

氏 名	グ 顧	ニン 寧
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)	
学 位 記 番 号	人 博 第 354 号	
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日	
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当	
研究科・専攻	人 間 ・ 環 境 学 研 究 科 共 生 人 間 学 専 攻	
学位論文題目	Effects of mutant HNF-1 α and HNF-1 β identified in MODY3 and MODY5 on the sucrase-isomaltase and dipeptidylpeptidase-IV gene expressions (MODY3, MODY5 で確認された変異型の HNF-1 α , HNF-1 β がスクラーゼ・イソマルターゼ及びジペプチジルペプチダーゼ遺伝子発現に与える影響)	
論文調査委員	(主 査) 教 授 石 原 昭 彦	教 授 津 田 謹 輔 助教授 林 達 也

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病は、遺伝的な要因に加えて、ストレス、運動不足、肥満などの環境要因により発症する。さらに、糖尿病が進行することによって網膜症、神経障害、腎症などの合併症が生じる。また、同じ環境においても糖尿病になりやすい人とそうでない人がいる。それを決定するのが遺伝的な要因である。2型糖尿病は複数の遺伝因子の相互作用で発症するのに対して、若年発症糖尿病 (Maturity onset diabetes of the young, MODY) は、単一の遺伝子が発現することにより発症する。最近の研究は、Hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 α と HNF-1 β 遺伝子が、若年発症糖尿病のサブタイプ MODY3 と MODY5 の原因遺伝子であることを明らかにした。また、これらの遺伝子の結合する部位は、小腸に特異的に発現するスクラーゼ・イソマルターゼ (SI) 及びジペプチジルペプチダーゼ (DPP-IV) 遺伝子のプロモータ領域に存在する。本研究では、SI 及び DPP-IV 遺伝子の発現量の変化を分析することによって2種類の野生型原因遺伝子 (HNF-1 α , HNF-1 β) の役割を検討している。一方、これら野生型原因遺伝子が発現すると若年発症糖尿病の MODY3 と MODY5 が発症するため、本研究では、変異型原因遺伝子が SI 及び DPP-IV 遺伝子の発現にどのような影響を及ぼすのかを検討している。

本論文では、2つの研究成果がまとめられている。第1の研究では、「2種類の野生型及び変異型原因遺伝子が SI 遺伝子の発現量及び酵素活性に与える影響」を検討している。SI は、小腸において二糖類を分解する酵素として重要な働きを持ち、糖の消化や吸収に不可欠である。SI 遺伝子の発現や酵素活性に異常が生じると、食後に高血糖を引き起こし、糖尿病の発症や悪化に繋がる。SI 遺伝子のプロモータに若年発症糖尿病 MODY3 と MODY5 の原因遺伝子 (HNF-1 α と HNF-1 β) の結合部位のあることが分かってきたが、それら原因遺伝子の役割は明らかにされていない。ここでは、野生型及び変異型原因遺伝子の発現ベクターを小腸のモデル細胞に発現させて、SI 遺伝子の発現量と酵素活性を測定した。その結果、野生型原因遺伝子は、SI 遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を促進させたが、変異型原因遺伝子は、SI 遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を抑制した。したがって、小腸においては、野生型原因遺伝子は SI 遺伝子の発現を促進させ、変異型原因遺伝子は抑制させることが明らかになった。

第2の研究では、「野生型及び変異型原因遺伝子が DPP-IV 遺伝子の発現量及び酵素活性に与える影響」を検討している。DPP-IV は、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分解酵素として知られている。GLP-1 は、栄養素の刺激により小腸の L 細胞から分泌され、インスリンの分泌促進、グルカゴンの分泌抑制、胃排泄の抑制、膵 β 細胞の保護及び増殖に関与している。2型糖尿病の抑制・改善にはこれらの働きが重要となる。しかしながら、DPP-IV の過剰な発現は、GLP-1 を介するインスリンの分泌を低下させ、糖尿病の発症や悪化に繋がる。DPP-IV 遺伝子のプロモータに若年発症糖尿病 MODY3 と MODY5 の原因遺伝子 (HNF-1 α と HNF-1 β) の結合部位のあることが分かってきたが、それら原因遺伝子の役割は明らかにされていない。ここでは、野生型及び変異型原因遺伝子の発現ベクターを小腸のモデル細胞に発現させて、DPP-

Ⅳ遺伝子の発現量と酵素活性を測定した。その結果、野生型原因遺伝子は、DPP-Ⅳ遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を促進させたが、変異型原因遺伝子は、DPP-Ⅳ遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を抑制した。したがって、小腸においては、野生型原因遺伝子はDPP-Ⅳ遺伝子の発現を促進させ、変異型原因遺伝子は抑制させることが明らかになった。

本研究の結果から、野生型の原因遺伝子は、SI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現を促進することが明らかになった。一方、若年発症糖尿病MODY3とMODY5を発症させる変異型の原因遺伝子は、SI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現量を減少させて、酵素活性を低下させることから、小腸では変異型原因遺伝子がSI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現を調節することによって、若年発症糖尿病MODY3とMODY5の病態を悪化させないようにしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

