



Title	Sequence analysis of candidate genes for common susceptibility to type 1 and type 2 diabetes in mice
Author(s)	山田, 和紀
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42617
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	山 田 和 紀
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 0 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Sequence analysis of candidate genes for common susceptibility to type 1 and type 2 diabetes in mice (塩基配列決定による 1 型 / 2 型糖尿病の共通疾患感受性遺伝子の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 金田 安史 教 授 宮崎 純一

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】

これまでの疫学的研究により、1 型・2 型糖尿病に共通する遺伝素因の存在が指摘されている。糖尿病モデル動物である NOD マウス (1 型) と NSY マウス (2 型) の祖先が共通 (Jcl: ICR マウス) であることから、これらのモデルにおいて 1 型と 2 型糖尿病の共通感受性遺伝子が関与している可能性がある。最近、酸化ストレスが 1 型糖尿病のみならず、2 型糖尿病の発症機序にも関与することが示されているが、生体内で強力な抗酸化作用を有する Thioredoxin は相同遺伝子 (*Txn*) がマウス第 4 染色体にマップされており、しかも同領域には NSY 及び NOD マウスの疾患感受性遺伝子 (*Niddx* 及び *Idd9*, *Idd11*) がマップされている。また、マウス第 11 番染色体にマップされている MODY 5 の原因遺伝子 HNF-1 β のマウス相同遺伝子 (*Tcf2*) は NSY 及び NOD マウスの疾患感受性遺伝子 (*Nidd1n* と *Idd4*) が overlap する領域に存在する。

そこで、本研究では、1 型・2 型糖尿病共通の候補遺伝子として、*Txn* と *Tcf2* の Coding 領域の全塩基配列を、NOD マウス、NSY マウス、C3H マウス (コントロール) で決定し、1 型・2 型糖尿病の共通疾患感受性遺伝子としての *Txn* と *Tcf2* の関与を検討した。

【方法】

Txn に関しては、3 系統のマウスの genomic DNA を用いて *Txn* の 5 つの全エクソンの塩基配列を決定した。一方、*Tcf2* に関しては、cDNA 全長を 6 個のオーバーラップする領域に分別し PCR を行い、直接 Sequence 法により塩基配列を決定した。

【成績】

Txn の 5 つのエクソンの全塩基配列は 3 系統のマウスで一致した。*Tcf2* に関しては、NOD マウスと C3H マウスで塩基配列は一致したが、NSY マウスでは DNA 結合領域のアミノ酸置換 (Thr222Ala) を伴う SNP (A664G) を認めた。また、NOD マウスの塩基配列は *Idd4* のマッピングの際の交配相手である B10 マウスとも同一であることが示唆された。

【総括】

Txn の Coding 領域の塩基配列が 3 系統のマウスで一致したこと、また、NOD マウスと NSY マウスの *Tcf2* の cDNA の塩基配列が異なっていたことより、*Txn* 及び *Tcf2* がマウスにおける 1 型・2 型糖尿病共通の疾患感受性遺

伝子である可能性は否定的であると考えられた。また、NOD マウスと B10 マウスで *Tcf2* の塩基配列が一致したことより、*Tcf2* が *Idd4* そのものである可能性も除外された。

論文審査の結果の要旨

これまでの疫学的研究により、1 型・2 型糖尿病に共通する遺伝素因の存在が指摘されているが、その本態はいまだ明らかではない。本研究では、NOD マウス（1 型糖尿病モデル動物）と NSY マウス（2 型糖尿病モデル動物）の祖先が共通であることから、これらのモデルにおける 1 型・2 型糖尿病共通の感受性遺伝子の関与を示唆し、“positional” および “functional” な解析から、Thioredoxin 遺伝子 (*Txn*) と HNF-1 β 遺伝子 (*Tcf2*) を候補遺伝子として取り上げ、両者の Coding 領域の全塩基配列を NOD マウス、NSY マウス、C3H マウス（コントロール）で決定している。その結果、まず *Txn* の Coding 領域の全塩基配列は 3 系統で一致しており、*Tcf2* に関しては NOD マウスと C3H マウスの cDNA の全塩基配列は一致したが、NSY マウスでは DNA 結合領域のアミノ酸置換 (Thr222Ala) を伴う SNP (A664G) が認められた。これらの結果より、本論文においては *Tcf2*、*Txn* のマウスにおける 1 型・2 型糖尿病共通の感受性遺伝子としての可能性は否定的であることを示している。

本研究は 1 型・2 型糖尿病共通の疾患感受性遺伝子ならびに発症機序の解明を介した糖尿病の予知、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。