



| | |
|--------------|--|
| Title | A Common P2 Promoter Polymorphism of the Hepatocyte Nuclear Factor-4 α 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 | https://hdl.handle.net/11094/49875 |
| 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

【81】

| | |
|------------|---|
| 氏名 | 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22790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 α 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 α 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 α は肝・腎・小腸・胰に発現する転写因子であり、MODY1の原因遺伝子である。最近、一般的2型糖尿病においても胰 β 細胞特異的なHNF-4 α 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の基準に基づいてを行い、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のタイピングを実施した。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つた。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・対照群の両群ともで一例も存在しなかつた。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つた。

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を実施した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△CPR、AUC-insulin(75g-OGTT)との関連は認められなかつた。しかし非肥満患者(BMI<25kg/m²)において、rs1884614のT/T genotypeとAUC-insulinの低下とともに有意な関連を認めた(35.2 ± 5.6 for T/T vs. 49.8 ± 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 ± 0.02 for T/T vs. 0.15 ± 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 α の胰 β 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つたが、非肥満糖尿病患者において、rs1884614のT/T genotypeとAUC-insulinの低下ととも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 α 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 α 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 α 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つたが、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 α 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。