

研究課題名: 1型糖尿病を発症しない動物モデルの確立と発症・抑制機序の解明

研究代表者:

宮寺 浩子 (筑波大学 医学医療系 助教、国立国際医療研究センター研究所 ゲノム医科学プロジェクト 上級研究員)

研究のゴール: 1型糖尿病の予防

研究の特徴:

1型糖尿病モデルマウスを用いて糖尿病を発症しにくい系統を作り、そのメカニズムを明らかにすることにより、発症を制御する方法の開発を目指します。

研究概要:

1型糖尿病は免疫応答に関連する細胞(T細胞)が膵臓のβ細胞(インスリンを産生する細胞)に対して自己免疫反応を起こして、インスリンが作られなくなることで引き起こされます。1型糖尿病の発症には複数の遺伝因子と環境因子が影響します。これまでに、数十以上の遺伝子が1型糖尿病関連遺伝子として報告されていますが、その中でも最も強く関連するのは「ヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigens (HLA))」と呼ばれる免疫系の遺伝子です(図1)。HLA遺伝子は個人間での多様性が高い遺伝子群として知られており、HLA遺伝子の多様性は、個人間の免疫応答の違い、すなわち感染に対する免疫反応や、自己免疫反応の起こりやすさ等の違いを生み出しています。HLA遺伝子の中でもHLAクラスIIと呼ばれる遺伝子群が1型糖尿病のかかりやすさに関係しており、ある特定のHLAのタイプ(対立遺伝子)を持つと、1型糖尿病にかかりやすくなる事が知られています。欧米諸国では、1型糖尿病に罹患した人の約9割が“DR3-DQ2”, “DR4-DQ8”と呼ばれるHLA遺伝子型の少なくとも一つを持ちます。日本人では別のタイプのHLA遺伝子型が1型糖尿病のかかりやすさに関連します。

これまで多くの研究者が、HLAが自己免疫反応を引き起こす仕組みを解明すべく取り組んでいます。その発症メカニズムには不明な点が多く残されています。本研究では、ヒトと類似したメカニズムで1型糖尿病を発症すると考えられているマウスモデルを用いて研究を行い、なぜ特定のHLA遺伝子型を持つと1型糖尿病を発症しやすくなるのか、その基本的なメカニズムを明らかにします。

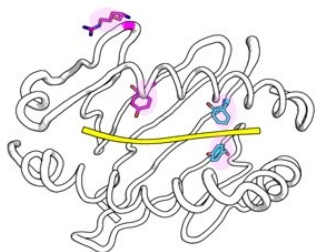


図1 HLA/MHC 遺伝子の多様性

HLA/MHCは、ペプチド(アミノ酸から成る短い断片)を免疫系の細胞(T細胞)に提示し、免疫応答に関与します(T細胞はHLA/MHCが同じものは「自己」、異なるものは「非自己」と判断し、非自己に対して免疫反応をします)。HLA/MHC遺伝子は多様性が高く、同じ生物であってもさまざまなHLA/MHCのタイプ(遺伝子型)があります。ヒトのMHCをHLAと呼びます。HLAは1型糖尿病など様々な自己免疫疾患や感染症のかかりやすさ、移植における組織適合性(拒絶反応の有無)などに関係します。

研究内容:

本研究では、1型糖尿病モデルマウスを用いて、糖尿病発症のメカニズムの解明を進めます。このモデルマウスは1型糖尿病を自然発症しやすく、その病気の様子や進み方はヒトの1型糖尿病とよく

似ていることが知られています。このモデルマウスでの1型糖尿病の発症にはMHC遺伝子が関わりますが、遺伝的には全く同じマウスでも、1型糖尿病の発症時期にはそれぞれのマウスに差があり、なかには発症しないマウスもいます。このことは、1型糖尿病に関連するHLA遺伝子型を持つ人すべてが1型糖尿病を発症する訳ではないことと類似しており、HLA/MHC遺伝子のみで、疾患の発症が決まるわけではないこと(さまざまな遺伝要因・環境因子の寄与)が示唆されます。本研究では、このモデルマウスを遺伝子工学的に改変し、1型糖尿病を発症しにくい系統や、より発症しやすい系統を作ります。それぞれの系統での発症のメカニズム、発症抑制のメカニズムを解析することによって、1型糖尿病の発症、抑制に関わる根本的なメカニズムの解明を目指します(図2)。具体的には、このモデルマウスのMHC遺伝子の特定の部位に変異を導入します。変異導入マウスでの1型糖尿病の発症率を長期間測定し、1型糖尿病発症と抑制に関わる免疫反応のメカニズムを明らかにします。

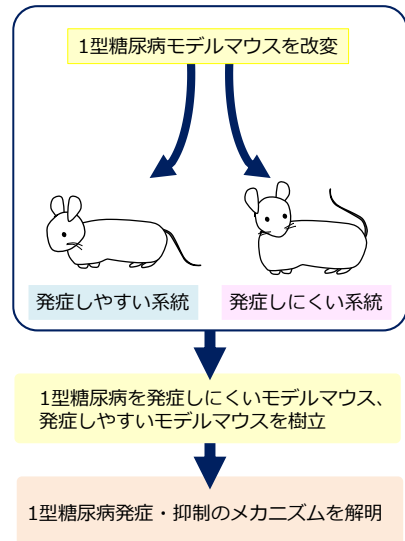


図2 1型糖尿病モデルマウスを用いた発症・抑制機序の解明

これまでの研究結果・成果、現在の状況

これまでに、MHC分子に変異を持つモデルマウスを複数種類作成し、これらの各系統での1型糖尿病発症率を測定しています。現在、これまでの成果を論文として発表するため準備中です。また、これまでとは異なる位置に変異を持つモデルマウスの設計を進めています。

この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか(期待されるか)

本研究で1型糖尿病発症・抑制のメカニズムを推定し、さらに、動物モデル及び培養細胞レベルの実験での検証を積み重ねることにより、現在、その詳細が明らかではない、1型糖尿病の発症に至るメカニズムを分子レベルで明らかにしたいと考えています。病態メカニズムが明らかになることにより、将来的には、ヒトの1型糖尿病の発症を予防する方法、進行を遅らせる方法の探索や、ワクチン・治療薬開発が大きく進展すると期待されます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ:

医学の進歩はゆっくりに見えるかもしれませんが、1型糖尿病の研究は移植医療の進歩によって、着実な進展が期待できます。本研究は、まだ基礎的な段階の研究ですが、今回の助成金による支援により、研究に使う動物を順調に維持確保することが出来、解析に必要な機材を購入することが出来ました。寄付者の方々には大変感謝しています。

ロードマップ(現在の進捗率: 10%)

