

〈7〉 家族歴濃厚な妊娠糖尿病の分子遺伝学的解析

西郡 秀和

群馬大学生体調節研究所遺伝情報分野

妊娠糖尿病は、周産期における比較的軽症の耐糖能障害である。単一遺伝子異常の糖尿病(MODY)では、しばしば家系内に発症が認められるので、我々は軽症MODYを妊娠糖尿病のモデルとして解析している。MODYの多くは互いに関連したHNF転写因子の異常によって発症するので、HNF関連のすべての転写因子を検討することを試みた。すなわち、同ネットワークに属する既知遺伝子の検討と未知遺伝子の網羅的解析の二つの戦略である。

- 1) HNF-4 α 遺伝子(MODY1)の上流因子であるHNF-3には病態と関連する異常は見い出さなかったが、HNF-4 α 活性を抑制するSHPの遺伝子異常は、出生時過体重と若年肥満に関連することを見い出した。妊娠糖尿病ではしばしば過体重児の出産が認められるが、SHP異常の知見は、胎児の生育において子宮内環境のみならず胎児要因も重要であることを意味する。しかし、SHP異常と妊娠糖尿病との直接関連は認めることはできなかった。
- 2) HNFネットワークにおける新たな候補を効率良く獲得するために、EST戦略を導入した。ヒト臍島、インスリノーマ、ラットおよびマウス臍島、インスリン産生細胞株のESTを約4万個収集し、マイクロアレイ化している。一連のHNF転写因子を過剰発現させた細胞株や実験動物も平行して作成しているので、HNF標的遺伝子はESTアレイ解析により容易に同定される。妊娠により発現レベルが変化する遺伝子群も同様に同定される。これら2群の共通遺伝子は有力候補となるので、SNPハプロタイプは妊娠糖尿病との関連解析において強力ツールになる。

参考文献

1. H. Nishigori et al. Mutations in the small heterodimer partner gene are associated with mild obesity in Japanese subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98 : 575 ~ 580, 2001.
2. L. Yu, H. Nishigori et al. Genetic variation in the hepatocyte nuclear factor (HNF)-3 α gene does not contribute to maturity-onset diabetes of the young in Japanese. *Horm. Metab. Res.*, 33 : 163 ~ 166, 2001.
3. 西郡秀和ほか. HNF-1 α , HNF-1 β 遺伝子異常型糖尿病と遺伝カウンセリング. 糖尿病と妊娠(日本糖尿病・妊娠学会誌), 1 : 30 ~ 34, 2001.