

Title	A Common P2 Promoter Polymorphism of the Hepatocyte Nuclear Factor-4 $\alpha$ Gene Is Associated with Insulin Secretion in Non-Obese Japanese with Type 2 Diabetes
Author(s)	徳永, あゆみ
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49875">https://hdl.handle.net/11094/49875</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

[81]

氏 名	とくなが ふくだ 徳永 (福田) あゆみ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 7 9 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	A Common P2 Promoter Polymorphism of the Hepatocyte Nuclear Factor-4 $\alpha$ Gene Is Associated with Insulin Secretion in Non-Obese Japanese with Type 2 Diabetes  (日本人非肥満 2 型糖尿病患者において、HNF-4 $\alpha$ 遺伝子 P2 プロモーター領域の SNP がインスリン分泌と関連する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎  (副査) 教 授 磯 博康 教 授 戸田 達史

## 論 文 内 容 の 要 旨

## [ 目 的 ]

Maturity-onset diabetes of the young (MODY)は遺伝子異常により発症する糖尿病であり、全糖尿病に占める割合

は 2～5%とされる。その特徴としては 25 歳以前の若年発症であること、常染色体優性遺伝であることが挙げられる。Hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 $\alpha$ は肝・腎・小腸・膵に発現する転写因子であり、MODY1の原因遺伝子である。最近、一般の 2 型糖尿病においても膵 $\beta$ 細胞特異的なHNF-4 $\alpha$  遺伝子P2プロモーター領域のSNPが糖尿病発症に関連することが報告され、日本人ではP2プロモーター領域の 2 つのSNP (rs1884614, rs2144908)のTGハプロタイプと 2 型糖尿病発症との関連が報告された。そこで本研究では、日本人においてP2プロモーター領域のSNP (rs1884614, rs2144908)と 2 型糖尿病との関連を検討し、さらに 2 型糖尿病患者において各種臨床データとの関連性を検討することを目的とした。

## [ 方法ならびに成績 ]

大阪大学医学部附属病院に通院歴のある 2 型糖尿病患者349名と対照群203名を対象とした。糖尿病の診断はWHOの基準に基づいて行い、MODYなどother type の糖尿病は対象から除外した。まず、糖尿病群349名および対照群203名全例に対しTaqMan SNP Genotyping Assaysを用いてrs1884614, rs2144908のタイピングを施行した。そのうちランダムに抽出した20名については、direct sequencingを行い、それによって判明した両SNPの遺伝子型がTaqMan assayの結果と合致していることを確認した。次に、rs1884614とrs2144908の連鎖不平衡について検討したところ、両者は強い連鎖不平衡にあった(糖尿病群 $r^2=0.98$ 、対照群 $r^2=0.95$ )。さらに、糖尿病群・対照群間において、rs1884614, rs2144908の遺伝子型頻度やアレル頻度について検討したところ、両群間で有意な差を認めなかった。日本人で報告されたrs1884614, rs2144908のTGハプロタイプについては、本研究では糖尿病群・対照群の両群とも一例も存在しなかった。以上の結果より、rs1884614, rs2144908と 2 型糖尿病との関連は認められなかった。

糖尿病群のうち、入院の状況下で食事・運動療法またはインスリン療法を施行することによって糖毒性の影響を最小限に抑えた後に75g-OGTTを施行した109名について、SNPと各種臨床データとの関連を検討した。rs1884614とrs2144908は強い連鎖不平衡にあるため、rs1884614のみで検討したところ、FPG、HbA1c、BMI、罹病歴、治療法、F-IRI、HOMA-IR、Insulinogenic Index、尿中CPR、グルカゴン負荷での $\Delta$ CPR、AUC-insulin(75g-OGTT)との関連は認められなかった。しかし非肥満患者(BMI<25kg/m<sup>2</sup>)において、rs1884614のT/T genotypeとAUC-insulinの低下とに有意な関連を認めた(35.2  $\pm$  5.6 for T/T vs. 49.8  $\pm$  6.0 for C/C + C/T, p=0.0272)。また有意ではないがInsulinogenic Indexの低下にも関連傾向がみられた(0.07  $\pm$  0.02 for T/T vs. 0.15  $\pm$  0.02 for C/C + C/T, p=0.068)。

## [ 総 括 ]

日本人において、MODY1の原因遺伝子であるHNF-4 $\alpha$ の膵 $\beta$ 細胞特異的P2プロモーター領域のSNP (rs1884614, rs2144908)と 2 型糖尿病との関連について検討し、さらに 2 型糖尿病患者において各種臨床データとの関連性を検討した。rs1884614, rs2144908と 2 型糖尿病との関連は認められなかったが、非肥満糖尿病患者において、rs1884614のT/T genotypeとAUC-insulinの低下とに有意な関連を認めた。また有意ではないがInsulinogenic Indexの低下にも関連傾向がみられた。HNF-4 $\alpha$ P2プロモーター領域のSNP rs1884614が日本人の非肥満 2 型糖尿病患者においてインスリン分泌に影響している可能性が示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、単一遺伝子異常による糖尿病であるMODY(maturity-onset diabetes of the young)のうち、MODY1の原因遺伝子であるHNF-4 $\alpha$ の遺伝子変異 (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) と、日本人における 2 型糖尿病との関連、および 2 型糖尿病患者における各種臨床データとの関連について検討したものである。本研究において、HNF-4 $\alpha$ のP2プロモーター領域のSNP、rs1884614およびrs2144908と 2 型糖尿病との関連は認めなかったが、非肥満 2 型糖尿病患者において、rs1884614のT/T genotypeで糖応答性インスリン総分泌能が有意に低下することが明らかとなった。本研究結果は、日本人の 2 型糖尿病におけるインスリン分泌能低下に、HNF-4 $\alpha$ のP2プロモーター領域のSNPが強く関わる可能性を示しており、学位に値すると考える。