〈抄録〉 第 23 回 日本臨床薬理学会年会 2002 年 12 月 10~11 日 大阪
シンポジウム 4: 生活習慣病の個別化医療

5. 糖尿病の個別化医療

門 脇 孝*

はじめに

ヒトゲノム塩基配列の決定がほぼ終了した現在、どの様にゲノムの情報を疾患発症・進展の分子メカニズム解明と治療薬の開発に役立てるかが糖尿病の個別化医療の鍵を握っている。そのためには、分子遺伝学、分子生物学、発生工学の手法を総動員し、疾患とゲノム配列との関係、実際の疾患における遺伝子発現の変化、モデル動物を作製することによる疾患の再構築などを統合して行う必要がある。本稿ではゲノム情報、発現プロファイリング、モデル動物の作製によって日本人糖尿病の遺伝素因の一部を解明しえた例としてアディポネクチン遺伝子と PPAR γ 遺伝子について述べる。

アディポネクチン遺伝子

229 組の日本人 2 型糖尿病罹患同胞対法を利用した全ゲノム解析によって計 9 箇所の染色体領域に 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子座をマップした 1)。特に染色体 3 番の領域には、インスリン感受性が良好な PPAR γ ヘテロ欠損マウスの脂肪組織で発現が上昇し、インスリン感受性物質であることが示唆されたアディポネクチン遺伝子が位置していた。そこでアディポネクチン遺伝子を含む全長 16kb の領域について遺伝子多型の検索を行ったところ、イントロン 2 中に存在する SNP276 の G/G 遺伝子型保持者は 2 型糖尿病発症リスクが有意に上昇していた。更に

SNP276G/G 遺伝子型保持者はインスリン抵抗性指標が高値、血中アディポネクチンが低値であることより、アディポネクチン遺伝子は日本人 2 型糖尿病の感受性遺伝子であることが明らかとなった 2)。実際にアディポネクチンを 2 型糖尿病モデル動物へ投与することによりインスリン抵抗性と糖尿病が改善すること 3)、アディポネクチン欠損マウスではヘテロ欠損マウスで中等度のインスリン抵抗性が、ホモ欠損マウスではインスリン抵抗性によって耐糖能異常を呈することから、アディポネクチンがインスリン感受性物質であることを個体レベルで実証している 4)。これらの結果から、アディポネクチンはインスリン感受性を改善することによって間接的に、血管に対する直接作用の両面から動脈硬化を抑制することが示唆される。これらの結果から特に、遺伝的にアディポネクチンの血中レベルが低下している遺伝素因を持つ糖尿病・動脈硬化の症例に、アディポネクチン作用を増強する薬剤が最適な治療法として期待される。

PPAR γ 遺伝子

PPAR γ ヘテロ欠損マウスが、高脂肪食で見られる脂肪細胞の肥大化・インスリン抵抗性の程度が野生型に比べて抑制されていたことから PPAR γ は脂肪細胞の肥大化を媒介する儉約（節約）遺伝子であることが明らかとなった 5)。更に、ヒト PPAR γ 2 遺伝子の 12 番目のアミノ酸が Pro から Ala に置換した Pro12Ala 多型はチアゾリジン誘導体による PPAR γ 転写活性上昇作用が低下していること、PPAR γ ヘテロ欠損マウスの

* 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

解析結果から、Ala アリル保持者はインスリン抵抗性が軽度であることが予測された。そこで2型糖尿病患者と非糖尿病者を対象に検討を行ったところ、糖尿病群ではAlaアリル頻度が1.8%に対して非糖尿病群で4.3%と有意に高く、Alaアリル保持者は2型糖尿病の発症リスクが低いことが示された。これらのヒトとマウスの結果からPPAR γ の活性を抑制する薬剤がインスリン抵抗性を改善する作用があるのではないかと考えられた。実際に、PPAR γ /RXRヘテロダイマーの阻害薬として働くHX531を糖尿病モデル動物に投与すると高脂肪食による脂肪細胞の肥大化・インスリン抵抗性の惹起が著明に改善し、PPAR γ の機能抑制薬がインスリン抵抗性・2型糖尿病の根本的治療法として期待されることが実証された。今後はヒトへの応用が望まれる。

2 型糖尿病の個別化医療に向けたアプローチ

以上に述べた通り、罹患同胞対法による全ゲノム解析による感受性遺伝子の位置情報と、糖尿病モデル動物の解析による遺伝子発現・機能情報の両者を考慮に入れて2型糖尿病疾患感受性遺伝子を絞りこみ2型糖尿病の根本的治療薬を開発するアプローチが極めて有効であることが示された。また、全ゲノム上に分布するSNPについて網羅的に患者対照相関解析を行い、日本人における主要5疾患の感受性遺伝子を明らかにしようとする「ミレニアムゲノムプロジェクト」が現在進められている。糖尿病感受性遺伝子についてはJSNPとして登録されているSNPのうち約10万個のSNPについて約200人の糖尿病患者でタイピングを行い標準SNPデータベースの健常者のアリル頻度と比較することによって糖尿病感受性遺伝子を明らかにしていく予定である。

参考文献

- 1) Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Vatin V, Durand E, K. H, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T, Froguel P: Genome-wide search for type2 diabetes in Japanese affected sibpairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 51:1247-1255, 2002
- 2) Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Kimura S, Tomita M, Ito C, Froguel P, Kadowaki T: Genetic Variation in the Gene Encoding Adiponectin Is Associated With an Increased Risk of Type 2 Diabetes in the Japanese Population. *Diabetes* 51:536-540, 2002
- 3) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7:941-946, 2001
- 4) Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T: Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277:25863-25866, 2002
- 5) Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y, Okuno A, Murakami K, Sekihara H, Hasegawa G, Naito M, Toyoshima Y, Tanaka S, Shiota K, Kitamura T, Fujita T, Ezaki O, Aizawa S, Kadowaki T, et al.: PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 4:597-609, 1999

- 1) Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Vatin V, Durand E, K. H, Okada T, Tobe K, Boutin