

次世代シーケンス法を駆使した1型糖尿病原因遺伝子の同定とβ細胞機能廃絶予知予防への応用

研究代表者 能宗 伸輔（近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 准教授）

研究のゴール 1型糖尿病の予防（日本人に適した1型糖尿病の進展予知予防法の確立）

研究の特徴 1型糖尿病を2名以上発症している濃厚発症家系の責任遺伝子を突き止めることで、欧米とは異なる日本人特有の体質を解明し、発症の予知・予防に役立てます。



研究概要

1型糖尿病になりやすい体質（遺伝素因）には、人種を超えて共通なものと人種により異なるものがあります。欧米に比べて日本人の1型糖尿病は、人口全体に占める数は少ないですが、一つの家系に2人以上の1型糖尿病を発症する割合は高い傾向があります。しかし、これまでこのような日本人特有の疫学的特徴に着目した解析はなされていませんでした。本研究では、1型糖尿病患者を複数名発症する家系（濃厚発症家系）を集めて、責任遺伝子を突き止めることで欧米とは異なる日本人特有の体質を解明し、発症予知・予防に役立てます。

<研究内容>

1型糖尿病濃厚発症家系のすべての遺伝子について、次世代シーケンス法（従来型よりも高速に遺伝子配列を解析する方法）を使って解析し、発症している人としていない人の配列を比較します。発症している人に共通する遺伝子変異のうち、発症していない人にはほとんど見られない稀な遺伝子変異に絞り込み、原因となる候補遺伝子を突き止めます。更にこれら候補遺伝子の変異について、家族に1型糖尿病がない一般的な1型糖尿病でも検討し、濃厚発症家系のみに関与する遺伝子か、日本人の1型糖尿病全般の発症に関わっているかを解析します。



これまでの研究結果・成果

1型糖尿病の発症に最も強力に関わるHLA遺伝子（白血球の血液型を決める遺伝子）には多くの型があります。一般的な1型糖尿病（一家系に1人だけ発症）では、HLAのDR4やDR9という型をもっていると発症しやすいことがわかっていますが、これらの型は発症していない健康な人にも見られるありふれた型でした。本研究では、濃厚発症家系における1型糖尿病では、健康な人にはほとんど見られないDR8という稀な型をもつ人の頻度が高く、この型をもつ人は1型糖尿病を発症しやすいだけでなく、一家系に複数人の1型糖尿病が発症しやすいことがわかりました。濃厚発症家系の集積は、本研究の申請時点で5家系のみでしたが、現在は17家系までDNA集積が進んでおり、プロジェクトは着実に進行しています。

現在は、HLA遺伝子以外の新たな候補遺伝子のピックアップのため、膨大な遺伝子変異の中から複数家系に共通する稀な遺伝子変異の絞り込みをおこなっています。

現在の状況

17家系全てのシーケンス（遺伝子配列の解析）が終了し、既報の1型糖尿病遺伝子を検索したところ、これまで日本人では見られなかったPTPN22遺伝子の新たな遺伝子変異を含む複数の遺伝子変異を発見しました。さらに未知の遺伝子に関係する可能性を考慮し解析を進めています。

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）

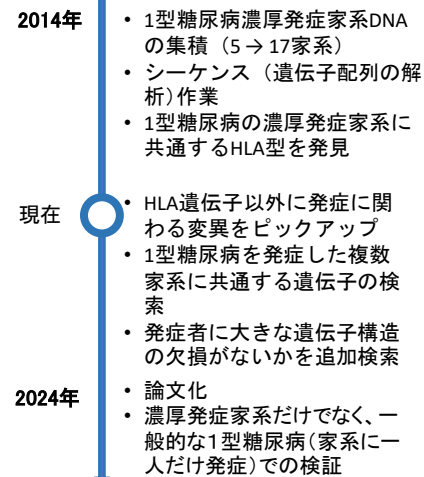
欧米の研究成果は、必ずしも日本人には当てはまりません。日本人特有の遺伝素因が見つかり、日本人における発症予知やβ細胞破壊の進行速度の予測が可能となることを想定しています。また新たな遺伝子の発見は発症の予知だけでなく、新たな発症のしくみの解明や発症予防、進展阻止といった治療法の開発につながるなど多くの可能性が生まれます。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

日本人における1型糖尿病の体質解明には長い年月がかかりますが、症例を着実に積み上げ、日本人特有の1型糖尿病の特徴や成り立ちを明らかにします。本研究は、1型糖尿病研究を発展させるための大きな土台を作る意義があると考えています。「1型糖尿病の発症予防と根治」という大きな目標に向けて、微力ながら貢献したいと思っています。

ロードマップ

本研究テーマの進捗率
65%



2030年 1型糖尿病の発症予知・予防法の完成

●能宗 伸輔先生プロフィール【①座右の銘 ②趣味 ③特技 ④尊敬する人 ⑤好きな食べ物】

①人生の岐路に立ったときは困難な道を選ぶ ②スポーツ観戦 ③楽観的であること ④イヴィツァ・オシム ⑤秋刀魚の塩焼き