

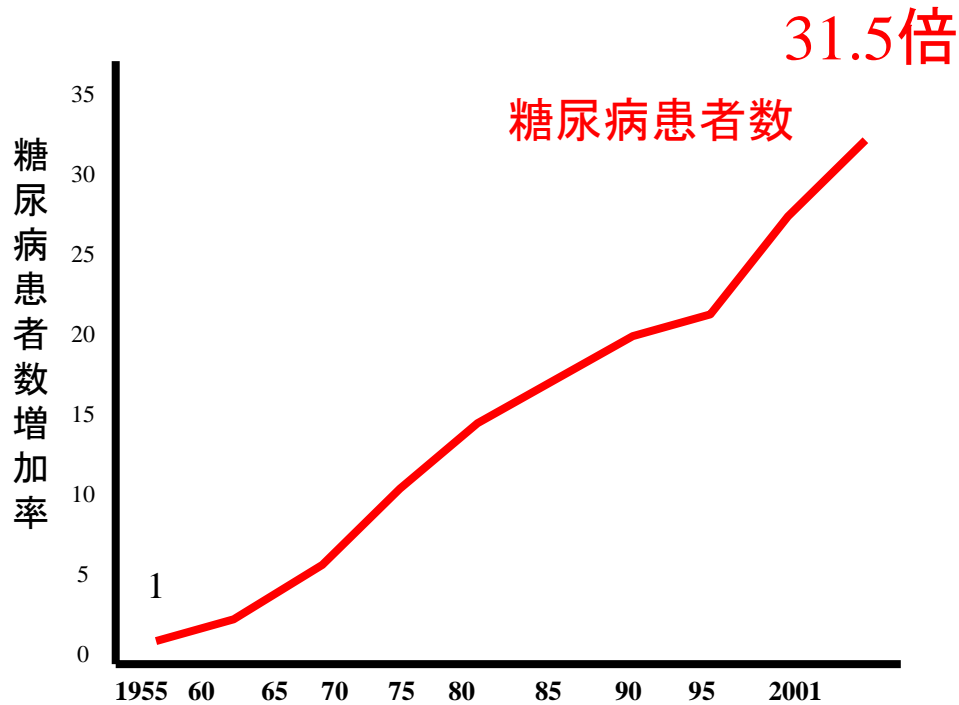
バイオメディスン

–Common diseaseとSNPs解析(糖尿病)–

平成16年3月9日



糖尿病患者数は急増している



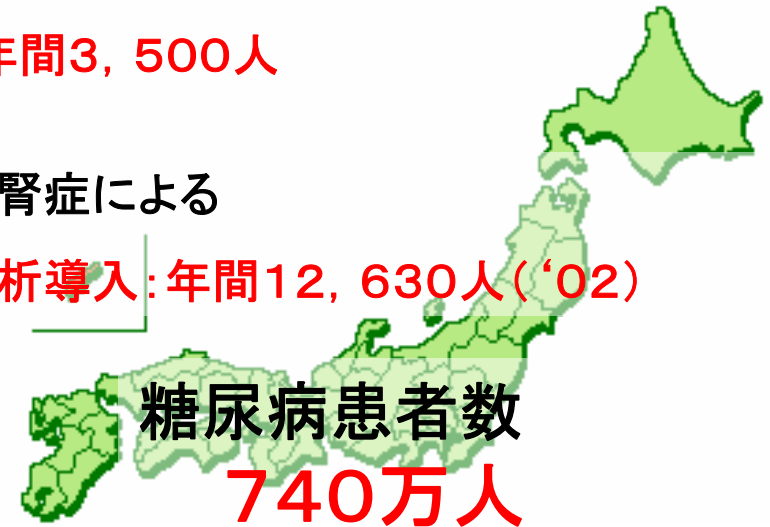
(1955を1とする)

糖尿病網膜症による

失明:年間3,500人

糖尿病腎症による

人工透析導入:年間12,630人('02)

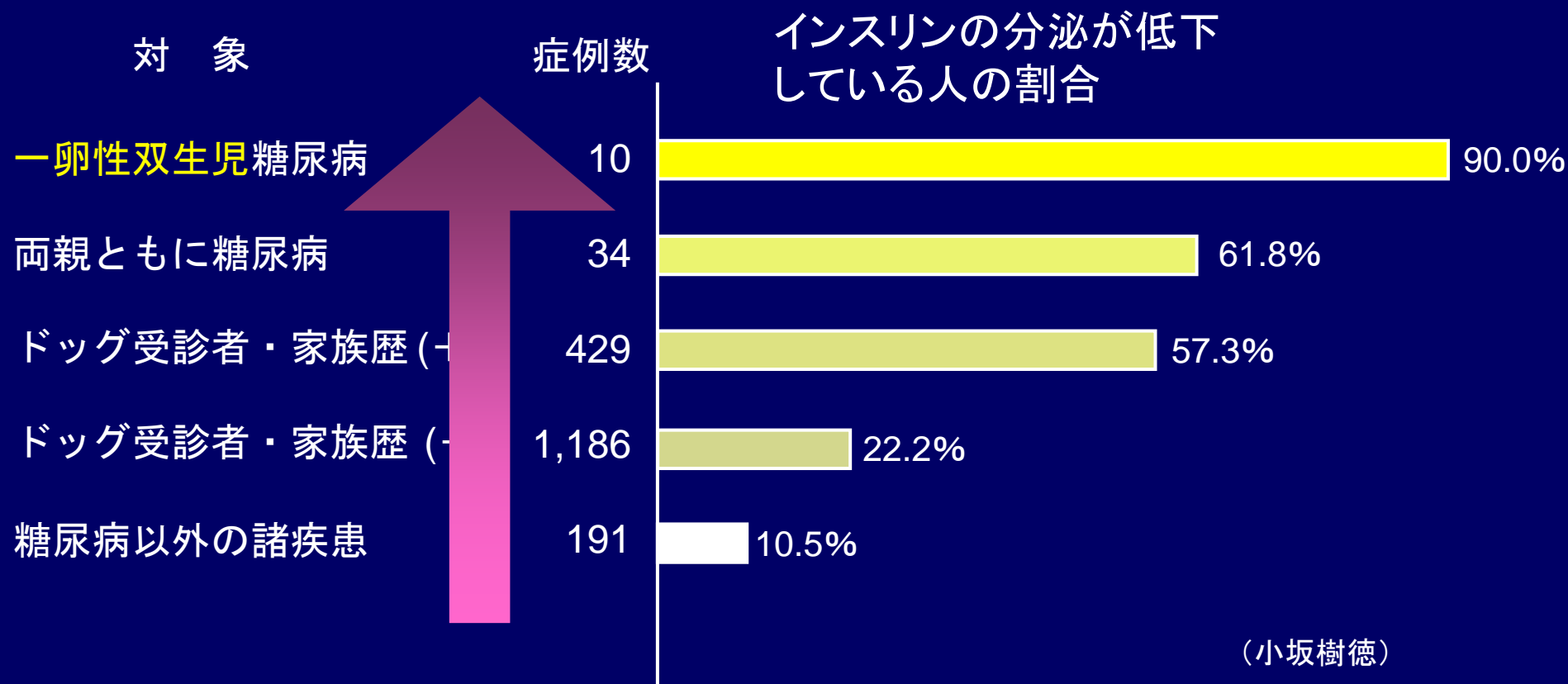


予備軍を含む:1,620万人

糖尿病の発症原因を解明し対策を立てることが求められている



糖尿病の発症には遺伝的な要素が関係している



遺伝子異常による糖尿病



インスリンが分泌されてから受容体に結合するまで

インスリン分泌臓器

インスリン標的臓器

膵臓

ランゲルハンス島

膵β細胞

インスリン遺伝子

合成

インスリン

肝臓

脂肪

筋肉

受容体

標的細胞

指令

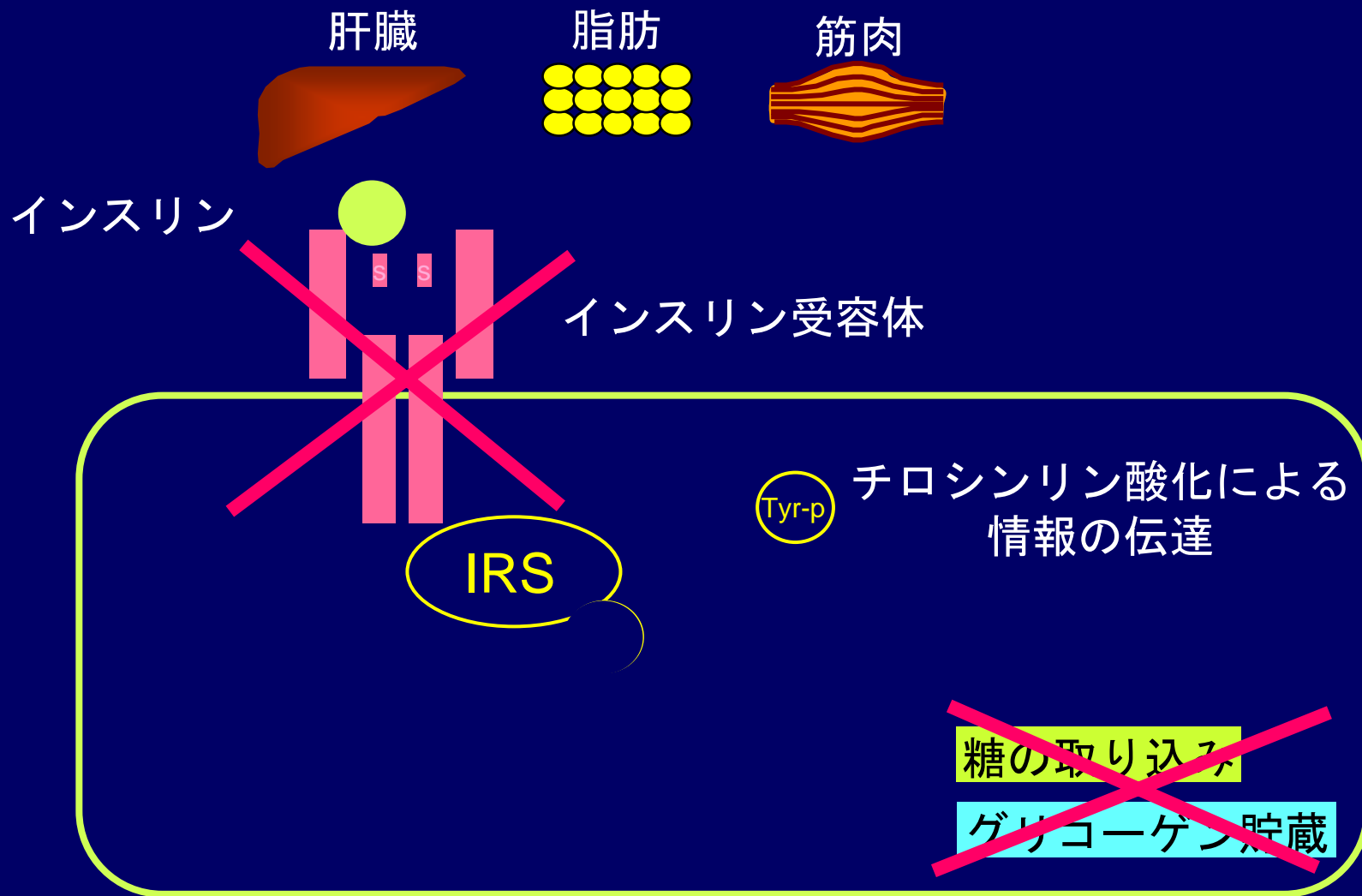
糖の取り込み
グリコーゲン貯蔵

?

