

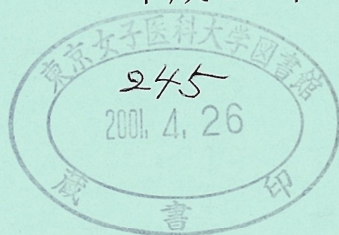
インスリン感受性からみたインスリン非依存型  
糖尿病の成因に関する遺伝的研究

(課題番号：10470234)

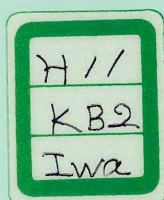
平成10年度～平成11年度科学研究費補助金基盤研究(B)(2)

研究成果報告書

平成13年3月



研究代表者 岩本 安彦  
(東京女子医科大学医学部教授)



## は し が き

糖尿病は、インスリンの作用不足によって慢性の高血糖状態が惹起される疾患である。日本人の糖尿病の大多数を占める2型糖尿病は、相対的なインスリン欠乏を伴うがインスリン抵抗性を主とするものから、インスリン抵抗性を伴うがインスリン分泌不全を主とするものまで多様であり、しかも、それぞれに遺伝因子と環境因子が関与している。

近年、インスリン作用の分子機構の解明が進み、インスリン抵抗性あるいはインスリン作用障害をもたらす要因として、インスリン受容体、インスリン受容体基質（IRS）、それ以降のシグナル伝達に関与する蛋白の構造や機能の異常が想定され、これらのうち、インスリン受容体異常症については単一遺伝子異常によって著しいインスリン抵抗性を示す症例が報告されている。しかし、ありふれた2型糖尿病は、多因子遺伝によるものであり、その遺伝子の同定には候補遺伝子アプローチと全ゲノム解析が行われてきた。

本研究では、インスリン抵抗性を惹起する候補遺伝子の解析や候補蛋白の機能の解析を行うとともに、インスリン感受性の指標との関連を検討した。また、インスリン抵抗性改善剤で治療中の患者を有効例と無効例に層別し、有効性の予知指標を明らかにするとともに、遺伝的背景を分析した。

罹患同胞対法は、発症遺伝子座位の同定に有用なアプローチであり、多数例の2型糖尿病の同胞対を対象としてゲノムワイドスクリーニングを行い、2型糖尿病と連鎖する遺伝子座位の検索も試みた。

## 研 究 組 織

研究代表者：岩本 安彦 (東京女子医科大学医学部 教授)  
研究分担者：岩崎 直子 (東京女子医科大学医学部 講師)  
佐倉 宏 (東京女子医科大学医学部 講師)  
尾形真規子 (東京女子医科大学医学部 助手)

## 研 究 経 費

平成 10 年度	5,500 千円
平成 11 年度	1,300 千円
計	6,800 千円

## 研究発表

### (1) 学会誌等

- 1) 岩本安彦、岩崎直子、尾形真規子：Common NIDDM の病態と発症機序. 現代医療 30 (10) : 105-110, 1998.
- 2) 岩本安彦：糖尿病発症予防におけるインスリン抵抗性改善の意義. 内科 82 (5) : 893-896, 1998.
- 3) 岩崎直子、古田浩人、尾形真規子、織田直久、矢野伸樹、渡部ちづる、佐藤明子、Bell GI、岩本安彦：Maturity-onset diabetes of the young 1 (MODY) 家系における糖尿病の病態の検討. 分子糖尿病学 9 : 9-14, 1998.
- 4) 岩崎直子、岩本安彦：NIDDM 原因遺伝子マッピング. 医学のあゆみ 185 (9) : 545-549, 1998.
- 5) 岩本安彦：糖尿病の遺伝素因と環境因子. 糖尿病の新しい分類と遺伝子異常の位置づけを含めて (糖尿病と遺伝子診療). Pharma Medica 17 (9) : 13-18, 1999.
- 6) Teno S, Kanno H, Oga S, Kumakura S, Kanamuro R, Iwamoto Y : Increased activity of membrane glycoprotein PC-1 in the fibroblasts from non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract 45(1) : 25-30, 1999.
- 7) Iwasaki N, Babazono T, Tomonaga O, Ogata M, Yokokawa H, Iwamoto Y : Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (MODY5) gene are not a major factor contribution to end-stage renal disease in Japanese people with diabetes mellitus. Diabetologia 44 : 127-128, 2001.
- 8) Iwasaki N, Babazono T, Tsuchiya K, Tomonaga O, Suzuki A, Togashi M, Ujihara N, Sakka Y, Yokokawa H, Ogata M, Nihei H, Iwamoto Y : Prevalence of the A-to-G-mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene in Japanese patients with diabetes mellitus and end-stage renal disease. J Hum Genet 46 : (in press), 2001.
- 9) Maruyama S, Yanagisawa K, Kanamuro R, Teno S, Iwamoto Y : Serum leptin level as an indicator to predict clinical efficacy of troglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract : (in press), 2001.



