

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク 研究交流）

1. 研究課題名：「日本人とデンマーク人のタンパクコード領域集中型シーケンス法による若年発症家族性糖尿病(MODY)の新規原因遺伝子同定」
2. 研究期間：平成 22 年 10 月～平成 26 年 3 月
3. 支援額： 総額 14,905,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	(リーダー) 堀川幸男	岐阜大学大学院医学系研究科	臨床教授
研究者	武田純	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
研究者	塩谷真由美	岐阜大学医学部附属病院	臨床講師
研究者	飯塚勝美	岐阜大学医学部附属病院	講師
研究者	菅野純夫	東京大学ゲノム制御医科学	教授
研究者	井ノ上逸朗	国立遺伝学研究所	教授
参加研究者 のべ 6 名			

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	(リーダー) オルフ ペダーソン	コペンハーゲン大学	教授
研究者	トーベン ハンセン	コペンハーゲン大学	教授
研究者	アネット ゲッシング	コペンハーゲン大学	ポスドク
研究者	ニールス グラルプ	コペンハーゲン大学	ポスドク
研究者	トーマス スバルソー	コペンハーゲン大学	ポスドク
参加研究者 のべ 5 名			

5. 研究・交流の目的

「研究目的」

本研究プロジェクトの最終的な狙いは全ゲノムのエクソンシーケンスによる若年発症家族性糖尿病 (MODY) の原因遺伝素因の同定から糖尿病病因、病態との関連解明である。

「交流目的」

本プロジェクトは既存の岐阜大学とコペンハーゲン大学の国際共同から派生している。両大学の申請者らは表現型の分離や、分子遺伝学、統計学、莫大な臨床情報の扱いに長けており、しかも本研究に使われるゲノムや患者の臨床情報、そして全エクソンシーケンスの技術、施設などが既に準備されている。それらを交流により効率よく利用し、迅速に共同研究を遂行させることである。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

MODY 発端者と家族のゲノム 29 サンプル (17 例の MODY 疑い患者サンプルと 12 例の対照家族サンプル) の全エクソンをイルミナ HiSeq にて 100-150 倍の重複度でシーケンシングを終了した。一方デンマーク側は、1 家系 20 名ほどの大規模家系 3 家系を含む、16 家系のエクソームを施行し、MODY 罹患者に集族性が認められる変異を獲得した。そして、全エクソンシーケンシングで同定された 68 個の候補遺伝子変異と 7000 個の腓島発現遺伝子群から獲得している 13 個の腓島高発現遺伝子、13 個の既知 MODY 遺伝子をネットワーク解析に供して 7 個の有望な MODY 候補遺伝子変異を獲得した。さらに遺伝子配列以外のゲノムコピー数変異 (CNV) も網羅して、ヒトゲノム構造変異データベースである DGV、DECIPHER を参考に、その領域内のハプロ不全型遺伝子 5 個を MODY 候補遺伝子として抽出した。現在デンマーク人など他の人種含め、候補変異の大規模スクリーニング中である。また本プロジェクトの遂行過程で両国の MODY 患者の表現型を詳細に比較検討することにより、単一遺伝子異常型糖尿病の MODY でさえ、遺伝的背景の違いにより表現型が違ふことが判明した。欧米の 2 型糖尿病はインスリン抵抗性を一義的なものとして捉えてきたが、最終的に糖尿病が発症する直前はインスリン分泌が相対的不足に転じる時である。新規 MODY 遺伝子同定の知見は新規インスリン分泌不全のメカニズムを解明するヒントを与え、最終的には『多遺伝子型』2 型糖尿病の発症メカニズムの解明や治療法の開発に展開し貢献する事は疑いない。

6-2 人的交流の成果

本交流研究課題のキックオフ・ワークショップにて講演する機会を頂き、同時採択された他グループのデンマーク側研究者と討論することにより異分野交流の端緒となった。そして次年度ポスドクのゲッシング博士が新たに本プロジェクトのメンバーに加わるとともに、デンマーク大使館主催のデンマーク・ライフサイエンスセミナーにて研究成果を共同研究グループとともに発表する機会を設けて頂き、日経バイオテクの記事として広く紹介された。本講演会にはデンマーク大使も参加され、ヨーロッパ 3 大バイオクラスターの 1 つベディコン・バレーなどが日本の製薬会社に紹介され日本とデンマークの研究産業の橋渡しの端緒を作る企画に参加できた。そして、最終年度には本交流プロジェクトに同年度採用の神戸大学 清野 進 教授と共同で国立京都



国際会館にて Beta cell Workshop 2013 を共同開催し、デンマークを含め諸外国の多くの研究者と意見交換するとともに新規人脈を構築することができた。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	<ul style="list-style-type: none"> ・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等 	備考
論文	<p style="text-align: center;">Horikawa Y, Enya M, Fushimi N, Fushimi Y, Takeda J Screening of diabetes of youth for HNF-1 mutations: clinical phenotype of HNF1B-MODY and HNF1A-MODY in Japanese. Diabet Med (in press) DOI: 10.1111/dme.12416</p>	
論文	<p style="text-align: center;">Hattori T, Iizuka K, Horikawa Y, Takeda J LRH-1 heterozygous knockout mice are prone to mild obesity. Endocr. J.(in press) doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0017</p>	