

公益財団法人富山第一銀行奨学財団  
理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 900 千円
研究代表者:岩田実	所属:医学薬学研究部 学部:医学 科:第一内科 職位:診療 准教授
研究題目:富山県民における、遺伝子解析を含む臨床情報を活用した 2 型糖尿病の発症予測法及び個別化医療開発のための臨床的検討	

【研究概要】

2001 年にヒト遺伝子の全貌が明らかにされ、個々により約 1000 塩基対に一カ所の割合で塩基が異なる箇所が存在することが判明し一塩基多型(SNP)と呼ばれた。2 型糖尿病(T2DM)の遺伝的素因の解明のため、全ゲノム相関スタディー(GWAS)などにより T2DM の疾患感受性遺伝子が次々と同定され海外では、現在までに 80 個余りの T2DM 疾患感受性遺伝子が報告されている。本邦で行われた様々なスタディーの結果、日本人においては、上記 80 個余りの内、2011 年時点で 14 個の T2DM 疾患感受性遺伝子が日本人 2 型糖尿病と関連があることが確認されてきた。しかし、個々の遺伝子の糖尿病発症のオッズ比(OR)については、1.1~1.5 と低いものであり、T2DM 患者個々人の遺伝的素因について評価する際には、一つ一つの疾患感受性遺伝子ではなく T2DM 疾患感受性遺伝子の risk allele 数の合計数(Genetic risk score ; 以下 GRS と略す)で総合的に評価する必要があり、そこで、我々は、日本人で報告されてきた 14 個の T2DM 疾患感受性遺伝子から成る GRS が T2DM の診断時年齢と有意に相関し、T2DM 発症後の独立したインスリン分泌低下やインスリン治療必要性の予測因子となる事を報告した(Iwata M et al. Diabetes Care, 2012)。今回、2011 年以降、海外で発見された T2DM 疾患感受性遺伝子が日本人の 2 型糖尿病発症にも関与するのか、又、関与が証明された遺伝子の risk allele 数を 14 個の GRS に加えて糖尿病の臨床像とどのように関連するのか、この二点について検討した。

【成果要約】

我々と共同研究を行っている東京大学から、*MIR129-LEP*, *GPSM1*, *SLC16A13* が T2DM 疾患感受性遺伝子である事が報告された(Hum Mol Genet. 23:239-246, 2014)。又、同じく共同研究施設である理化学研究所からも、欧米人で 2012 年に同定された 10 個 (*ZMIZ1*, *KLHDC5*, *TLE1*, *ANKRD55*, *CILP2*, *MC4R*, *BCAR1*, *CCND2*, *GIPR*, *LAMA1*) の T2DM 疾患感受性遺伝子の内、*ZMIZ1* が (Matsuba R, Iwata M et al. 10 Replication study in a Japanese population to evaluate the association between 10 SNP loci, identified in European genome-wide association studies, and type 2 diabetes. Plos one 2015 (in press)), 中国人や欧米人で同定された四つの遺伝子(*THADA*, *GRK5*, *RASGRP1*, *TMEM163*)の内、*THADA* (Sakai K, Iwata M, et al. Replication study for the association of rs7578597 in *THADA*, rs10886471 in *GRK5* and rs7403531 in *RASGRP1* with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetology International 2015 (in press))が日本人の T2DM 疾患感受性遺伝子であることが報告された。今後、日本人 2 型糖尿病の原因遺伝子である事が証明された遺伝子多型(SNP)の risk allele 数も加えた新たな GRS を構築し、2 型糖尿病の臨床像とどのように関連するのか検討していく予定である。

(別添資料)

研究成果 発表状況	<p>【雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入】</p> <p><u>雑誌論文</u></p> <p>1. Hara K, Fujita H, Johnson TA, Yamauchi T, Yasuda K, Horikoshi M, Peng C, Hu C, Ma RC, Imamura M, <u>Iwata M</u>, Tsunoda T, Morizono T, Shojima N, So WY, Leung TF, Kwan P, Zhang R, Wang J, Yu W, Maegawa H, Hirose H: DIAGRAM consortium, Kaku K, Ito C, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Jia W, Chan JC, Teo YY, Shyong TE, Kamatani N, Kubo M, Maeda S, Kadowaki T. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. Hum Mol Genet. 23:239-246, 2014</p> <p>2. Sakai K, Imamura M, Tanaka Y, <u>Iwata M</u>, Hirose H, Kaku K, Maegawa H, Hirota Watada H, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Maeda S. Replication study for the association of rs7578597 in THADA, rs10886471 in GRK5 and rs7403531 in RASGRP1 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetology International 2015 (in press)</p> <p>3. Matsuba R,, Sakai K, Imamura M, Tanaka Y, <u>Iwata M</u>, Hirose H, Kaku K, Maegawa H, WatadaH, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Maeda S.10Replication study in a Japanese population to evaluate the association between 10 SNP loci, identified in European genome-wide association studies, and type 2 diabetes. Plos one 2015 (in press)</p> <p><u>学会発表</u></p> <p>1. 酒井 健輔, 今村 美菜子, 岩田 実, 広瀬 寛, 綿田 裕孝, 前川 聡, 戸辺 一之, 柏木 厚典, 加来 浩平, 河盛 隆造, 田中 逸, 前田 士郎 欧米人集団ゲノムワイド関連解析で同定された2型糖尿病感受性遺伝子領域の日本人集団における検証。第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014, 5, 22-24, 大阪。</p>		
経費の 執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	試薬類	769,780	
	実験用消耗品	130,220	
	合計	900,000	