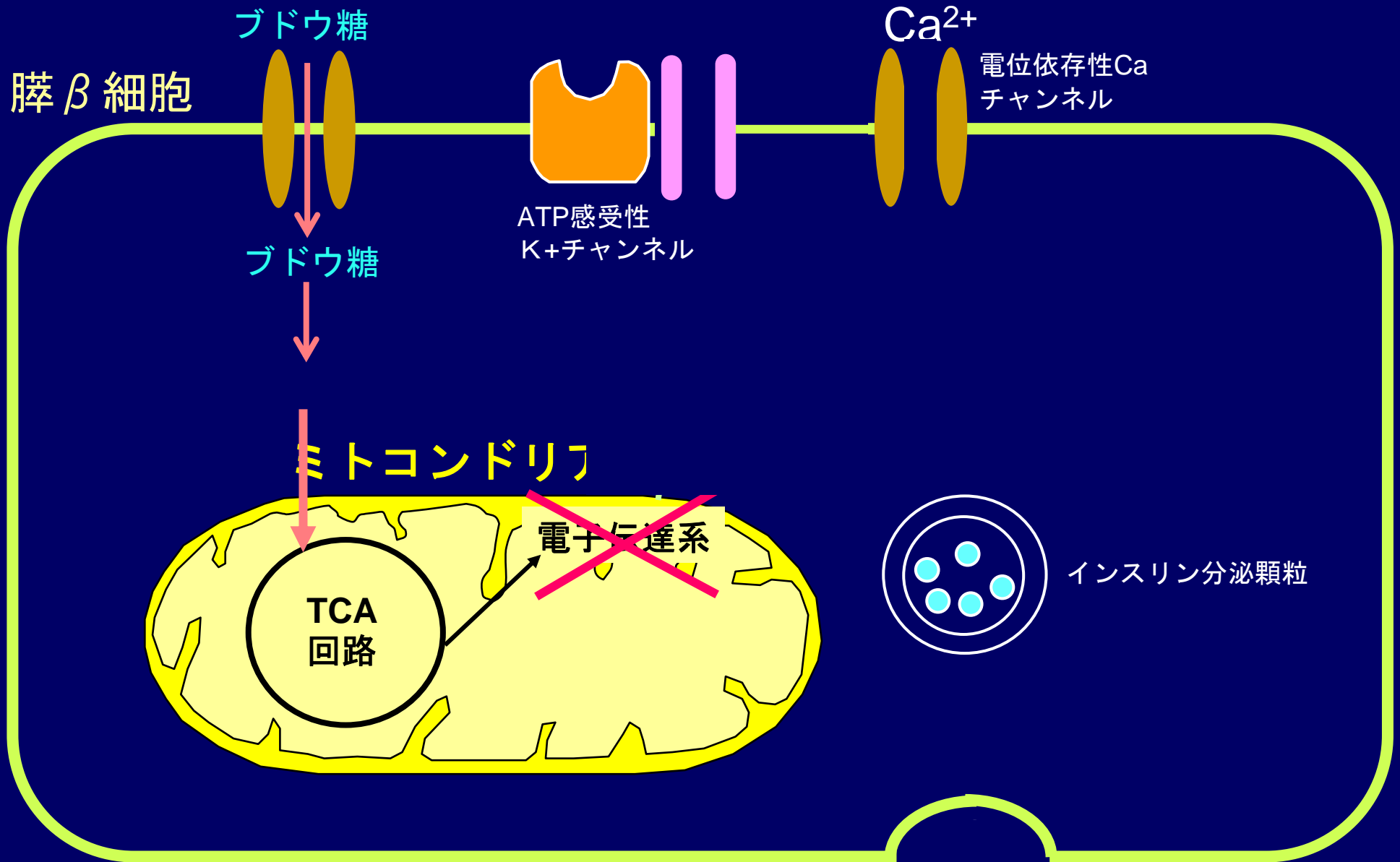


インスリンは受容体に結合してその作用を発揮する

インスリンの標的臓器



インスリン分泌におけるミトコンドリアの役割



ミトコンドリア遺伝子異常症

1. 母系遺伝
2. 糖尿病
3. 難聴
4. ミトコンドリア遺伝子異常
(3243A→G変異など)

日本人糖尿病の約1%を占める

ミトコンドリア遺伝子異常

β細胞機能低下

β細胞量減少

インスリン分泌低下

(Kadowaki T. et al. N. Engl. J. Med. 330:962-968, 1994)

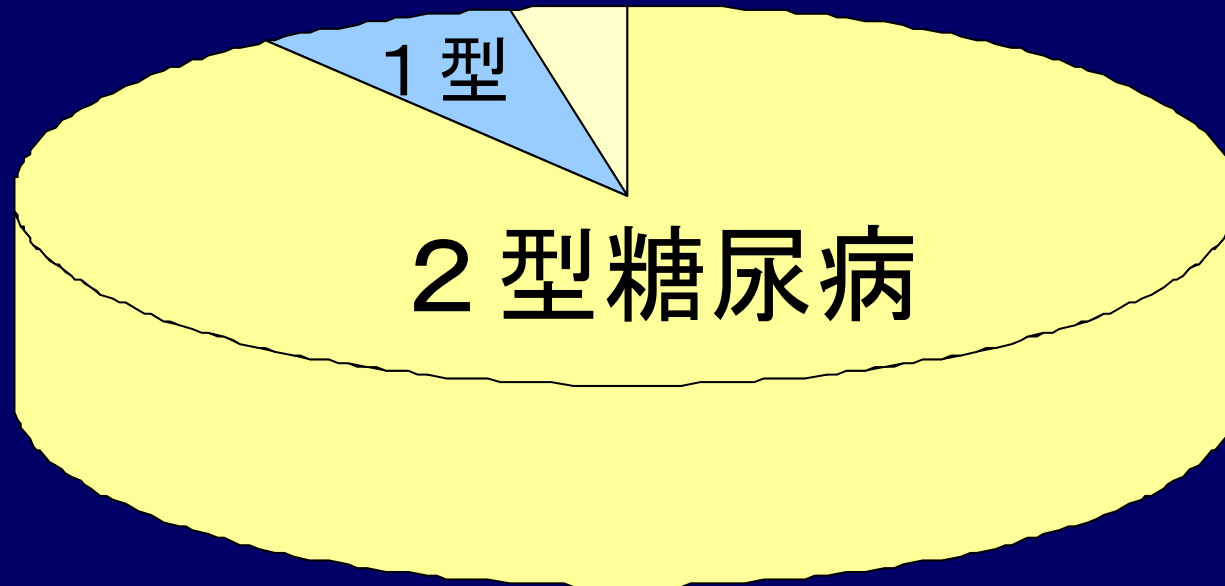


遺伝子異常による糖尿病（主なもの）

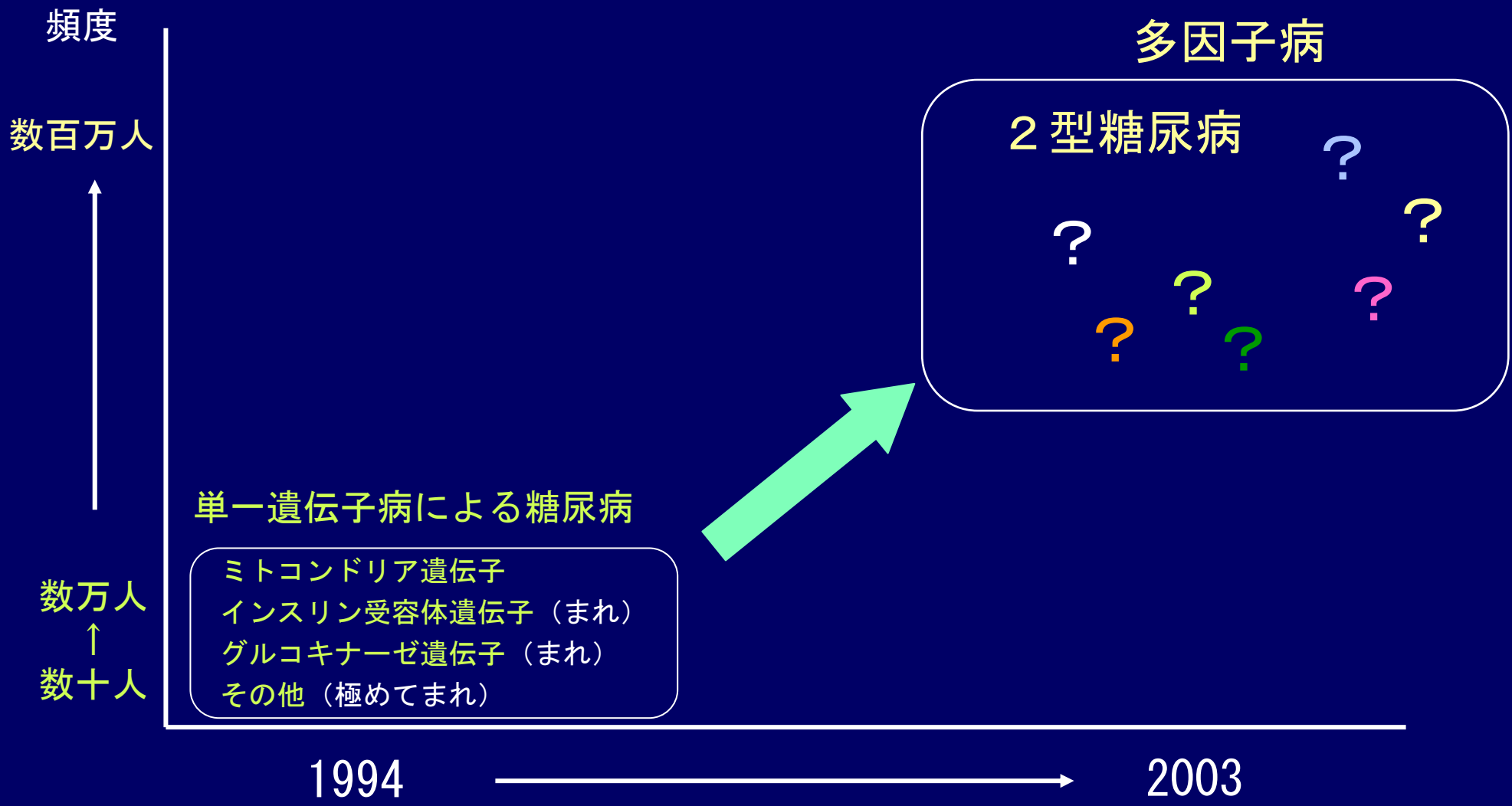
遺伝子	遺伝子の部位	糖尿病の発症機序			臨床型	頻度
		膵β細胞	骨格筋	肝臓		
インスリン	11p	+	-	-	異常インスリン血症	非常にまれ
インスリン受容体	19q	-	+	+	インスリン受容体異常症	まれ（0.1%）
ミトコンドリア	3243変異	+	?	?	MIDD	比較的多い（1%）
HNF-4 α	20q	+	-	-	MODY1	非常にまれ
グルコキナーゼ	7p	+	-	+	MODY2	非常にまれ
HNF-1 α	12q	+	-	-	MODY3	まれ（0.1%）
IPF-1	13q	+	-	-	MODY4	非常にまれ
HNF-1 β	17cen-q21.3	+	-	-	MODY5	非常にまれ



