

研 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 $\alpha$  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 $\alpha$  遺伝子異常の同定)

氏 名 池 間 明 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 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) 遺伝子の異常である。

HNF-1 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$ 、V617I-HNF-1 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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)
	副査教授	太田 孝男		(太)
	副査教授	陣野 吉廣		(陣)
(論文題目)				
Identification of three new mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$ 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<math>\beta</math>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-1<math>\alpha</math> (HNF-1<math>\alpha</math>)である。</p> <p>HNF-1<math>\alpha</math>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-1<math>\alpha</math>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<math>\beta</math>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-1<math>\alpha</math>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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 、V617I-HNF-1 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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。