



Title	Age- and HLA-dependent heterogeneity in the association of a marker on chromosome 2q with insulin-dependent diabetes mellitus
Author(s)	傅, 健
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40059
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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 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	ふ 健 博 士 (医 学)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 13027 号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Age-and HLA-dependent heterogeneity in the association of a marker on chromosome 2q with insulin-dependent diabetes mellitus (第2染色体長腕とインスリン依存型糖尿病の関連および発症年齢及びHLAによる異質性)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 松澤 佑次 教授 高井新一郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

IDDM は膵β細胞が自己免疫により破壊されて発症する臓器特異的自己免疫疾患であり、その発症には遺伝素因が深く関与している。IDDM の発症遺伝子として候補遺伝子アプローチにより主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域の *IDDM1* およびインスリン遺伝子領域の *IDDM2* が同定されてきた。最近、ランダムマーカーで全ゲノムをスクリーニングする新たな手法を用いることにより、non-MHC 遺伝子がヒト染色体上にマップされた。その中のひとつ *IDDM7* は染色体 2 q 31-33 領域のマーカー *D2S152* との連鎖が罹患同胞対法で証明されたのみならず、*D2S152* のアレルとの関連も報告されており、このマーカーのごく近傍に *IDDM7* が存在する可能性がある。また、*IDDM7* がマップされた染色体 2 q は IDDM のモデル NOD マウスで疾患感受性遺伝子 (*Idd5*) がマップされている第 1 染色体領域の相同部位であることから、*IDDM7* はヒト・動物モデルの両方でマップされた唯一の non-MHC 遺伝子としても重要である。

そこで本研究では *D2S152* と *IDDM7* の連鎖不平衡の普遍性を明らかにする目的で、多数例の日本人を対象に IDDM と *D2S152* の関連を解析するとともに、両者の関連に及ぼす発症年齢および *IDDM1* (MHC) の影響についても解析を加えた。

【方法】

日本人 IDDM 患者 155 名および健常対照者 164 名を対象とした。マイクロサテライトマーカー *D2S152* は forward プライマーを蛍光色素 6 FAM でラベルして PCR により増幅し、GENESCAN 500ROX をサイズマーカーとして ABI373S DNA sequencer を用いて電気泳動の後、GENESCAN および Genotyper Software を用いて遺伝子型を決定した。

HLA-DQA1 および *DQB1* アレルは PCR-RFLP 法により解析した。また、発症年齢により患者を 3 群に分け、発症年齢別の解析も行った。

さらに *IDDM7* の候補遺伝子として、マクロファージ関連遺伝子である *NRAMP1* のコドン 543 のアスパラギン酸からアスパラギンへの置換 (D543N) を PCR-RFLP 法にて解析し、IDDM との関連を検討した。

【成績】

D2S152 には 13 個アレルが存在し、極めて多型に富むマーカーであることが確認された。これらのなかで

275mobility unit (mu) のアリルが IDDM 患者において健常対照者に比し有意に低頻度 ($P=0.02$), 逆に269mu のアリルは IDDM 患者において健常対照者に比し, 有意に高頻度であった ($P=0.04$)。269mu アリルは IDDM のなかでも若年発症群で特に高頻度であった ($P=0.01$)。IDDM1との相互関係を解析した結果, IDDM の疾患感受性アリルである *DQB1*0303*を有する症例において275mu アリルと IDDM の関連が特に顕著であった ($P=0.002$)。さらに *NRAMP1*の D543N 置換の頻度には IDDM と健常対照者の間に差を認めず (11% VS 9%), 対象を発症年齢や HLA で群分けしても差は認めなかった。

【総括】

(1)日本人でも白人と同様, IDDM と *D2S152*のアリルの間に関連を認め, *IDDM7*と *D2S152*の間に連鎖不平衡が存在することが示唆された。

(2)発症年齢別に解析した結果, *IDDM7*の疾患発症への関与は, IDDM の発症年齢によって異なる可能性が示された。

(3)*IDDM1*との相互関係を解析した結果, *DQB1*0303*を有する IDDM 患者において IDDM との関連が特に顕著であったことから, *IDDM7*と *IDDM1*の間に相互関係が存在する可能性が示された。

(4)候補遺伝子 *NRAMP1*の missense 変異 (D543N) は *IDDM7*の原因遺伝子である可能性は低いと考えられた。

(5)以上より, *D2S152*と *IDDM7*との連鎖不平衡は人種差を越えた普遍的なものであることが示された。

論文審査の結果の要旨

インスリン依存性糖尿病 (IDDM) は種々の環境因子・遺伝因子が発症に関与する疾患である。従来 IDDM の発症遺伝子として知られていた HLA (Human Leucocyte Antigen) 領域に存在する *IDDM1*の他に約10数個の IDDM 発症遺伝子が存在することが明らかになった。中でも第2染色体長腕に存在する *IDDM7*は, 欧米白人において連鎖が認められたのみならず, *IDDM7*の領域に存在する *D2S152*と IDDM との相関が認められたが, *IDDM7*が日本人でも IDDM 発症に関与するか否かは不明であった。

本研究によって日本人においても *IDDM7*が IDDM 発症に関与することが示された。更に *IDDM7*と IDDM との相関が IDDM の発症年齢によって異なること, また *IDDM7*と *IDDM1*との間に相互関係が存在することも明らかになった。このような知見は多因子疾患である IDDM の発症機序の解明につながるものであり, 学位の授与に値するものと考えられる。