糖尿病の大半は2型糖尿病に分類される



単一遺伝子病による糖尿病から多因子病である糖尿病の解明へ



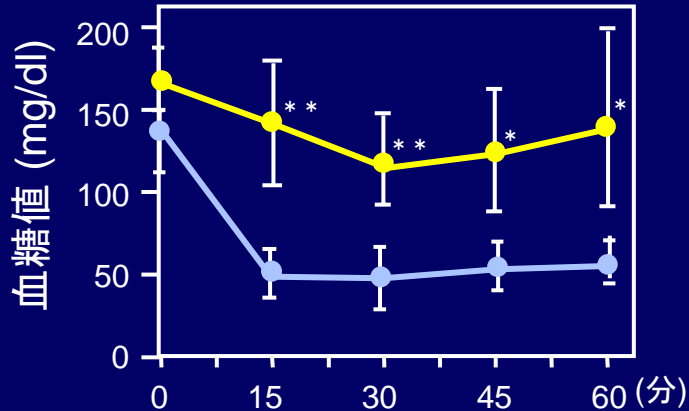
多因子病糖尿病の モデル動物



インスリン抵抗性だけでは血糖値は上昇しなかった

インスリン負荷試験

インスリン負荷後の血糖値

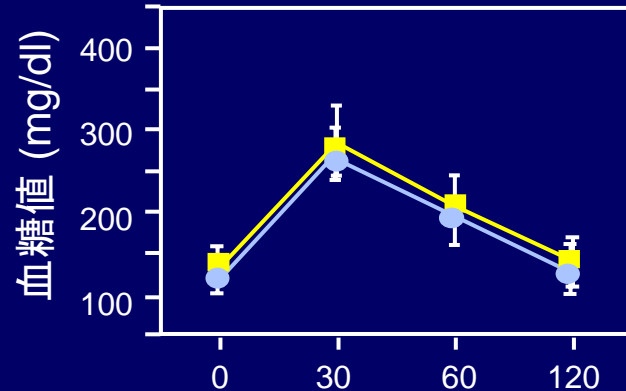


↑
インスリン注射

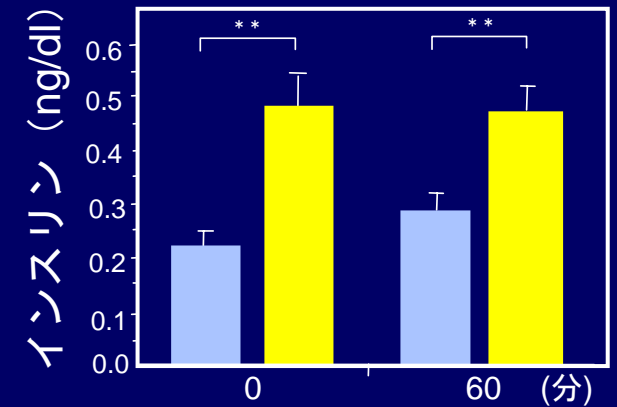
● 野生型マウス ■ IRS-1 欠損マウス

ブドウ糖負荷試験

血糖値



インスリン値

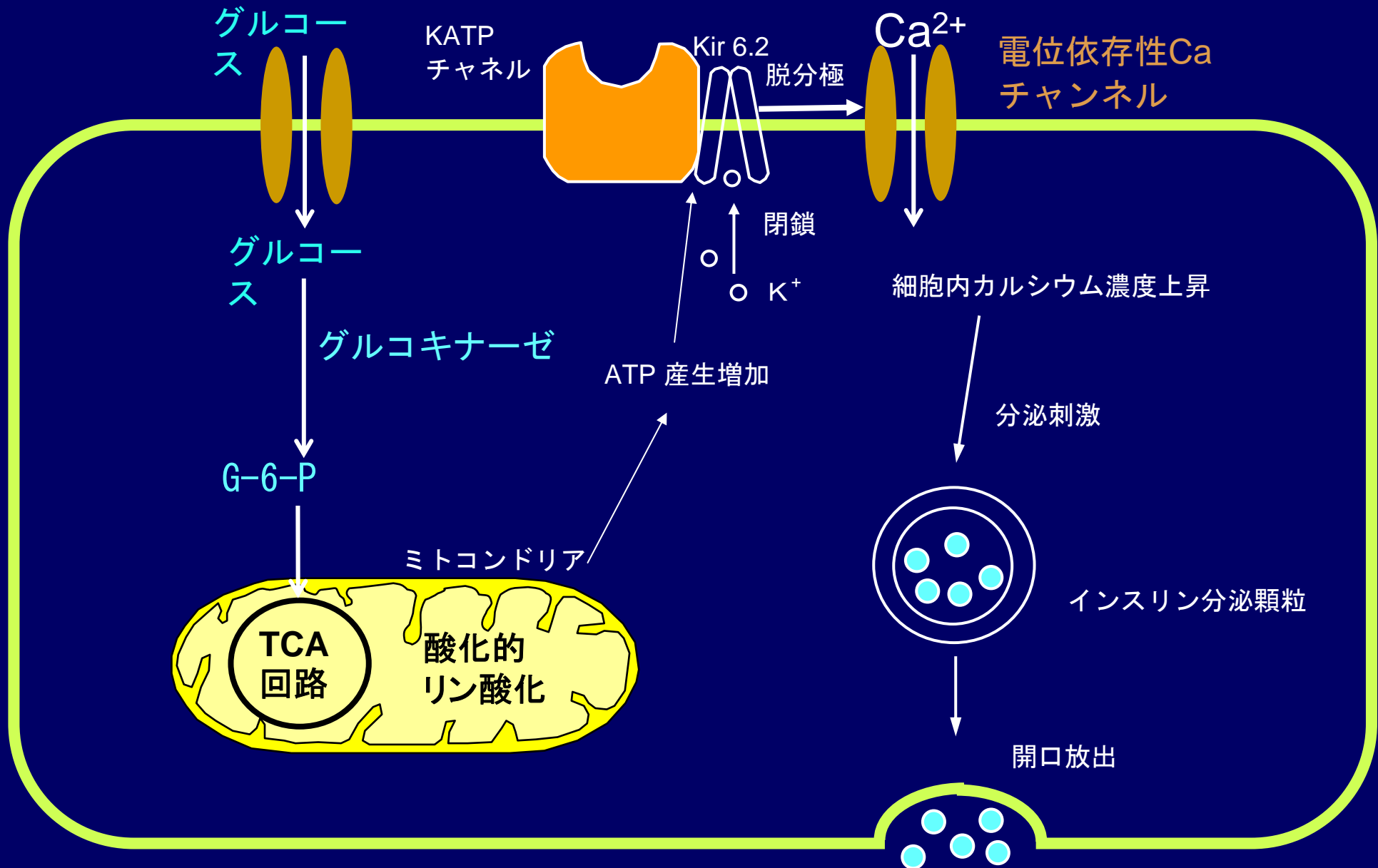


■ 野生型マウス ■ IRS-1 欠損マウス

(Tamemoto H. et al. Nature 372:182-6,1994)

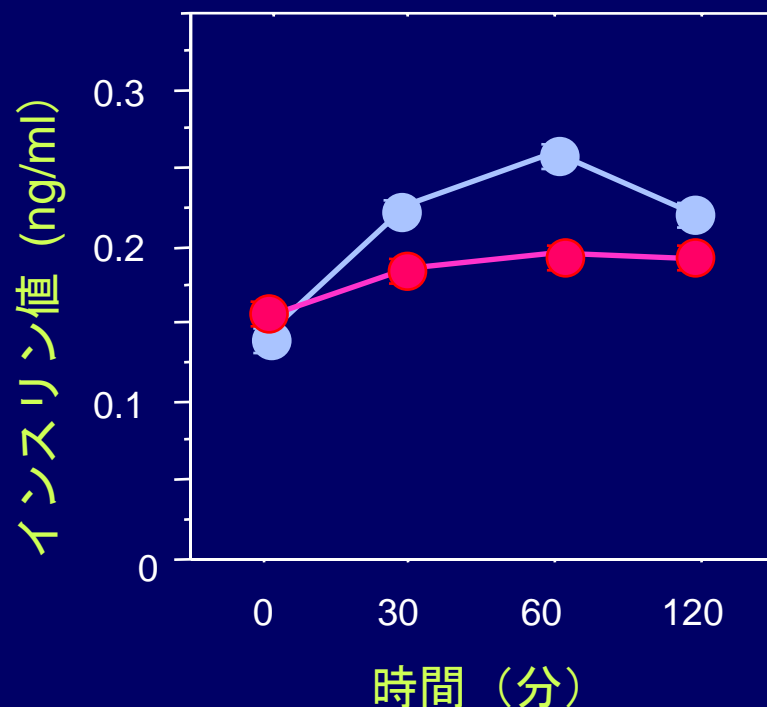
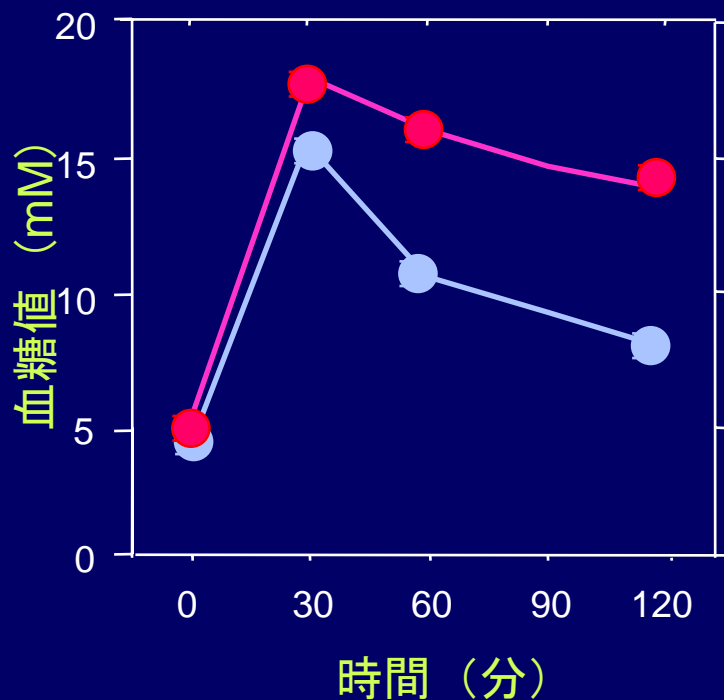


膵β細胞におけるグルコキナーゼの役割



グルコキナーゼ(GK)ヘテロ欠損マウスは インスリン分泌不全を来たし軽度の血糖上昇を呈する

ブドウ糖負荷試験



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

● 野生型マウス

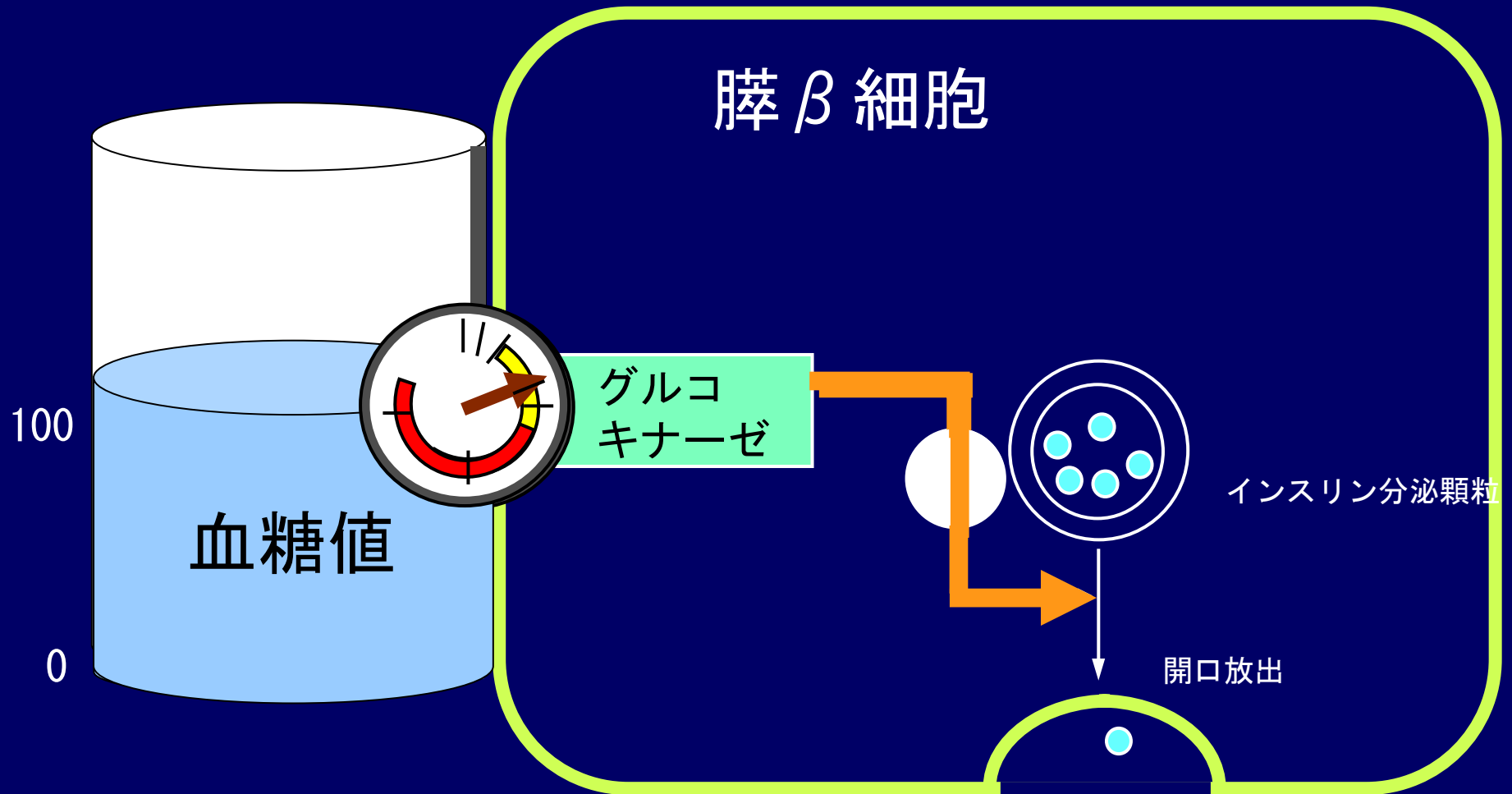
野生型マウスとの比較

▲ GKヘテロ欠損マウス

(J Biol Chem 270: 30253-30256, 1995;
BBRC 229 : 460-465, 1996)



