

日本人の糖尿病になりやすい体質はどこまで分かっている？

■ 大学院医学系研究科 教授 武田 純

アピールポイント

成人発症の2型糖尿病の原因を突き止めるべく、モデル疾患である家族性若年糖尿病 (Maturity-Onset Diabetes of the Young: MODY) に注目して原因遺伝子を探索した結果、世界で最初のMODY遺伝子を発見しました。インスリン分泌不全が発症する仕組みを解明すると共に、MODY素因に他の遺伝素因が協調すると、臨床像が変化することも突き止めました。

研究概要

日本人の「インスリン分泌不全体質」の解明
単因子疾患の原因を解明 → 多因子疾患を理解

MODY

- 1) 非肥満、インスリン分泌不全
- 2) 25才以下の若年発症
3世代に亘って糖尿病が存在
- 3) 原因遺伝子は一つ (メンデル遺伝、常染色体優性遺伝)

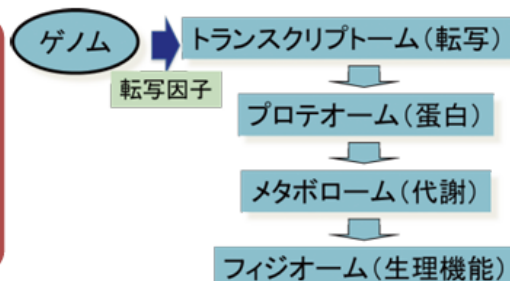
日本人の
2型糖尿病の
モデル疾患

「若年糖尿病は、転写因子病」

一連の転写因子の異常

標的遺伝子群の機能障害

糖尿病



MODY 遺伝子の発見と一連の研究の流れ

MODY 大家系の連鎖解析で、世界で最初のMODY遺伝子 (MODY2) を発見。

ポジショナルクローニングで MODY3 遺伝子を発見。

候補遺伝子解析により、MODY1, 4, 5, 6 が続いて同定された。

MODY 遺伝子は互いに機能連関する転写因子をコードしたことから、「転写因子病」の疾患概念を提起。

MODYの修飾因子SHPが肥満遺伝子であることを発見。

SHP異常は2型糖尿病の発症リスクであることを発見。

インスリン分泌不全の体質解明に向けての今後の研究戦略

- 1) MODY転写因子の下流の遺伝子機能を網羅的に解析し、発症メカニズムを解明すると共に、病態のキー分子を特定する。
- 2) 新規のMODY遺伝子を発見するために、転写下流の分子プールを探索する。得られた候補遺伝子の多型を用いた家系調査により、新たな原因遺伝子と修飾因子を同定する。

膵島
トランスクリプトーム研究

- 1) インスリン分泌に関する遺伝子群の包括的解析
- 2) 膵島特異性と発生・分化に関する遺伝子群の解析
- 3) 重要分子の機能連関の解析による候補の選別

活用分野・用途・応用例

2005年に膵β細胞の発現遺伝子のデータベースを樹立することを試み成功しました。このゲノムシークリングとデータベース利用により、糖尿病が進みやすい個々の遺伝素因 (体質) に合わせた新薬の開発も可能になります。(テイラーメイド医療)

本研究に関わる受賞歴

平成27年度日本糖尿病学会賞「ハーゲドーン賞」