

「特別講演—2」

「モデル動物を用いた糖尿病の遺伝解析：1型、2型、そして・・・」

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 池上 博司

糖尿病は成因や病態において極めて不均一な疾患である。このため、遺伝的に不均一なヒトで解析を行うことは必ずしも容易でない。この点を克服する上でモデル動物、特に遺伝的に均一な近交系モデル動物の意義は大きい。

糖尿病は成因論的に1型と2型に大別される。1型糖尿病は自己免疫により膵β細胞が破壊され、インスリンの絶対的な欠乏をきたして発症する臓器特異的自己免疫疾患である。一方、2型糖尿病はインスリン分泌の予備力が十分でない症例に、肥満や運動不足などによるインスリン抵抗性が加わると、これを代償するに足るインスリン分泌増加ができないために相対的インスリン不足をきたして発症する。我々は、1型糖尿病のモデルNODマウス、2型糖尿病のモデルNSYマウスの2系統を対象に、forward geneticsのアプローチを用いて、遺伝子の全ゲノムマッピング、コンソミック・コンジェニック系統の樹立、マップした個々の遺伝子の同定・機能解析、遺伝子間相互ならびに遺伝子・環境間相互作用の解析を進めてきた。

1型糖尿病のモデルNODマウスにおいて、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)領域のコンジェニック系統を作出、解析した結果、クラスII領域の感受性遺伝子に加えてクラスI領域に第2の遺伝子が存在することが明らかとなった。モデル動物の解析結果に基づいてヒト対応領域を解析すると、ヒトでもクラスII領域の感受性遺伝子に加えて、クラスI領域に発症年齢を左右する遺伝子が存在することを見いだした。膵β細胞特異性に関与する遺伝子として、ヒトではインスリン遺伝子のプロモーター(Cis調節領域)の多型が胸腺でのインスリン発現低下を介して1型糖尿病の疾患感受性に関与することが報告されている。一方、NODマウスではインスリン遺伝子の転写調節因子(trans-activator)MafAに多数の塩基置換が存在し、胸腺におけるMafAの発現が低下する結果、胸腺でインスリン発現低下をきたしていることが明らかとなった。さらに、ヒト対応遺伝子(MAFA)を解析した結果、1型糖尿病と有意の関連を示す2つの機能多型を同定し、胸腺におけるインスリン発現をコントロールするcis調節領域(ヒト)とtrans-activator(マウス・ヒト)の両者が疾患感受性に関与することが示された。

2型糖尿病のモデルNSYマウスに関しては、全ゲノム解析によって2つの主要遺伝子(*Nidd1n*, *Nidd2n*)を異なる染色体にマップし、それぞれのコンソミック系統を樹立して解析した結果、各遺伝子が単独で高血糖を惹起すること、*Nidd1n*はインスリン分泌低下と抵抗性、*Nidd2n*はインスリン抵抗性を惹起すること、両遺伝子とも肥満をとまわらないインスリン抵抗性であること、両遺伝子を共存させると、遺伝子間相互作用によって各遺伝子単独では認めなかった肥満が惹起されることが明らかとなった。

このような1型糖尿病、2型糖尿病それぞれのモデル動物を用いた遺伝解析の結果に加えて、成因が異なる両病型に共通する遺伝子・メカニズムの存在を示唆するデータを紹介し、1型・2型に共通する遺伝素因に関する仮説についても紹介したい。