グルコキナーゼはブドウ糖センサーとして働きインスリン分泌にとって重要である

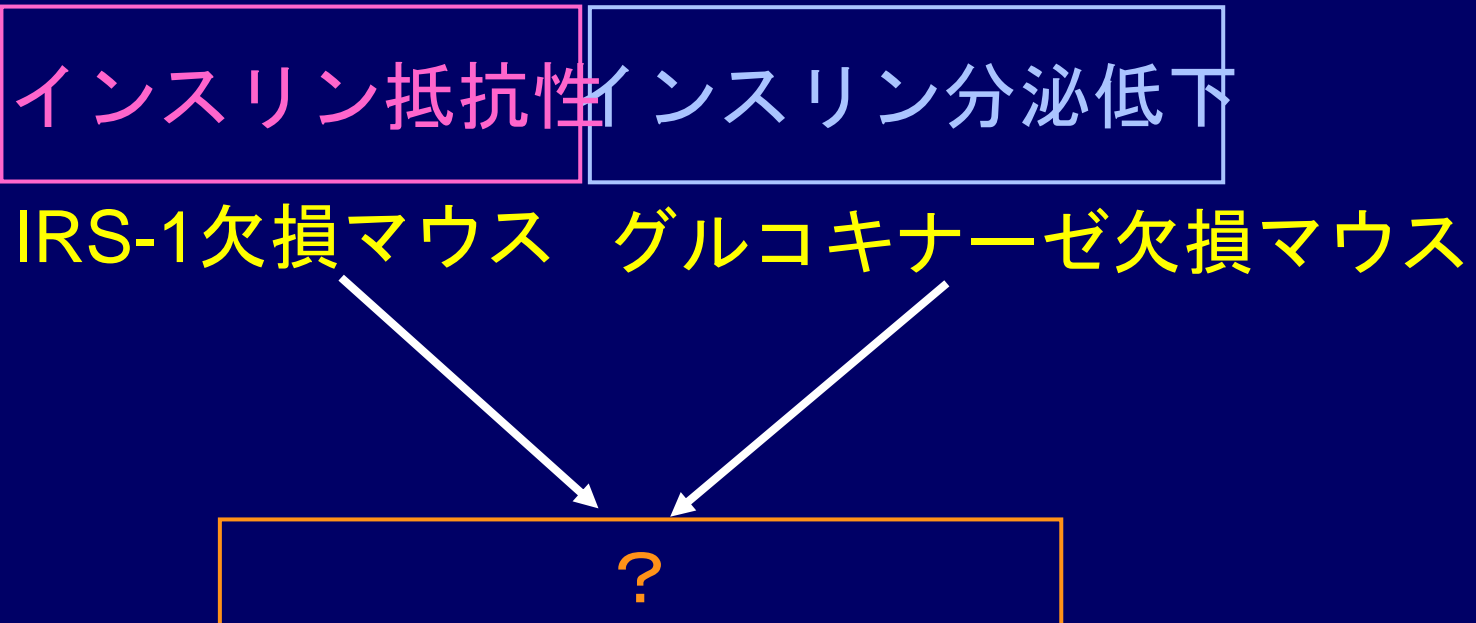


インスリン分泌



インスリン抵抗性とインスリン分泌低下の両者
を

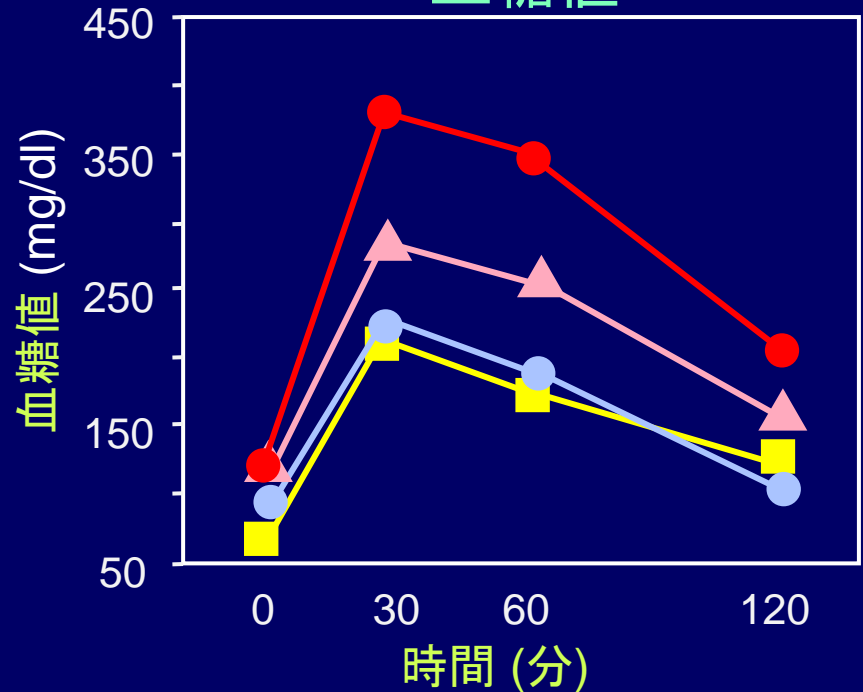
組み合わせるとどうであろうか



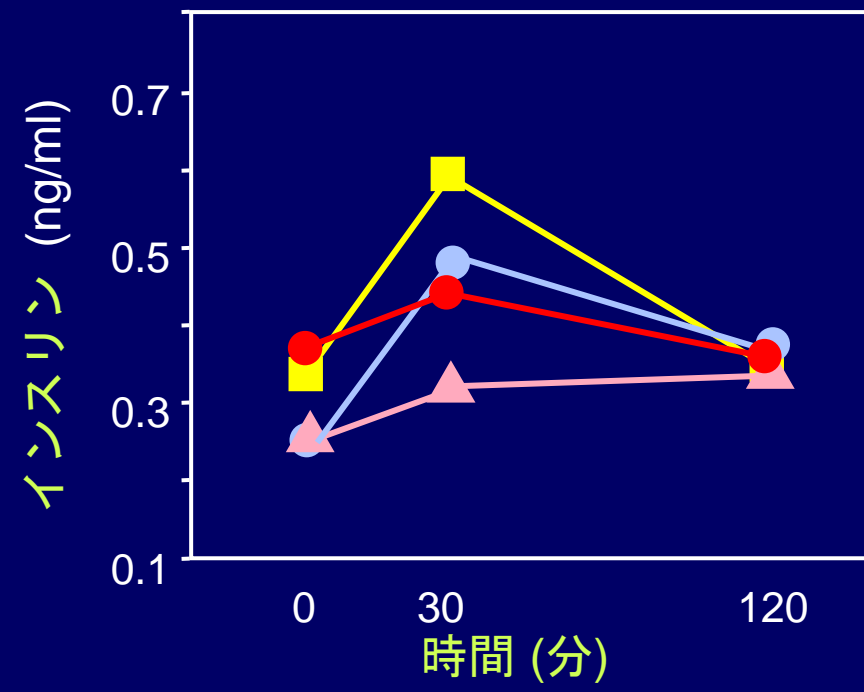
インスリン分泌低下モデル（グルコキナーゼ欠損マウス）の作製

糖負荷試験

血糖値



インスリン値



● 野生型マウス

■ IRS-1欠損マウス
(インスリン抵抗性モデル)

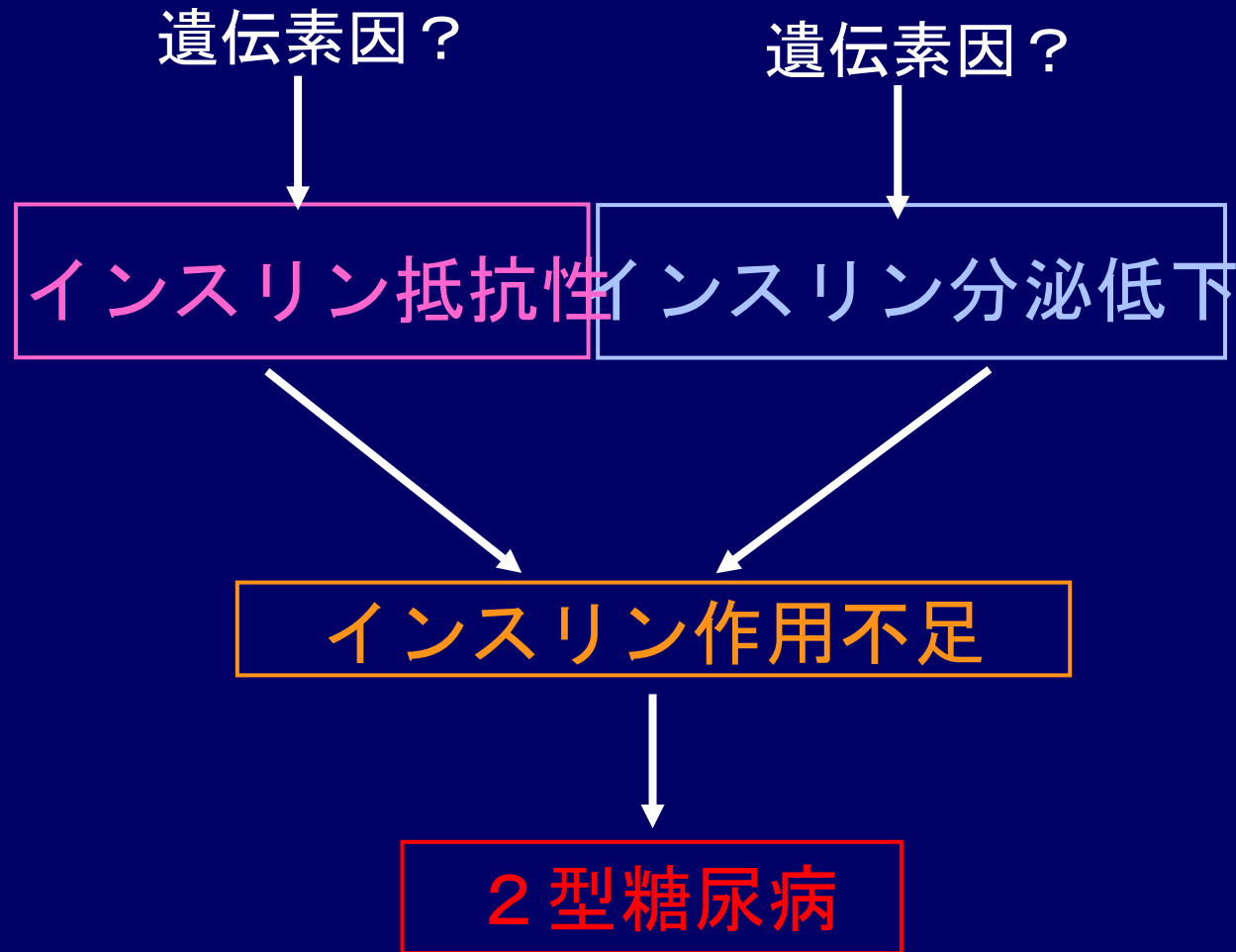
▲ グルコキナーゼ欠損マウス
(インスリン分泌低下モデル)

● IRS-1・グルコキナーゼ欠損マウス
(インスリン抵抗性・分泌低下モデル)

