



Title	Early onset of type2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with glucokinase locus, but not with adenosine deaminase I locus, in Japanese population
Author(s)	竹川, 潔
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39186">https://hdl.handle.net/11094/39186</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	竹 川 潔
博士の専攻分野の名称	博士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 5 5 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 6 年 10 月 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Early onset of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with glucokinase locus, but not with adenosine deaminase locus, in Japanese population (日本人インスリン非依存型糖尿病発症遺伝子の研究:GCKおよびADA遺伝子座の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 萩原 俊男 (副査) 教授 松沢 佑次 教授 谷口 直之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の発症には遺伝因子が強く関与しているが、その発症遺伝子座は依然として不明である。最近一部の MODY 家系においてグルコカイナーゼ (GCK) 遺伝子およびアデノシンデアミナーゼ (ADA) 遺伝子と糖尿病の連鎖が報告された。GCK は、グルコース代謝の第一段階の酵素であり、脾 B 細胞と肝細胞に特異的に発現している。脾 B 細胞では、glucose sensor として、インスリン分泌に関与している可能性が考えられる。更に一部の MODY 家系で、また late-onset の NIDDM 患者で nonsense mutation や missense mutation が、報告されている。ADA は糖代謝には直接関係しない酵素であるが、その遺伝子座が存在する第 20 染色体長腕の近傍に NIDDM 感受性遺伝子座が存在する可能性が高く、最近注目されている。日本人 NIDDM は欧米人 NIDDM に比べて人種の遺伝的背景、疾患の表現型のいずれもが比較的均一であることから、MODY で報告された遺伝子座が一般の NIDDM の発症遺伝子としても関与している可能性が考えられ、本研究では GCK 及び ADA 遺伝子と一般の NIDDM 患者との相関の有無を検討した。

#### [方 法]

当科外来受診中の非肥満 NIDDM 患者 50 名、第一度近親者に糖尿病の家族歴を有さない健常対照者 50 名を対象とした。GCK 遺伝子は、3' 側に存在する microsatellite を PCR 法を用いて増幅した。ADA 遺伝子はイントロン 2 に存在する PstI 多型を PCR-RFLP 法を用いて解析した。

#### [成 績]

##### 1) Glucokinase 遺伝子 (GCK)

GCK 遺伝子の microsatellite 多型は、最も頻度の高い Z, Z より 2 または 4bp 長い Z + 2, Z + 4 の 3 種類の allele が検出された。NIDDM 患者、正常対照者のいずれにおいても Z が最も common な allele であるが、NIDDM 患者 58%, 正常対照者 72% と NIDDM 患者における頻度は正常対照者に比べ有意に低頻度であった。Z + 2 は NIDDM 患者 26%, 正常対照者 15% と NIDDM 患者において正常対照者に比し、有意に高頻度であった。Z + 2 allele を

少なくとも1つも $Z+2$ を持つ genotype の頻度は NIDDM 患者に有意に高頻度であった。さらに,  $Z+2$ を持つ genotype の頻度を NIDDM 発症年齢が40歳未満の群と40歳以上の群に分けて解析すると, 40歳未満の群で, 40歳以上の群及び正常対照者に比べて有意に高頻度であった。GCK と NIDDM の間に有意の相関を認めたことから, これら NIDDM 患者に共通する GCK の mutation が存在する可能性が考えられ, 対象症例に於て既知の mutation が存在するか否かを, PCR - RFLP 法用いて解析したが, 今回の対象症例中にはこれらの mutation は1例も認められなかった。

## 2) Adenosine deaminase 遺伝子 (ADA)

allele 頻度及び genotype 頻度のいずれに関しても両群間で有意な差は認められなかった。

### [総括]

- 1) GCK 遺伝子座と, 日本人 NIDDM 特に若年発症 NIDDM と相関が認められたことから, そのマーカーと NIDDM の感受性遺伝子とが, 非常に近接して存在するか, あるいはそのものである可能性が本実験の結果により示唆された。 $Z+2$  の頻度が発症年齢の比較的若い NIDDM においてより強い相関が認められたことより, 発症年齢の若い NIDDM ではより強い遺伝素因の関与が考えられた。
- 2) ADA 遺伝子座と日本人 NIDDM との間には相関は認められなかったことから, ADA 遺伝子座は Caucasian と同様日本人においても NIDDM の遺伝マーカーでない可能性が考えられるが, 必ずしも第20染色体長腕上に NIDDM の感受性遺伝子座の存在を否定するものではない。第20染色体長腕と日本人 NIDDM との関連をはっきりさせるためには, 第20染色体長腕上の複数のマーカーを用いて, 連鎖, 相関の両面からより詳細な解析の必要性が考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) は, 疾患として非常に不均一であり, またその発症に複数の遺伝因子および環境因子などからむ多因子遺伝疾患であることから, その遺伝解析は極めて困難でありその発症遺伝子座は依然として不明である。

本研究は, MODY (Maturity-onset diabetes of the young) で連鎖が報告され糖尿病への関与が示唆された glucokinase (GCK) および adenosine deaminase (ADA) 遺伝子と日本人 NIDDM との相関を解析し, ADA 遺伝子と NIDDM との間には相関は認められなかったが, GCK 遺伝子と NIDDM との間に, 特に若年発症 NIDDM に明らかな相関が存在することを証明したのである。本研究の結果, GCK 遺伝子の日本人 NIDDM への関与が示唆され, NIDDM 発症の予知, 予防に貢献しうると考えられる。よって本研究は学位の授与に値するものと考えられる。