

日本人2型糖尿病患者における肝細胞核因子-1 α 遺伝子変異に関する分子遺伝学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15723

学位授与番号	医博甲第1540号
学位授与年月日	平成14年3月31日
氏名	浅野昭道
学位論文題目	日本人2型糖尿病患者における肝細胞核因子-1 α 遺伝子変異に関する分子遺伝学的研究
論文審査委員	主査 教授 馬 淵 宏 副査 教授 小 林 健 一 教授 中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

若年発症成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young, MODY) は常染色体優性遺伝形式を呈し、通常 25 歳以下で発症する糖尿病の一亜型である。これまでに 5 種類の原因遺伝子が同定され、MODY1 から MODY5 に分類されている。これらの原因遺伝子は MODY2 のグルコキナーゼ遺伝子を除いて、膵 β 細胞の機能を調節する複数遺伝子の転写因子である。なかでも MODY3 の原因遺伝子である肝細胞核因子 (hepatocyte nuclear factor, HNF) -1 α はその頻度の高さから最も注目される。本研究では、2 型糖尿病の遺伝的原因を検討するため、35 歳以下発症または濃厚な家族歴を有する 2 型糖尿病患者 78 名を対象に、HNF-1 α 遺伝子変異の頻度を調査した。さらに MODY3 の臨床的多様性を解明するため、培養細胞を用いた遺伝子発現系にて変異蛋白の転写活性化能を評価し、変異保有者の臨床像との関連を検討し、下記の結果を得た。

1. 臨床的に MODY と診断される群 (第 1 群) 30 名中 2 名に 2 種類の遺伝子変異 Thr433Ile (T433I) と Pro291frameshift insertion C (P291fsinsC) を検出した。T433I は新規検出変異であった。
2. 対象者中 15 歳以下発症者は 8 名であり、変異検出率は 25% (2/8) であった。
3. T433I 変異型では野生型に比して有意に転写活性化能は減弱し、野生型の機能を阻害するドミナントネガティブ変異であった。
4. T433I 変異保有者の臨床像は、インスリン治療を要する者から正常耐糖能者まで多様であった。
5. T433I 変異と P291fsinsC 変異はともにドミナントネガティブ変異であったが、臨床的重症度は T433I 変異に比して P291fsinsC 変異はより軽症であった。

以上の結果より、本邦では学童期発症の 2 型糖尿病患者において HNF-1 α 遺伝子変異を考慮すべきであると考えられた。また MODY3 では同一変異を有する家系内においてもその臨床像は多様であり、臨床型の重症度と変異蛋白の機能減弱度は必ずしも一致しないことが示唆された。本研究は MODY3 症例の臨床像を発症年齢とグルコース応答性インスリン分泌の観点から評価し、変異蛋白の機能との関連を検討したものであり、MODY3 の臨床的多様性の解明に貢献する研究と評価された。