IRS-1・グルコキナーゼダブル欠損マウスは糖尿病を発症した



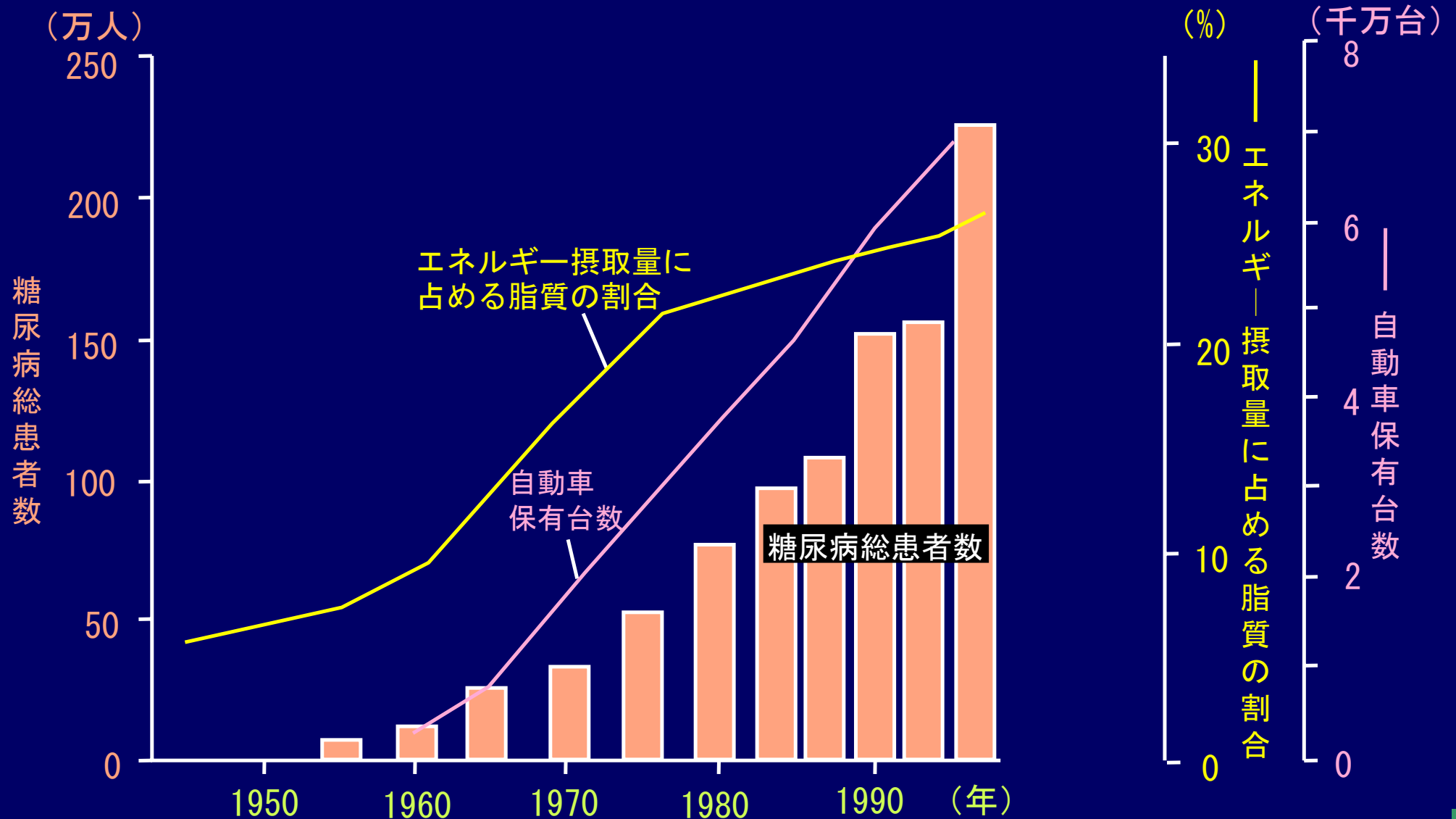
多因子病2型糖尿病の発症・進展モデル



多因子病2型糖尿病はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性
という2つの異なった病態が組み合わさって発症する

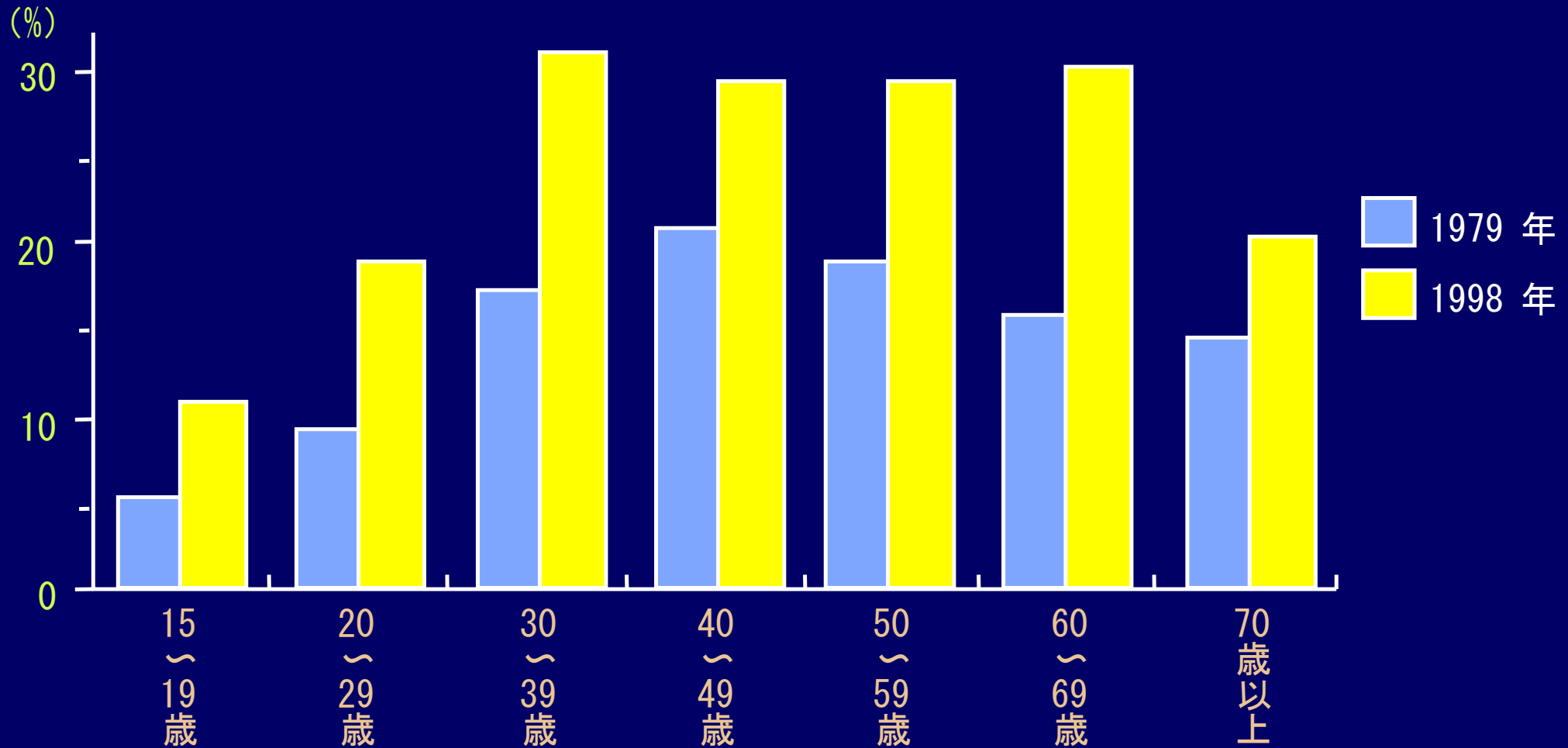


糖尿病の発症には環境因子も非常に重要である



日本における肥満者の増加

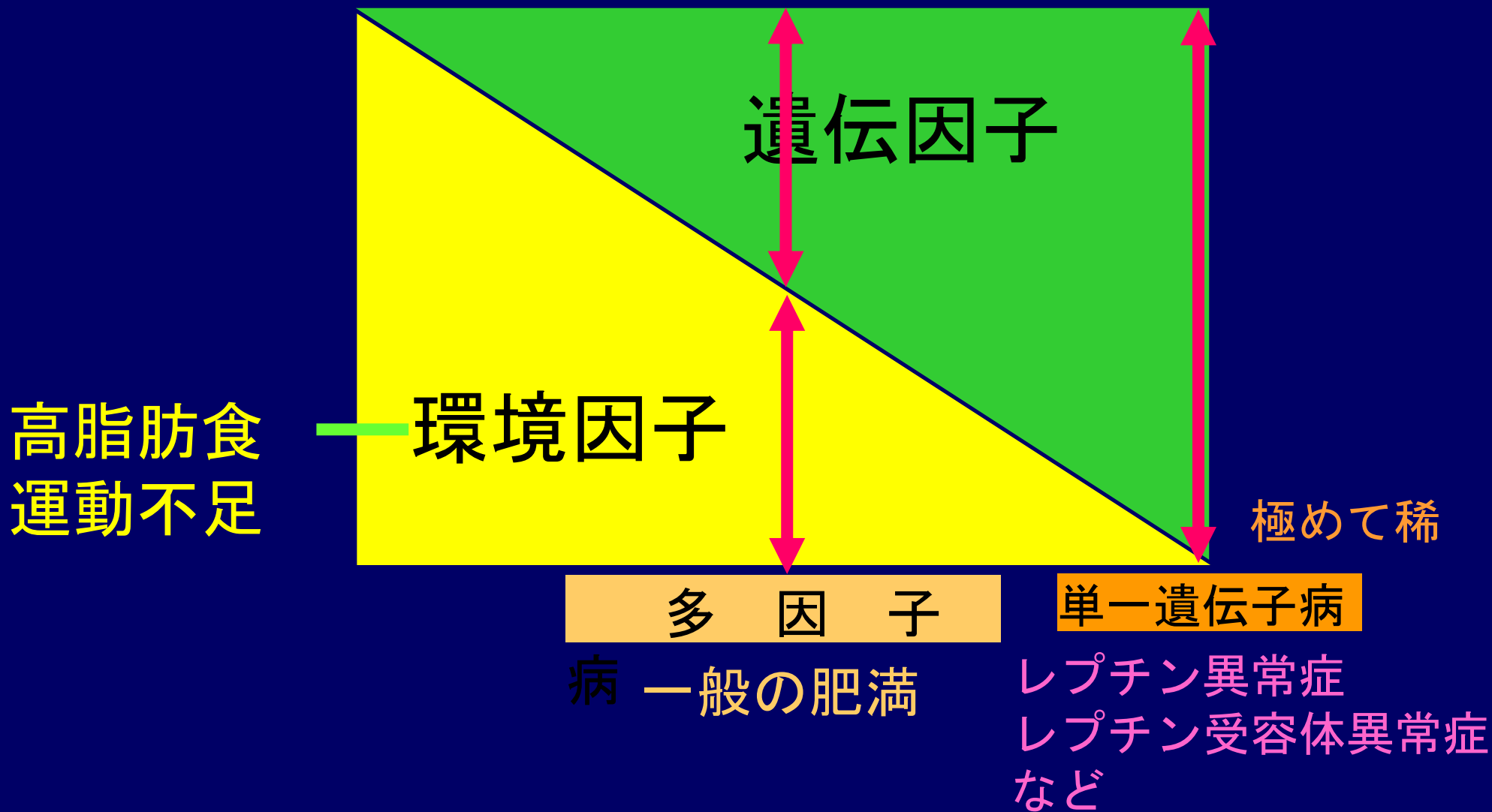
—1979年と1998年の肥満者の割合の比較（男性）—



(厚生省 2000 年 2 月 25 日発表)



