



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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら 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	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 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 2 5 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・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-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 Δ 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/m²) 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 α 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-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 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、学位に値すると思われる。