The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A Common P2 Promoter Polymorphism of the Hepatocyte Nuclear Factor-4α 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（とくなが ふくだ）
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-4α 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-4α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)-4α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β細胞特異的なHNF-4α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・対照群の両群ともで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⊿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^2)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 ± 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-4αの膵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-4αP2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-4α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-4α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-4α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。