



Title	A NEW MITOCHONDRIAL DNA MUTATION ASSOCIATED WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS
Author(s)	中川, 雄介
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41133
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	中 川 雄 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 0 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 4 月 23 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	A NEW MITOCHONDRIAL DNA MUTATION ASSOCIATED WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS (インスリン非依存型糖尿病と関係する新たなミトコンドリア遺伝子変異の発見)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻 原 俊 男 (副査) 教 授 松 澤 佑 次 教 授 宮 崎 純 一

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

インスリン非依存型糖尿病（以下 NIDDM）は遺伝的背景の上に環境因子が加わって発症する多因子遺伝疾患である。そのメカニズムは膵β細胞におけるインスリン分泌の低下ならびに、末梢組織におけるインスリン抵抗性と考えられている。ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化は膵β細胞におけるインスリン分泌に重要な役割をはたすことから、ミトコンドリア DNA は NIDDM の候補遺伝子と考えられ、事実特殊なサブタイプの糖尿病の原因として 3243 位の変異が報告されている。

一方、ミトコンドリア DNA の多型が最大酸素摂取率などの酸化的リン酸化能と関係することが報告されている。またその多型がアルツハイマー病、パーキンソン病、乳児突然死症候群などの多因子遺伝疾患と相関する事が報告されている。これらの事実から、単独の効果では疾患を発症させるまでには至らないが、他の遺伝子、環境的要因が加わると疾患を発症させるような比較的效果の弱いミトコンドリア DNA 変異が多因子遺伝疾患の遺伝様式をとる一般の NIDDM の疾患感受性遺伝子である可能性が考えられる。

このような仮説に基づき本研究では、ミトコンドリア遺伝子異常を示唆するような糖尿病患者の DNA の塩基配列を決定し、変異の検出をおこなうとともに同定した変異と NIDDM の相関を解析した。

[方法]

母系遺伝、難聴などのミトコンドリア機能異常を示唆する臨床所見を有する 7 名の NIDDM 患者末梢血 DNA を用いて、NIDDM の発症遺伝子として報告されている 3243 位を含んだ領域のミトコンドリア DNA を PCR (polymerase chain reaction) にて増幅し、塩基配列を決定した。得られた塩基配列を既報の塩基配列と比較することにより、新たな変異の検出をおこなった。新たに同定した変異、ならびに既報の 3243 位変異の頻度を、NIDDM 295 名と健常対照者 406 名を対象に比較検討した。変異の頻度は、PCR で増幅したミトコンドリア DNA を制限酵素の切断パターンで判定する PCR-RFLP 法を用いて行った。

[成績]

解析した NIDDM 患者の 1 例において ND1 領域の 3316 位に G から A の 1 塩基置換を見出した。この変異を簡便に検出するためのスクリーニング法 (PCR-RFLP, 制限酵素 HaeIII) を確立し, 対象者全員について変異の頻度をスクリーニングした結果, ホモプラスミーの 3316 位の変異は NIDDM の 3% (10/295) で観察され, 健常対照者の 1% (4/406) に比し, 有意に高頻度であった ($p < 0.02$)。さらに 3316 位の変異をもった患者では母系遺伝が 40% と, 3316 位の変異を有さない群の 21% に比し, 高頻度の傾向にあった。同一対象者でスクリーニングしたヘテロプラスミーの 3243 位の変異は NIDDM 295 名 1 名 (0.3%) に観察されたが, 健常対照者では観察されなかった。

[総括]

ND-1 領域の 3316 位に新たな変異を同定するとともに, その変異が NIDDM 患者で有意に高頻度であることを見出した。

3316 位の変異は, alanine から threonine へのアミノ酸置換を伴う。ND-1 の遺伝子産物は NADH デハイドロゲナーゼ (complex I) の subunit であり, 機能的にも重要であることが報告されている。また ND-1 領域の変異がアルツハイマー病, パーキンソン病, レーベル病などの原因遺伝子であることが報告されていることから, 3316 位変異自身が疾患感受性遺伝子の可能性が考えられる。しかしながら 3316 位変異は他のミトコンドリア DNA 多型とユニークなハプロタイプを形成することが報告されていることから, それと連鎖不平衡にある他の変異が NIDDM の疾患感受性遺伝子である可能性も考えられる。

ミトコンドリア DNA の変異はミトコンドリアのエネルギー産生能と関係するが, その表現型は変異がおこす機能障害の重篤さと, 変異遺伝子の頻度により決定される。ホモプラスミーの 3316 位変異は健常者でも認められることから, その変異により生じる機能障害は比較的軽度で, 他の遺伝子変異や環境因子が加わって初めて NIDDM を発症すると考えられる。一方, 3243 位変異が引き起こすミトコンドリア機能障害は重篤であるため, ホモプラスミーでは生存不可能であり, ヘテロプラスミーでのみ生存し, またその変異単独で NIDDM を引き起こすと考えられる。

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリアは膵 β 細胞におけるインスリン分泌能に重要な役割をはたすことから, ミトコンドリア DNA はインスリン非依存型糖尿病 (以下 NIDDM) の候補遺伝子であり, 事実 3243 位の変異が特殊なサブタイプの糖尿病の原因として知られている。

本研究ではミトコンドリア DNA の ND1 領域 (NADH デハイドロゲナーゼのサブユニット) の 3316 位に新たな変異を同定し, さらに患者健常者対象研究により, 3316 位変異は特殊なサブタイプの NIDDM に関与する 3243 位変異と異なり, 多因子遺伝疾患の遺伝様式をとる一般の NIDDM と相関することを報告した。本研究はミトコンドリア遺伝子が特殊なサブタイプの NIDDM のみならず, 一般の NIDDM の疾患感受性遺伝子であることを証明し, 博士 (医学) の学位授与に値するものと認める。