

1 型糖尿病修飾遺伝子の染色体マッピング

○横井伯英、藤原結花、田辺幸子、北尾麻衣、清野 進
(神戸大学大学院医学系研究科細胞分子医学)

【目的】 これまで我々は 1 型糖尿病モデル Komeda diabetes-prone (KDP) ラットの主要遺伝子として Cblb を同定し、2 つの主要遺伝子 (MHC と Cblb) による発症モデルを提唱している。この発症モデルを検証するため、KDP ラットと同一の MHC を有する TM ラットの遺伝的背景に KDP ラットの Cblb 遺伝子座を組み込んだコンジェニック系統 (TM.KDP-Cblb) を作出し、1 型糖尿病を再構成することに成功したが、コンジェニック系統の発症率が低いことから、発症を修飾する遺伝子の存在が示唆された (Yokoi et al. *Diabetes* 56:506-512, 2007)。今回、KDP ラットとコンジェニック系統を用いた交配実験により、1 型糖尿病修飾遺伝子の染色体マッピングを行った。

【方法】 KDP とコンジェニックを交配して F1 ラットを、さらに F1 同士を交配して F2 ラットを作出し、210 日齢まで糖尿病の発症の有無を観察した。さらに F2 のうち早期発症群と非発症群を用いて全ゲノムスクランを行った。

【結果】 F1 は KDP と同様に糖尿病発症開始日齢が早く、発症率が高かった (累積発症率約 80%)。このことから、KDP の遺伝的背景に優性または偽優性の遺伝様式で病態発症を促進する作用をもつ修飾遺伝子が存在すると考えられた。F2 の発症率は約 70%であり、ゲノムスクランの結果、複数の遺伝マーカーと糖尿病発症との間に連鎖が認められた。一方、MHC 領域の遺伝マーカーには有意な連鎖が認められなかった。

【結語】 KDP の遺伝的背景に優性 (または偽優性) の遺伝様式で病態発症を促進する作用をもつ修飾遺伝子が存在し、それは MHC 領域以外に位置することが示唆された。