The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A NEW MITOCHONDRIAL DNA MUTATION ASSOCIATED WITH NON-INSULlN-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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 27 】

氏　　名	中川雄介（なかがわ ゆうすけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14024　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効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，NIDDM295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NIDDM295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。