単一遺伝子病と多因子病による肥満

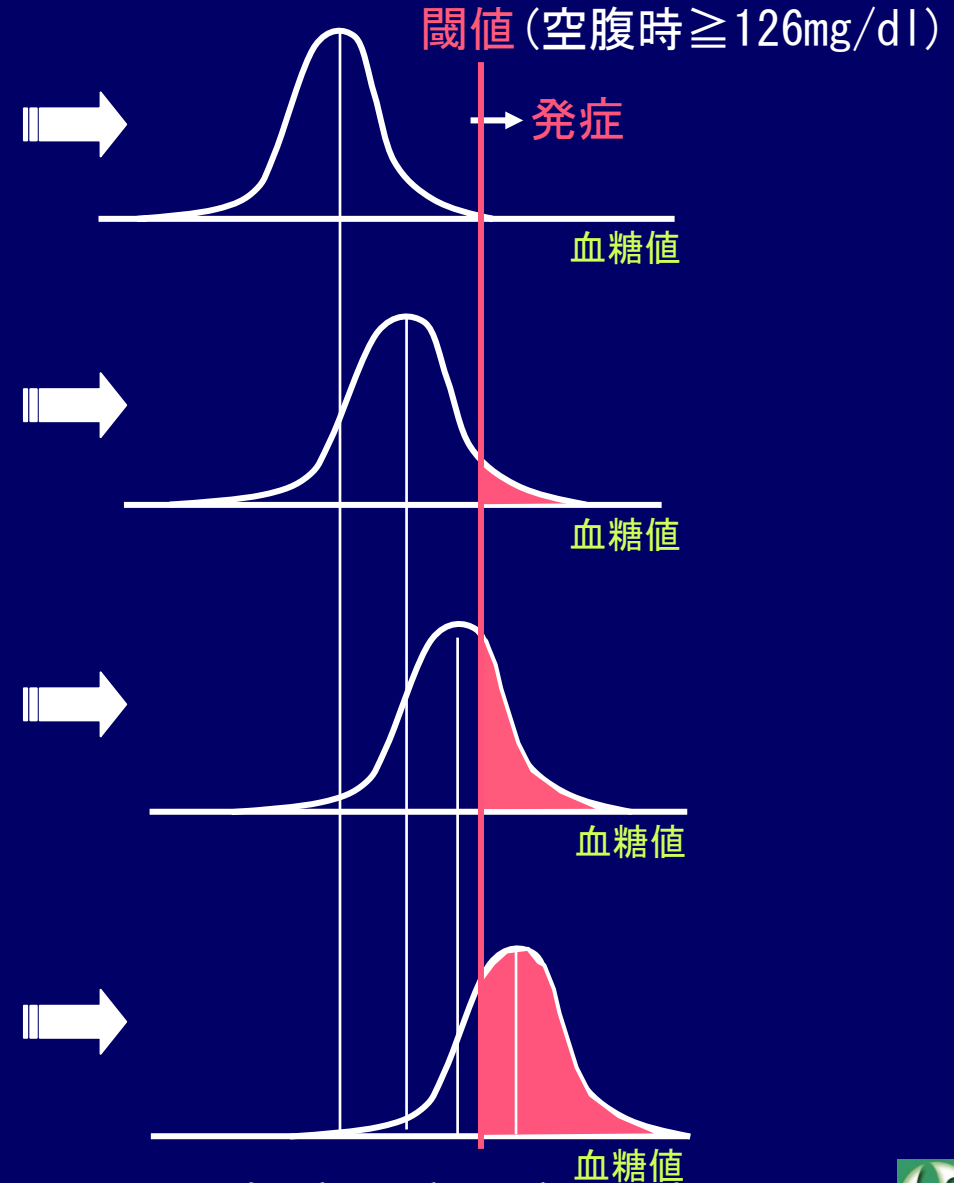
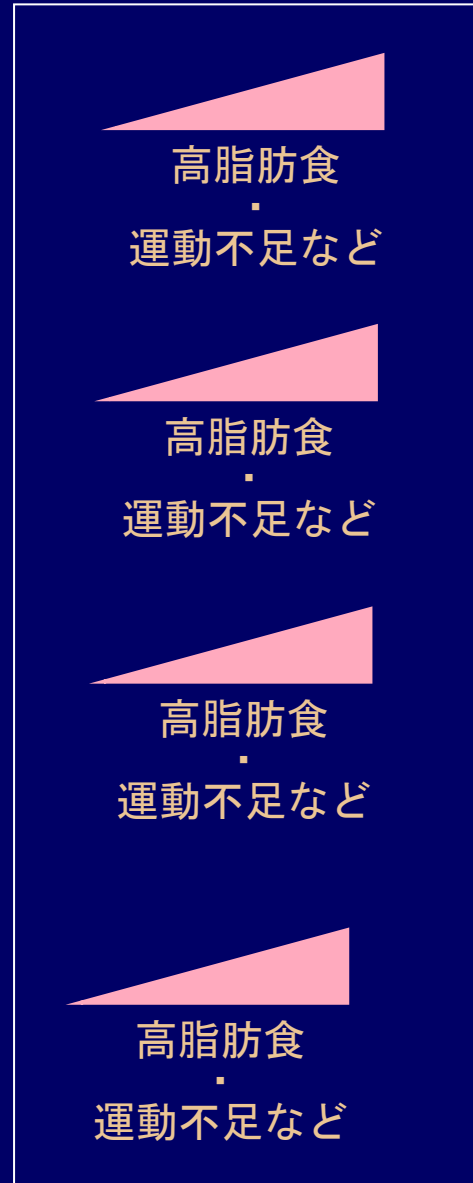
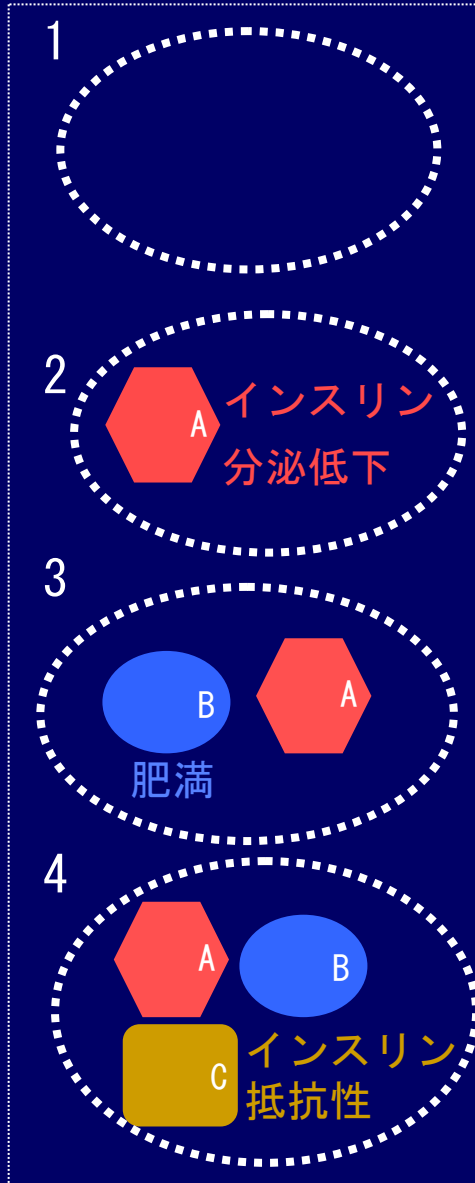


遺伝素因・環境因子の組み合わせによる糖尿病の発

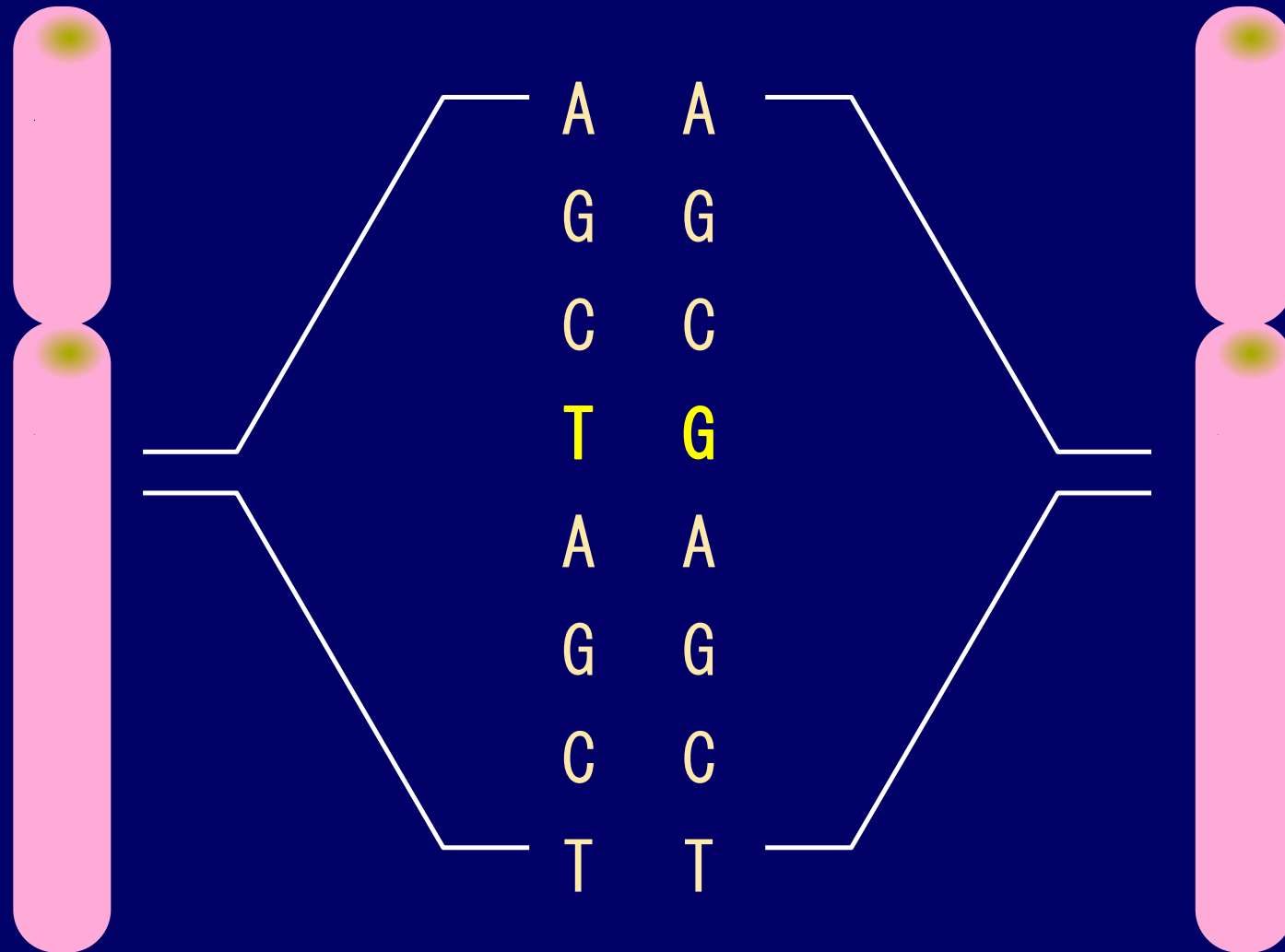
遺 伝 因 子

環 境 因 子

血糖値の分布



SNP(single nucleotide polymorphism ; 一塩基多型)

