The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Congenic mapping and functional analysis of second component of MHC-linked diabetogenic gene (Idd16)
Author(s)	馬場谷, 成
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41816
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

氏　　名	馬場谷（ばばや）　成（なる）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　15277　号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学位論文名	Congenic mapping and functional analysis of second component of MHC-linked diabetogenic gene（*Idd16*） （MHC領域に存在する第2の1型糖尿病遺伝子 *Idd16*のポジショナルクローニング：コンジェニックマウスによる微細マッピングと機能解析）
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】

1型糖尿病モデルマウスであるNODマウスにおいて発症に最も強く関与するのはMHC領域に存在する *Idd* 1である。NODと同一のclass II MHCを有するCTSマウスのMHCを導入したコンジェニックNODマウスの解析結果からMHC領域に第2の1型糖尿病遺伝子（*Idd16*）が存在することを我々は報告してきた。この *Idd16*のポジショナルクローニングを目的として本研究では、*Idd16*領域の新たな組換えコンジェニックマウスを作製し微細マッピングを行った。また *Idd16*の強力な候補遺伝子であるTumor necrosis factor遺伝子（*Tnfa*）が、新たに得られた組換えコンジェニックマウスの *Idd16*領域に存在する事から、*Tnfa*遺伝子が *Idd16*である可能性を検討するために、機能解析を行った。

【方法】

従来の解析より *Idd16*はclass II MHC近傍の11.8cMの領域にマップされている。この領域の新たな組換え体を作製する目的で、NOD.CTS－H－2コンジェニックマウスのN24世代のヘテロ接合体をintercrossしてN24F1を作製し組換え体をスクリーニングした結果、class II MHCのtelomere側において組換えを生じている個体を見出した。得られた組換え体をNODへの戻し交配（N25）で固定するとともに、ヘテロ同士をintercrossして得たN25F1世代を用いて発症頻度と遺伝子型の関連を検討した。また、この領域の強力な候補遺伝子である *Tnfa*の機能解析のため、ELISAを用いて、basalの血清TNF α量、ならびに刺激後（インターフェロン及びLPSの腹腔内投与）の血清TNF α量の測定を行った。

【成績】

NOD.CTS－H－2コンジェニックマウス（N24F1）において新たに見いだされた組換え染色体（R1）は、R1が *D17Mit104*と *D17Mit105*の間、R2が *D17Mit13*と *Tnfa*の間にそれぞれ組換えのbreakpointが存在し、これまでの染色体（R0）に比し1.3cMの領域がCTSからNOD染色体に置換されていた。R1をヘテロで有する個体をintercrossし、1型糖尿病発症例で遺伝子型を検討すると、大部分がNODアリルをホモで有しており、発症頻度に有意な差が認められ、R1のbreakpointよりも近位側（10.5cM）に *Idd16*が存在すると考えられた。また、基礎値ならびに刺激後の血清TNF α量には有意差は認められなかった。

【総括】

コンジェニックマウスを用いた解析は多因子遺伝疾患である糖尿病の疾患感受性遺伝子を同定する最良の方法である。今回の解析では，*Idd* 1の候補遺伝子にはNODと同一の塩基配列を有し、かつ*Idd16*領域の染色体のみCTS由来であるNOD.CTS－H－2コンジェニックマウスを用いて、*Idd16*の微細マッピングを行った。上記結果より、class ⅡMHC近傍の*Tnfa*遺伝子を含む10.5cMの領域に*Idd16*が存在する可能性が示された。従来より、1型糖尿病発症にTNF α が関与する可能性が示されており、今回のコンジェニックマウスによる解析でも*Tnfa*が*Idd16*に存在していたことから、血清TNF α 量の基礎値、ならびに刺激後の値を測定したがNOD、CTS間で差を認めなかった事から、*Tnfa*が*Idd16*である可能性は低いと考えられた。

論文審査の結果の要旨

糖尿病の成因に基づいた予知・予防法の構築には、疾患感受性遺伝子の同定・単離が不可欠である。本研究では多因子疾患の遺伝解析をコンジェニックマウスの手法を駆使することにより進めた結果、最も強力な1型糖尿病遺伝子の構成要素の1つ*Idd16*をclass Ⅱ MHC近傍の10.5cMの領域に限局することに成功した。また、同領域内の強力な候補遺伝子である*Tnfa*に関する機能解析を行い、*Idd16*の原因遺伝子から除外することに成功した。

これらの結果は、1型糖尿病発症遺伝子ならびに発症機序の解明を介して、糖尿病の予知・予防に大きく貢献するものと考えられ、学位に値するものと認める。