糖尿病は、遺伝的な要因や環境要因により発症する。糖尿病が進行すると網膜症、神経障害、腎症などの合併症が生じる。同じ環境においても糖尿病になりやすい人とそうでない人がいる。それを決定するのが遺伝的な要因である（例えば、双子の場合には2人とも糖尿病である確率が高い）。近年、分子生物学の進歩により、いくつかの遺伝子異常によって糖尿病が発症することが確認されている。若年発症糖尿病（Maturity onset diabetes of the young, MODY）は、単一の遺伝子が変異することにより発症する。そのサブタイプであるMODY3はHepatocyte nuclear factor (HNF)-1 α 遺伝子の変異により、一方、MODY5はHNF-1 β 遺伝子の変異により発症する。これらの遺伝子の結合する部位は、小腸に特異的に発現する酵素スクラーゼ・イソマルターゼ（SI）及びジペプチジルペプチダーゼ（DPP-Ⅳ）の遺伝子のプロモータ領域に存在する。本研究では、SI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現量の変化を分析することによって野生型原因遺伝子（HNF-1 α とHNF-1 β ）の役割を検討している。一方、野生型の原因遺伝子が変異すると若年発症糖尿病MODY3とMODY5が発症することから、本研究では、変異型の原因遺伝子がSI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現にどのような影響を及ぼすのかを検討している。これらの研究によって野生型原因遺伝子がSI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現調節にどのような役割を持つのか、及び変異型原因遺伝子の機能変化の解明を目的としている。なお、若年発症糖尿病MODY3は日本人に多く、発症メカニズムを研究する意義が高いと言える。上記については、本論文の背景として第1章に述べられており、本研究の課題となっている。

第2章では、「野生型及び変異型の原因遺伝子（HNF-1 α とHNF-1 β ）がSI遺伝子の発現量及び酵素活性に与える影響」を課題としている。ここでは、野生型及び変異型原因遺伝子の発現ベクターを小腸のモデル細胞に発現させて、SI遺伝子の発現量と酵素活性を測定した。その結果、野生型原因遺伝子はSI遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を促進させたが、変異型原因遺伝子はSI遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を抑制した。したがって、小腸においては、野生型原因遺伝子はSI遺伝子の発現を促進させ、変異型原因遺伝子は促進を抑制させることが明らかになった。本章の内容は、*Biochemical and Biophysical Research Communications*の第325巻、第1号、308-313頁、2004年、*Journal of Nutritional Science and Vitaminology*の第52巻、第2号、105-112頁、2006年、及び*Biochemical and Biophysical Research Communications*の第353巻、第2号、617-622頁、2007年に論文として掲載されている。

第3章では、「野生型及び変異型原因遺伝子がDPP-Ⅳ遺伝子の発現量及び酵素活性に与える影響」を課題としている。ここでは、野生型及び変異型原因遺伝子の発現ベクターを小腸のモデル細胞に発現させて、DPP-Ⅳ遺伝子の発現量と酵素活性を測定した。その結果、野生型原因遺伝子はDPP-Ⅳ遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を促進させたが、変異型原因遺伝子はDPP-Ⅳ遺伝子の発現量の増大や酵素活性の上昇を抑制した。したがって、小腸においては、野生型原因遺伝子はDPP-Ⅳ遺伝子の発現を促進させ、変異型原因遺伝子は促進を抑制させることが明らかになった。本章の内容は、*Biochemical and Biophysical Research Communications*の第346巻、第3号、1016-1023頁、2006年に論文として掲載されている。

第4章では、研究成果をまとめている。本研究では、若年発症糖尿病MODY3とMODY5の原因遺伝子がSI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現を促進させることを明らかにした。さらに、MODY3とMODY5で確認された変異型原因遺伝子は、SI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現を減少させて、酵素活性を低下させたことから、小腸では変異型原因遺伝子がSI及びDPP-Ⅳ遺伝子の発現を調節することによってMODY3とMODY5の病態を悪化させないようにしていることが示唆された。

以上のように、本研究では、SI 及び DPP-IV 遺伝子の発現調節に若年発症糖尿病の原因遺伝子が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、本研究の結果は、若年発症糖尿病 MODY3 と MODY5 の病態の解明に貢献するものと考えられる。これまでのところ、SI 及び DPP-IV 遺伝子の発現機構が明らかでなかったことより、SI 及び DPP-IV 遺伝子の発現レベルを抑制する薬剤は開発されていない。本研究の結果から、若年発症糖尿病の原因遺伝子（HNF-1 α と HNF-1 β ）をターゲットとして、SI 及び DPP-IV 遺伝子の発現量を同時に抑制する糖尿病の新たな治療薬を開発できる可能注がある。また、本学位論文は、共生人間学専攻認知・行動科学講座にふさわしい内容を備えたものと判断される。

よって本論文は、博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成19年1月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。