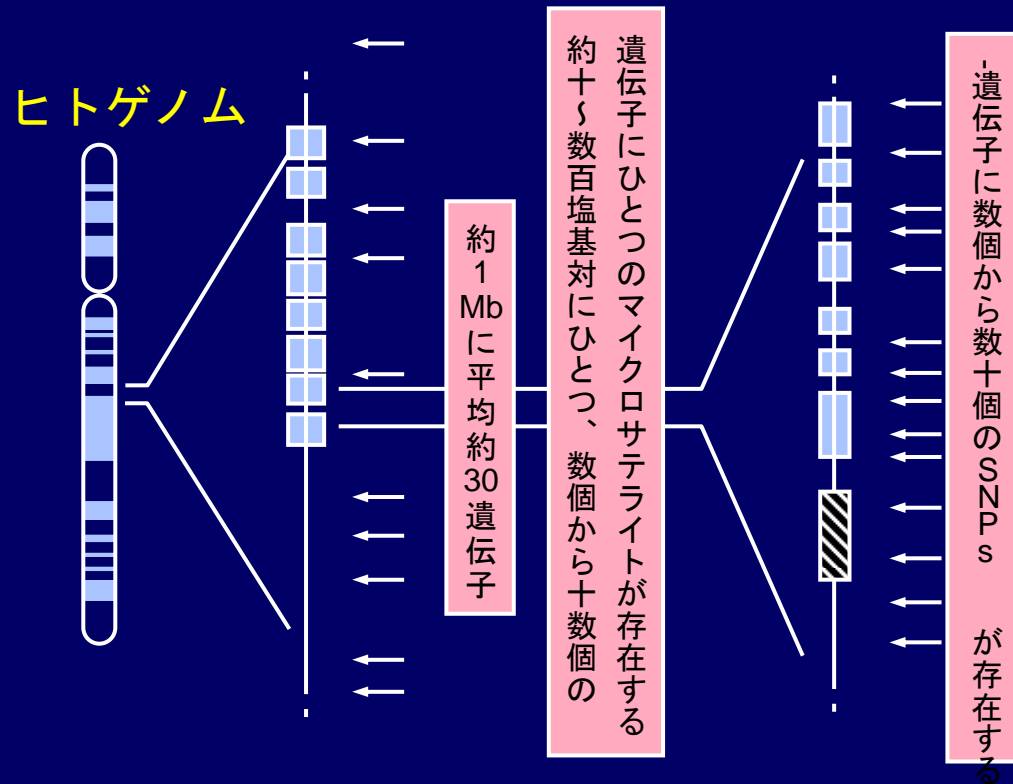


ゲノム上で個々人によって配列が一塩基分異なっている箇所



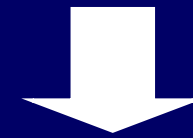
SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

ヒトゲノム上に広く高密度・高頻度に分布している遺伝子多型である



マイクロサテライトマーカークの
約100〜500倍の密度で存在する

人口中1%以上の頻度で存在する
(頻度が高い)



多因子病の遺伝素因
であると推定されている

ヒトゲノムの約300〜500塩基対に一つの割合で SNPs が存在する。約30億塩基対のヒトゲノム全体としては、約600万から1,000万個の SNPsが存在する。



儉約遺伝子と糖尿病



人類の歴史と飽食の歴史

20万年前

数千年前

数百年前 数十年前



人類の誕生

農耕・牧畜文明

産業革命

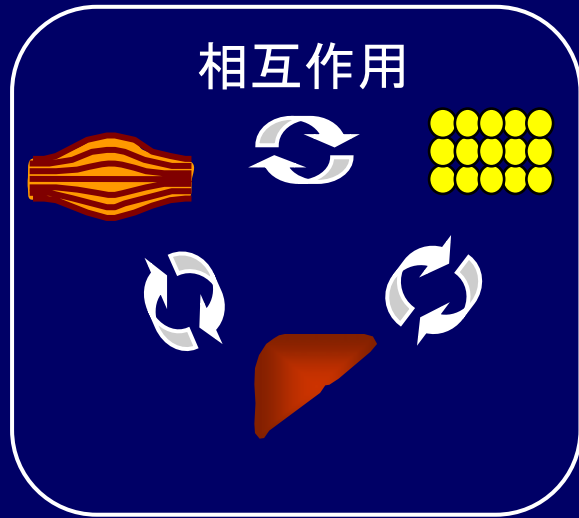
飽食の時代



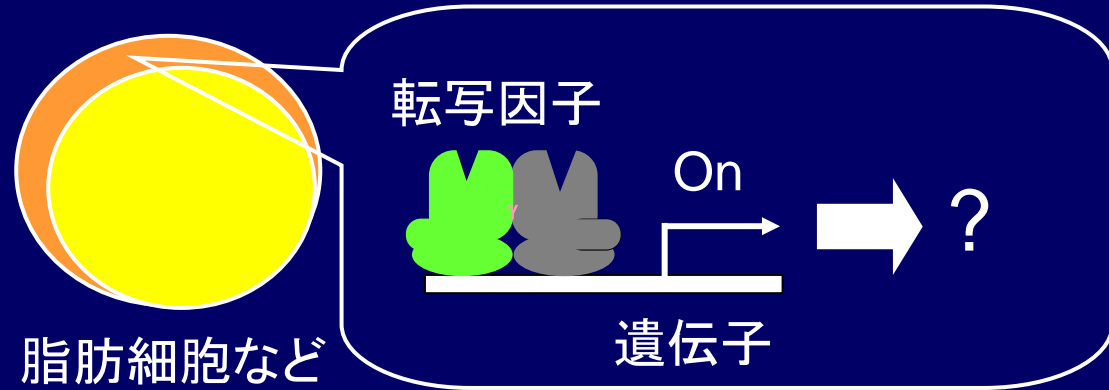
PPAR γ 遺伝子欠損マウスの解析

生体内である遺伝子がどのような役割を持っているか個体レベルでの検討が必須

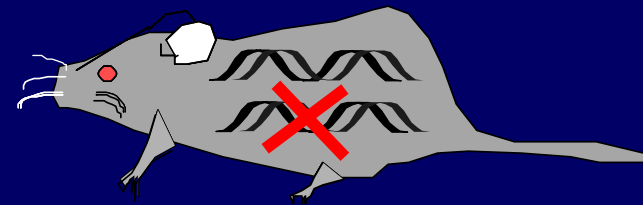
個体



PPAR γ とは

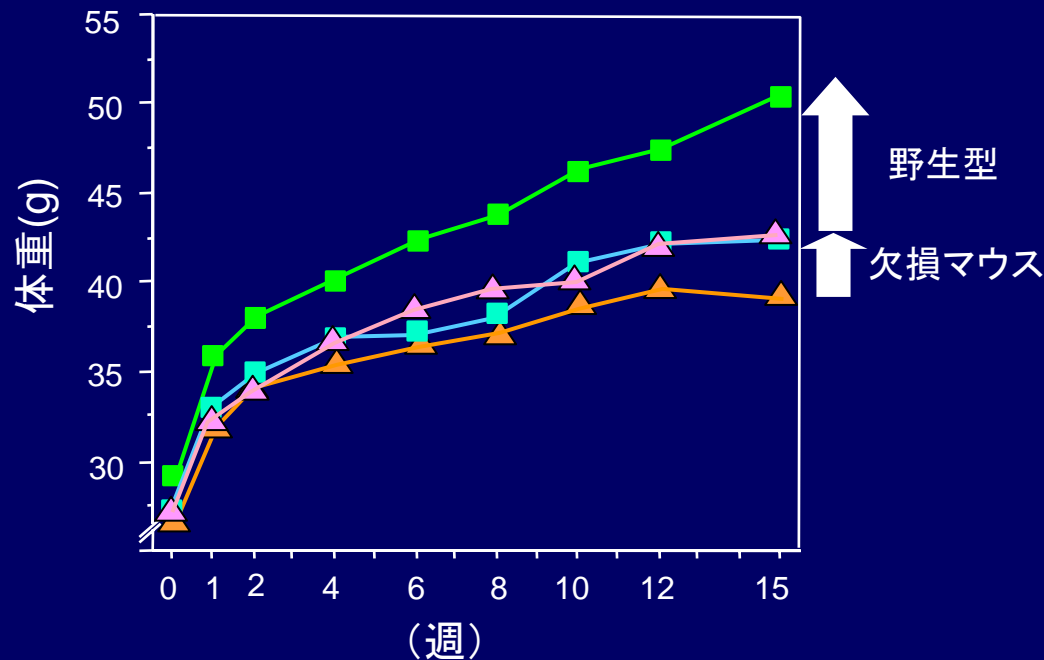


PPAR γ ヘテロ欠損マウス



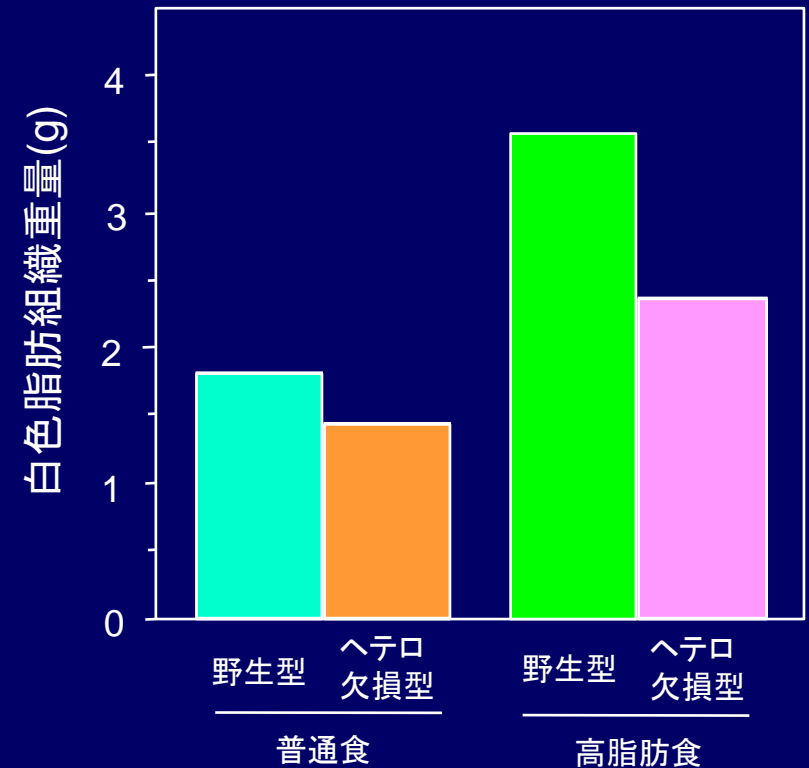
PPAR γ ヘテロ欠損マウスは高脂肪食による肥満がおきにくい

体重増加



- 野生型(普通食)
- 野生型(高脂肪食)
- ▲- 欠損マウス(普通食)
- ▲- 欠損マウス(高脂肪食)

白色脂肪組織重量

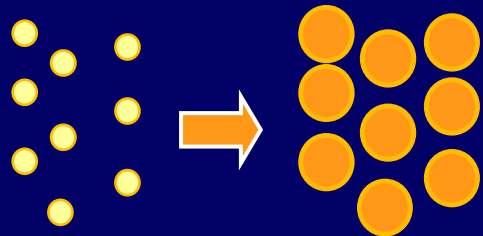
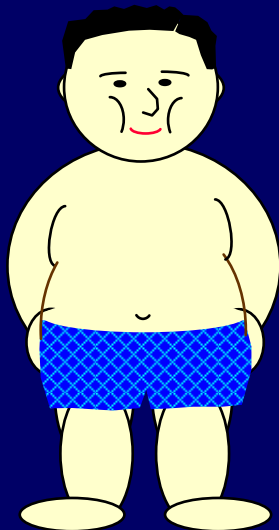


(Molecular Cell 4:597-609, 1999)

