

# 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 講師)

**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)

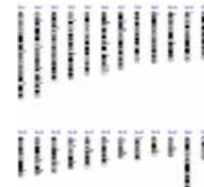
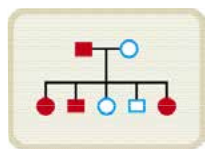
**研究の特徴** 1型糖尿病を2名以上発症している濃厚発症家系の責任遺伝子を突き止めることで、欧米とは異なる日本人特有の体質を解明し、発症の予知・予防に役立てます。

## 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同様に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が、これまでこの点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与しているかを解析します。



## これまでの研究結果・成果

一般的な1型糖尿病の発症に最も強力に関与するのはHLA遺伝子(白血球の血液型を決める遺伝子)といわれており、DR4やDR9と呼ばれる型をもつと発症しやすいことが分かっています。しかしDR4やDR9は発症していない健康な人にも見られる比較的ありふれた型でした。濃厚発症家系では健康な人にはほとんど見られないDR8という非常に稀な型をもつ人の頻度が高いことが判明し、この型をもつと高率に近親者に発症しやすいことがわかりました。HLA以外の遺伝子では個々の家系における候補遺伝子のピックアップが始まっていますが、全ての家族に共通する遺伝子の変異はこれまでのところ見つかりません。今後さらに家系を増やすことで複数家系に共通の遺伝子が見つかる可能性があります。濃厚発症家系の集積数は本研究の申請時で5家系のみでしたが、現在は10家系まで集積が進んでおり、プロジェクトは着実に進行しています。

## 現在の状況

候補となる家系の集積を進めつつ、個々の症例のシーケンス作業を行っています。現在は10家系分のシーケンスが終了しており膨大な変異情報から、まず最も強力な遺伝子であるHLA遺伝子の解析を進めるとともに個々の家系固有の遺伝子変異絞り込み、一般的な1型糖尿病(孤発例)での発症への影響を検証をおこなっています。

## 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)

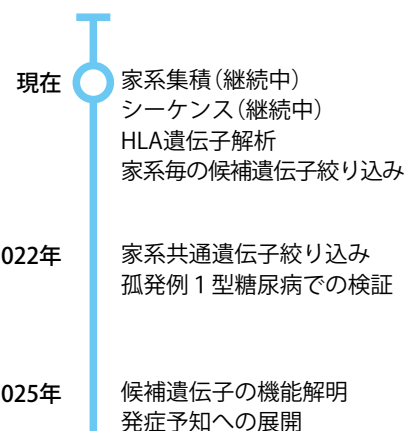
日本人特有の1型糖尿病遺伝子変異が見つかり、新たな発症のしくみの解明や、発症予防あるいは治療法を開発する研究につながります。遺伝子特定に成功すれば未発症家族の予知や、β細胞破壊の進行速度の予測が可能となることを想定しています。また未発症の方の発症を予知し、インスリンを分泌する膵β細胞が完全に壊される前に、治療を開始することでβ細胞を保護することが可能となります。

## 患者・家族、寄付者へのメッセージ

1型糖尿病になりやすい体質の解明により、疾患の成り立ちを明らかにし、発症予知および予防医療を確立するための土台を作る意義があります。「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

現在の進捗率  
約50%



## 1型糖尿病の発症予知・予防