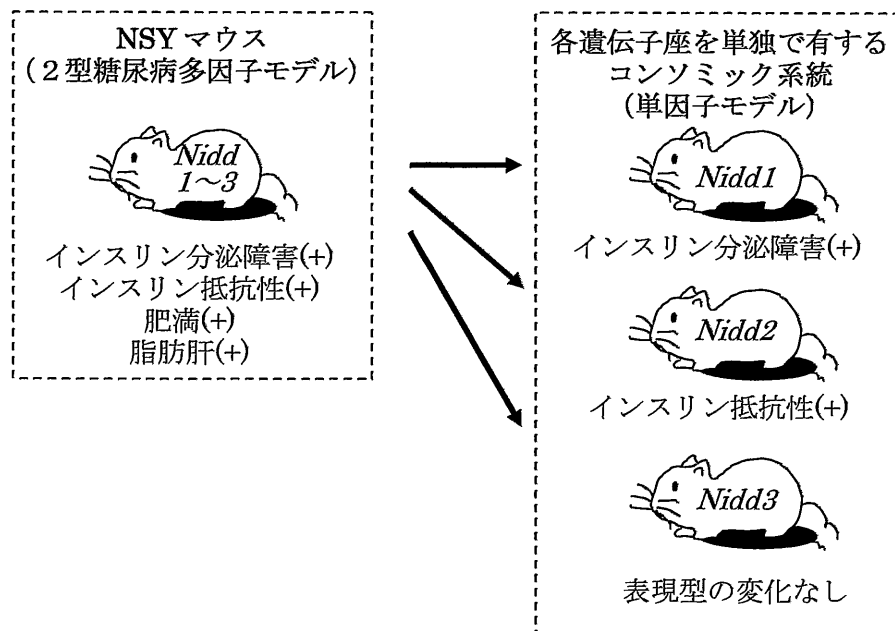
研究種目	■奨励研究助成金	□研究成果刊行助成金
	□21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	□21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	コンジェニック系統による糖尿病遺伝子の機能分割と再編 ：遺伝子間および遺伝子環境間相互作用の解析	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 講師 馬場谷 成 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

多因子疾患である糖尿病においては、ヒトで行なうことが困難な研究、特に遺伝子間相互作用ならびに遺伝子と環境因子の相互作用の解析をマウスを用いて行なうことによって、精力的に進めることができ、多くの情報をヒトに還元できるものと期待されている。本研究では、既に利用可能なコンジェニックマウス系統を用いて、複雑な糖尿病体質の全貌をより単純化して解析することを目的とした。

2. 研究経過及び成果

1 コンソミック、コンジェニック系統における糖尿病遺伝子の機能解析

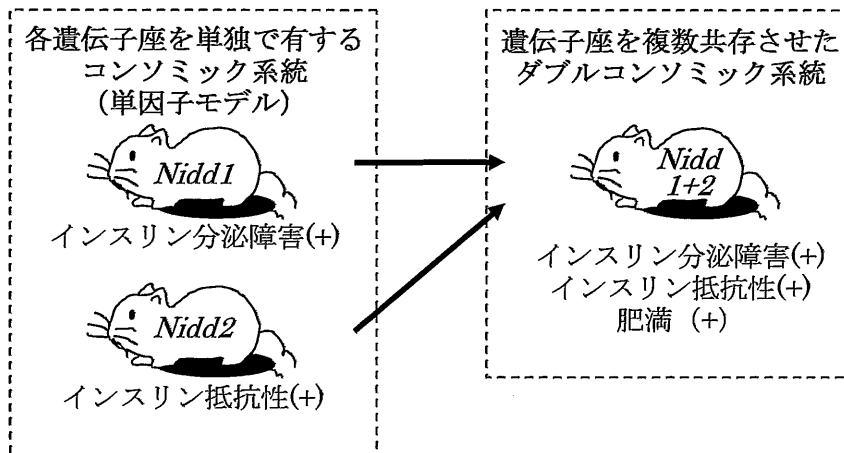


2型糖尿病の疾患モデル (NSY マウス) においてマップした3つの主要遺伝子座 (*Nidd1*, *Nidd2*, *Nidd3*) の詳細な機能解析を目的として、第11番染色体上の *Nidd1*、第14番染色体上の *Nidd2*、第6番染色体上の *Nidd3* を、それぞれ単独で有するコンソミック系統 (C3H-11^{NSY}、C3H-14^{NSY}、C3H-6^{NSY}) を作製し、糖尿病関連形質をコントロールマウスと比較した。この結果、C3H-11^{NSY}、C3H-14^{NSY} とともにコントロールマウスと比較して有意に血糖値の悪化が認められ、第11番染色体上および第14番染色体上には、糖尿病遺伝子が存在することを直接的に証明した。また、血糖値の悪化のメカニズムとしては、*Nidd1* は主にインスリン分泌障害、*Nidd2* は主にインスリン抵抗性であることを証明した (Babaya N, et al., *Diabetologia* 53: 1362-71, 2010)。C3H-6^{NSY} の糖尿病関連形質はコントロール系統と変わらなかった。このことから、第6番染色体は単独では血糖値や脂肪蓄積に関与することなく、他の遺伝子との相互作用が存在してはじめて効果を発揮する遺

伝子であることが明らかとなった。

さらに、*Nidd2* のより詳細な解析を目的として、C3H-14^{NSY} のコンジェニック系統を作製した。すなわち、R1 (第 14 番染色体のセントロメアから約 23cM までの領域を NSY マウス由来の染色体で有する系統)、R2 (第 14 番染色体のセントロメアから約 10cM までの領域を NSY マウス由来の染色体で有する系統) の 2 系統のコンジェニックマウスを作製した。これらの系統と、コントロール系統の糖尿病関連形質を比較検討したところ、R2 において、高血糖、インスリン抵抗性、肥満、腹腔内脂肪量増加、高レプチン血症、低アディポネクチン血症が認められ、*Nidd2* が第 14 番染色体のセントロメア領域に限局されるとともに、ヒトにおけるメタボリックシンドローム類似形質がこの領域に存在することが明らかとなった。

2 遺伝子と遺伝子の相互作用の解析解析



シングルコンソミック系統 (C3H-11^{NSY}, C3H-14^{NSY}) を交配し、「ダブルコンソミック」系統を作出した。この系統と、C3H-11^{NSY}, C3H-14^{NSY}, NSY, C3H と糖尿病関連形質を比較検討することにより、*Nidd1*, *Nidd2* の相互作用を検討した。この結果、ダブルコンソミックマウスは、*Nidd1*, *Nidd2* 両者の形質を引き継ぎ、さらには、両者では検出されなかった肥満が認められたことから、これらの遺伝子には、相互作用を認めることが明らかとなった。(Babaya N, et al., *Diabetologia* 53: 1362-71, 2010)

3. 本研究と関連した今後の研究計画

NSY マウスにおける糖尿病はヒトと同様、高脂肪食・蔗糖飲水負荷などの環境因子により発症が促進・増強される。これまで作製したコンソミック-コンジェニック系統に環境因子を負荷した際の病態変化を分子レベルで詳細に解析し、個々の遺伝子と環境因子の相互作用を解明する。個々のコンジェニック系統は多因子の中で 1 つの遺伝子のみを有することから、1 つの環境因子 (例: 高脂肪食) が 1 つの遺伝子 (例: *Nidd1*) とどのように相互作用して病態に影響を及ぼすかを解明することが可能となる。得られた情報は、遺伝因子に応じて個別の環境因子を調整するというテーラーメイド医療に資する情報を提供する。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Diabetologia	雑誌	H22 年 7 月