## (2) 学会発表

- 1) Iwasaki N, Ogata M, Iwamoto Y : Clinical characteristics of MODY in Japanese. 58th Annual Meeting of American Diabetes Association, Diabetes 47(Suppl 1) : A177, 1998.
- 2) 尾形真規子、岩崎直子、岩本安彦 : 膵アミロイド蛋白遺伝子変異 (Ser20Gly) の日本人若年発症 NIDDM 患者との関連について. 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 糖尿病 41 (Suppl 1) : 455, 1998.
- 3) 大賀聡子、金室麗子、柳沢慶香、手納信一、岩本安彦 : インスリン抵抗性改善剤の有効性と予知指標としての血中レプチン値. 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 糖尿病 41 (Suppl 1) : 354, 1998.
- 4) Oga S, Kanauro R, Yanagisawa K, Iwamoto Y : Serum leptin level as a good indicator to predict the clinical efficacy of troglitazone in patients with NIDDM. 58th Annual Meeting of American Diabetes Association, Diabetes 47(Suppl 1) : A96, 1998.
- 5) 岩本安彦 : 経口糖尿病薬の最近の進歩. 第 25 回日本医学会総会, 要旨集 : 290, 1999.
- 6) 岩本安彦 : 「経口剤療法の光と影」わが国における経口血糖降下剤使用の現状と問題点. 第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会, 糖尿病 42 (Suppl 1) : S20, 1999.
- 7) Iwamoto Y : New oral agent for the treatment of diabetes mellitus. 10th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Abstracts : 47, 1999.
- 8) 岩崎直子、尾形真規子、岩本安彦 : HNF 遺伝子変異を有する糖尿病の臨床的特徴について. 第 96 回日本内科学会総会, 日内会誌 87 (臨増) : 303, 1999.
- 9) Iwasaki N, Ogata M, Yokokawa H, Tomonaga O, Babazono T, Ujihara N, Iwamoto Y : Mutations in the HNF-1b and mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> genes and kidney dysfunction in Japanese patients with diabetes. 59th Annual Meeting of American Diabetes Association, Diabetes 48(Suppl 1) : A146, 1999.
- 10) Iwasaki N, Wang Y-Q, Cox NJ, Ogata M, Iwamoto Y : A genome-wide screen for type 2 diabetes susceptibility genes in Japanese. 2nd Research Symposium on the Genetics of Diabetes, Abstracts : 56, 1999.
- 11) 尾形真規子、岩崎直子、横川博英、岩本安彦、淡路健雄、宮崎俊一 : 変異 HNF4  $\alpha$  蛋白の細胞内局在の変化に関する検討. 第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会, 糖尿病 42 (Suppl 1) : S256, 1999.

- 12) 尾形真規子、岩崎直子、織田直久、古田浩人、堀川幸男、岩本安彦：転写因子遺伝子変異の日本人 MODY における変異. 第 36 回日本臨床分子医学会総会, 要旨集 : 36, 1999.
- 13) 菅野宙子、木戸良明、Accili D、岩本安彦 : Differential display 法 (DD 法) を用いたインスリン抵抗性遺伝子の解析. 第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会, 糖尿病 42 (Suppl 1) : S310, 1999.
- 14) 菅野宙子、木戸良明、Accili D、岩本安彦 : Differential display 法 (DD 法) を用いたインスリン抵抗性遺伝子の解析. 第 11 回分子糖尿病学のシンポジウム, 1999.
- 15) Kanno H, Kido Y, Accili D, Iwamoto Y : Identification of differentially expressed cDNA in muscle of insulin-resistance mice. 59th Annual Meeting of American Diabetes Association, Diabetes 40(Suppl 1) : A198, 1999.
- 16) 大賀聡子、岩崎直子、尾形真規子、岩本安彦 : トログリタゾン投与 NIDDM 症例における PPAR $\gamma$ 、TNF $\alpha$  遺伝子多型の検索. 第 42 回日本糖尿病学会年次学術集会, 糖尿病 42 (Suppl 1) : S217, 1999.

# 研究成果

発表論文および発表予定論文

## 研究成果の概要

本研究による成果の概要は以下の通りである。

1. チロシン阻害物質 PC-1 とインスリン抵抗性：  
2型糖尿病患者より同意を得て前腕皮膚の針生検を行い、線維芽細胞を培養し、PC-1 活性を測定した。  
2型糖尿病患者の培養皮膚線維芽細胞の PC-1 活性は、健常対照に比べて高く、とくにインスリン抵抗性の著しい症例の PC-1 活性は高かった。
2. インスリン抵抗性改善剤の有効性の予知指標：  
インスリン抵抗性改善剤トログリタゾン投与した2型糖尿病患者を著効群、有効群、無効群の3群に分け、治療前の代謝諸指標を比較した。投与後の HbA<sub>1c</sub> および空腹時血糖値の低下は、投与前のインスリン抵抗性指数 (HOMA-R) と血中レプチンとよく相関し、血中レプチンが本剤の有効性の予知指標となりうることが示された。
3. PPAR- $\gamma$  および TNF- $\alpha$  の遺伝子多型とインスリン抵抗性の治療：  
インスリン抵抗性改善剤の結合部位である PPAR- $\gamma$  2 の遺伝子多型 Pro12Ala とインスリン抵抗性改善剤の有効性、肥満度、インスリン抵抗性との関連はみられなかった。また、インスリン抵抗性惹起物質 TNF- $\alpha$  の遺伝子多型はみられず、本剤の効果との関連は認められなかった。
4. 罹患同胞対法を用いた2型糖尿病原因遺伝子座位の同定：  
270組の2型糖尿病同胞対を対象としてゲノムワイドスクリーニングを行い、2型糖尿病と連鎖する遺伝子座位を375個の遺伝子マーカーを用いて検索し、有意なロッド・スコアを示す座位として6か所 (D5S1453, D6S1009, D20S107, D21S1440, D21S266, D22S420) を同定した。さらに、検討中である。
5. 若年発症2型糖尿病の臨床像と遺伝子変異の関連：  
比較的若く腎症を発症し、50歳未満で血液透析を導入した症例を対象として、MODY-5 (HNF-1 $\beta$ ) とミトコンドリア 3243 変異の有無を検討した。その結果、若年発症2型糖尿病と思われる42例中6例にミトコンドリア 3234 変異を見出したが、HNF-1 $\beta$  の変異はなかった。