

トピックス

ハプロタイプ解析を用いた日本人肥満, 2型糖尿病の疾患感受性遺伝子の検討

国立循環器病センター動脈硬化・代謝内科

宮本 恵宏, 土居健太郎, 榎野 久士, 洪 秀樹, 吉政 康直

国立循環器病センターバイオサイエンス部

森崎 裕子, 高嶋 敦, 森崎 隆幸

はじめに

ヒトゲノム情報が明らかとなり一塩基多型(SNP)のデータベースが作成されたことにより, それを利用した多因子疾患の疾患感受性遺伝子の同定が進められている. 比較的低頻度の原因SNPについてはハプロタイプ(連鎖する複数の座位におけるアレルのうち, 1つの配偶子に存在するものの組み合わせ)を用いて検出感度を上げることが必要である. 今回, アディポネクチン遺伝子(APM1)と2型非共役蛋白(UCP2)遺伝子のハプロタイプと2型糖尿病・肥満との関連を検討した.

方法と対象

dHPLC法を応用したWAVE DNA

フラグメント解析システムを用いてAPM1遺伝子およびUCP2遺伝子のSNPsを検索し, 多型間の連鎖不均衡を検討した. 2型糖尿病患者および肥満群(BMI 25kg/m²以上)とそれぞれの対照群の遺伝子多型はTaqMan法により同定した. また, EMアルゴリズムによりハプロタイプ頻度を推定し, 割合の差の検定により疾患との関連を検討した.

結果

APM1遺伝子は最大24kbpの範囲に15個のSNPsが存在した. そのうち完全に連鎖不均衡にあるものの重複をさけた10個のSNPsについて遺伝子型を収集した. APM1遺伝子は組み換えの起こっていない2つのブロックが存

在していた. ハプロタイプブロックを構成するのに不適当だった1個のSNPを除く9個のSNPsのうち, 5側の4個のSNPの組合せからなるハプロタイプブロックは主な5種類のハプロタイプがあり, 3側の5個のSNPからなるハプロタイプブロックは4種類の主なハプロタイプが存在した. UCP2遺伝子は10個のSNPsと1個の45bpの欠失多型が存在した. 完全に連鎖しており重複するものを除く2個のSNPsと1個の欠失多型は組み換えのない1つブロックに存在していた. UCP2のハプロタイプは3種類であった. これらの遺伝子の各ハプロタイプの2型糖尿群とその対照における頻度を表1に示す. APM1遺伝子の3側ブロックのハプロタイプであるTAGGCは2型糖尿病と有意に関連していた. UCP2遺伝子のハプロタイプは有意な関連を示さなかった. 肥満症についても同様の検討を行ったが, APM1, UCP2ともに有意な関連を示すハプロタイプは存在しなかった(表2).

考察

欧州白人と日本人それぞれの罹患同胞対解析で糖尿病の疾患感受性領域が3q27の位置に同定された^{1,2)}. その領

表1 APM1およびUCP2遺伝子ハプロタイプと2型糖尿病との関連

遺伝子名	ハプロタイプ	DM患者数	ハプロタイプ頻度	対照数	ハプロタイプ頻度	推定ハプロタイプ頻度	Z	p
APM1	AACA	262	0.445	104	0.423	0.438	0.540	0.294
	AAGG	262	0.233	104	0.245	0.236	-0.344	0.365
	GGCG	262	0.219	104	0.236	0.223	-0.497	0.309
	AACG	262	0.084	104	0.072	0.080	0.537	0.295
	AGCG	262	0.017	104	0.019	0.017	-0.185	0.426
	TAGGC	262	0.349	104	0.284	0.330	1.686	0.045
	GAAGT	262	0.298	104	0.303	0.299	-0.133	0.447
	TGAGT	262	0.267	104	0.322	0.282	-1.490	0.068
	TAGTC	262	0.082	104	0.087	0.083	-0.220	0.412
UCP2	GCD	265	0.511	104	0.466	0.498	1.099	0.135
	ATD	265	0.279	104	0.337	0.295	-1.553	0.060
	GTI	265	0.200	104	0.188	0.196	0.369	0.356

表2 APM1およびUCP2遺伝子ハプロタイプと肥満症との関連

遺伝子名	ハプロタイプ	肥満患者数	ハプロタイプ 頻度	対照数	ハプロタイプ 頻度	推定ハプロ タイプ頻度	Z	p
APM1	AACA	162	0.451	205	0.424	0.435	0.732	0.231
	AAGG	162	0.238	205	0.241	0.239	- 0.094	0.462
	GGCG	162	0.204	205	0.239	0.223	- 1.130	0.129
	AACG	162	0.086	205	0.076	0.080	0.494	0.310
	AGCG	162	0.019	205	0.017	0.017	0.203	0.419
	TAGGC	162	0.315	205	0.349	0.333	- 0.969	0.166
	GAAGT	162	0.321	205	0.278	0.296	1.266	0.102
	TGAGT	162	0.272	205	0.288	0.280	- 0.478	0.316
UCP2	TAGTC	162	0.086	205	0.080	0.082	0.293	0.384
	GCD	164	0.530	206	0.473	0.498	1.540	0.061
	ATD	164	0.287	206	0.303	0.295	- 0.473	0.317
	GTI	164	0.174	206	0.214	0.196	- 1.360	0.086

域には脂肪細胞で特異的に発現し、インスリン感受性に重要な役割を果たしているアディポネクチン遺伝子が位置しており、糖尿病の疾患感受性遺伝子の候補として注目されていた。また、エネルギー消費、インスリン分泌に重要な役割を果たすUCP2の遺伝子は11q13に存在しており、2型糖尿病、肥満の疾患感受性遺伝子の候補として注目されている。本研究ではAPM1遺伝子の1つのハプロタイプが2型糖尿病と関連することが示されたが、UCP2については関連するハプロタイプはなかった。これまでAPM1については45T>Gと276T>G多型と2型糖尿病が関連しており、TGハプロタイプが非糖尿病患者においてインスリン

感受性と関連しているという報告がある³⁾。今回さらに詳細なハプロタイプで2型糖尿病とも関連があったことから、APM1遺伝子については今後さらに原因となる変異の同定が必要であると考えられる。

まとめ

ハプロタイプを用いた関連研究は2型糖尿病などの多因子疾患の疾患感受性遺伝子の検索に有用であると考えられた。

文献

- 1) Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al.: Comuzzie AG: Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence pheno-

types of the metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97: 14478-14483.

- 2) Vionnet N, Hani El-H, Dupont S, et al.: Genome wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: Evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. Am J Hum Genet 2000, 67: 1470-1480.
- 3) Claudia M, Tonino E, Rosa D, et al.: A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. Diabetes 2002, 51: 2306-2312.