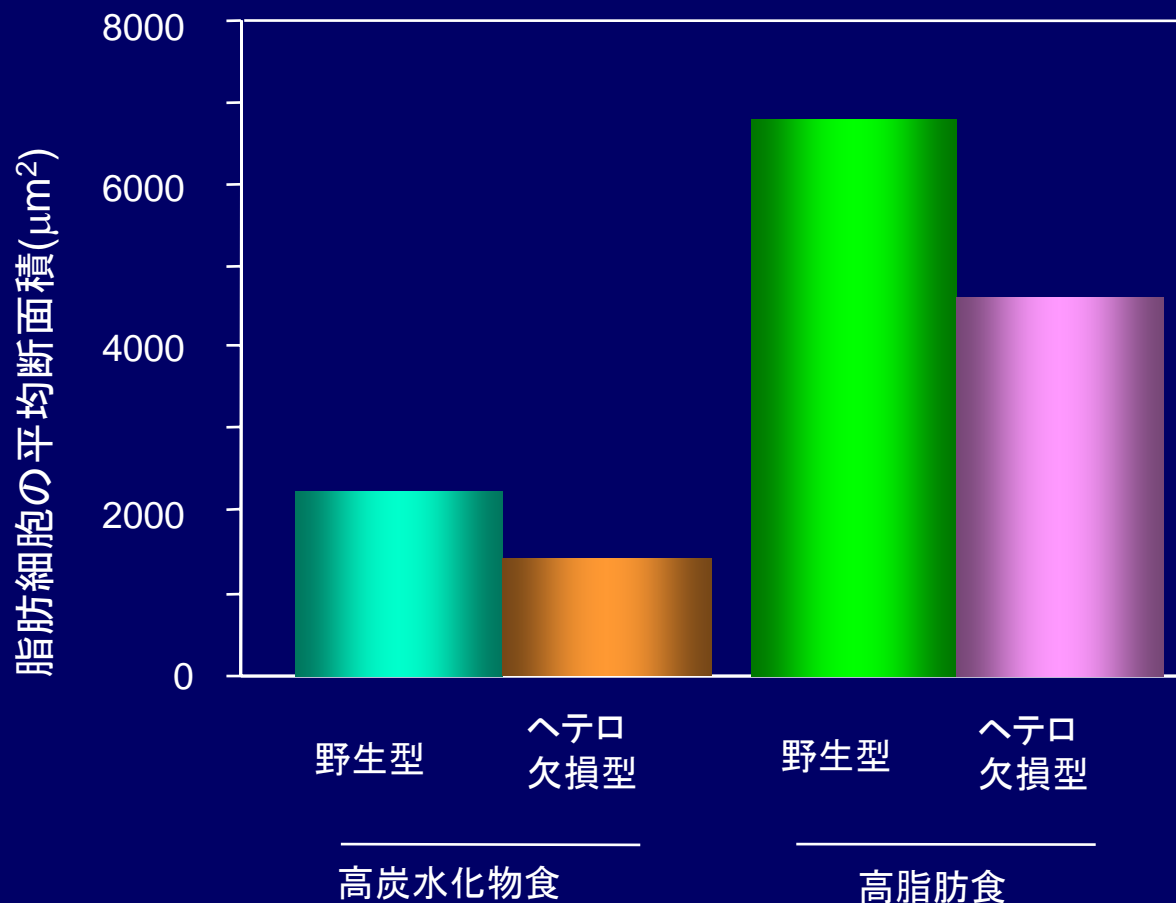


PPAR γ ヘテロ欠損マウスは野生型に比べて脂肪細胞の肥大化がおきにくい

肥満



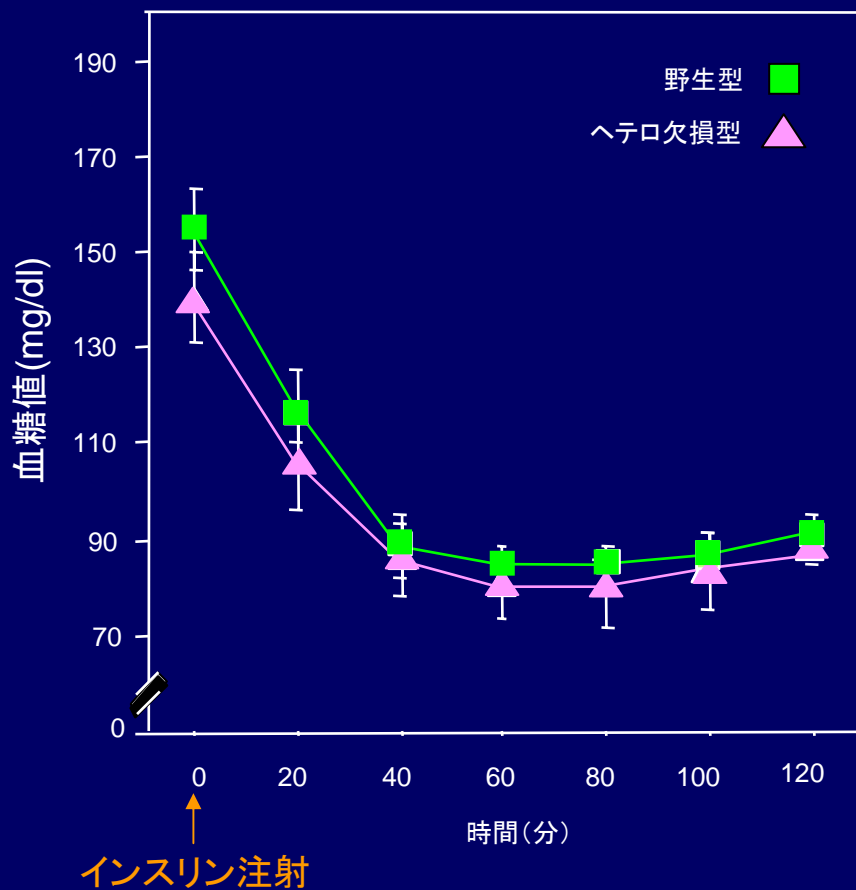
脂肪細胞肥大化



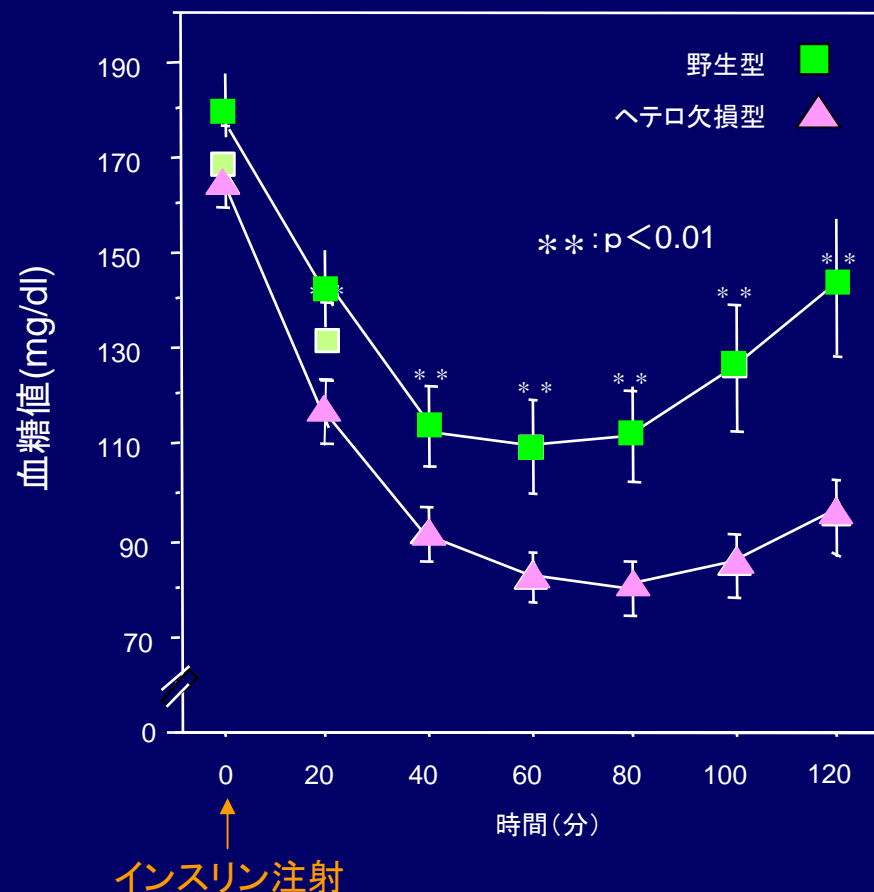
PPAR γ ヘテロ欠損マウスにおけるインスリン感受性

インスリン負荷試験による結果

高脂肪食負荷前



高脂肪食負荷15週

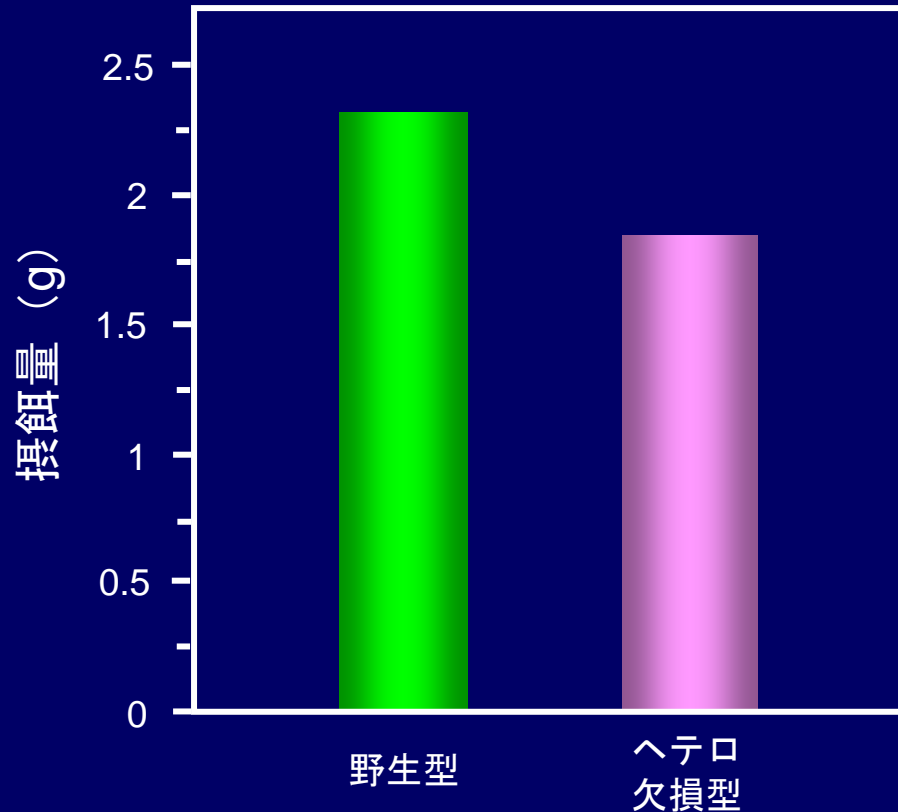


PPAR γ ヘテロ欠損マウスでは高脂肪食下におけるインスリン抵抗性の惹起が抑制された

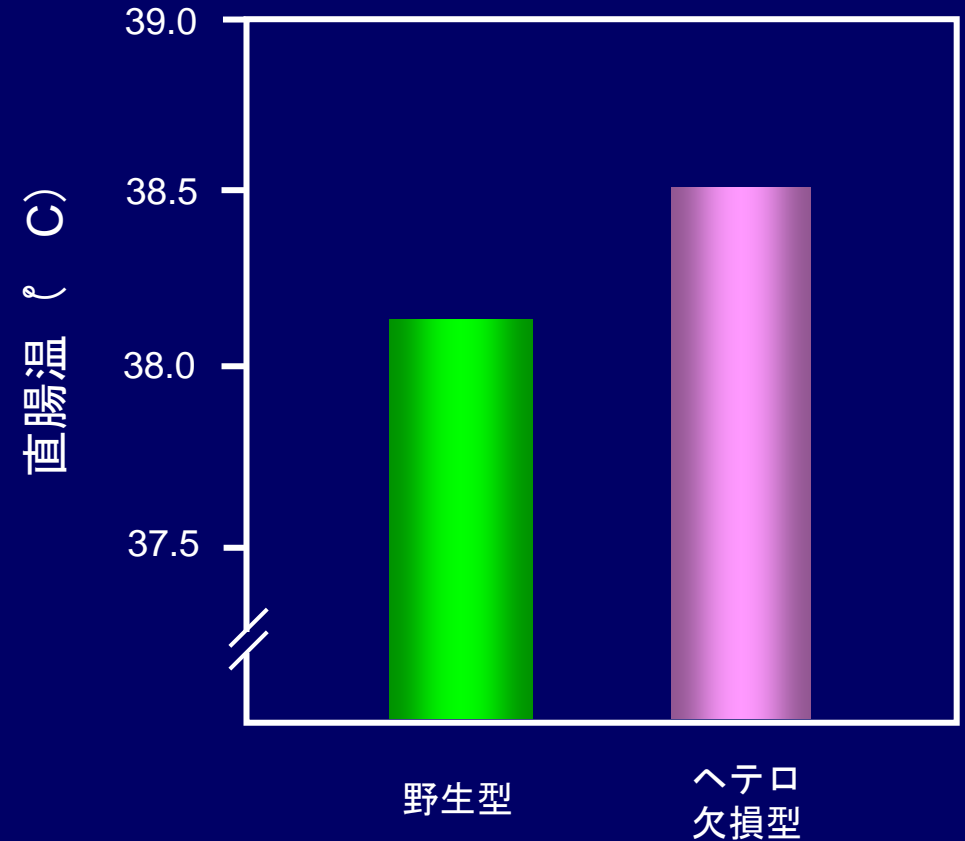


PPAR γ ヘテロ欠損マウスはエネルギー効率が悪い？

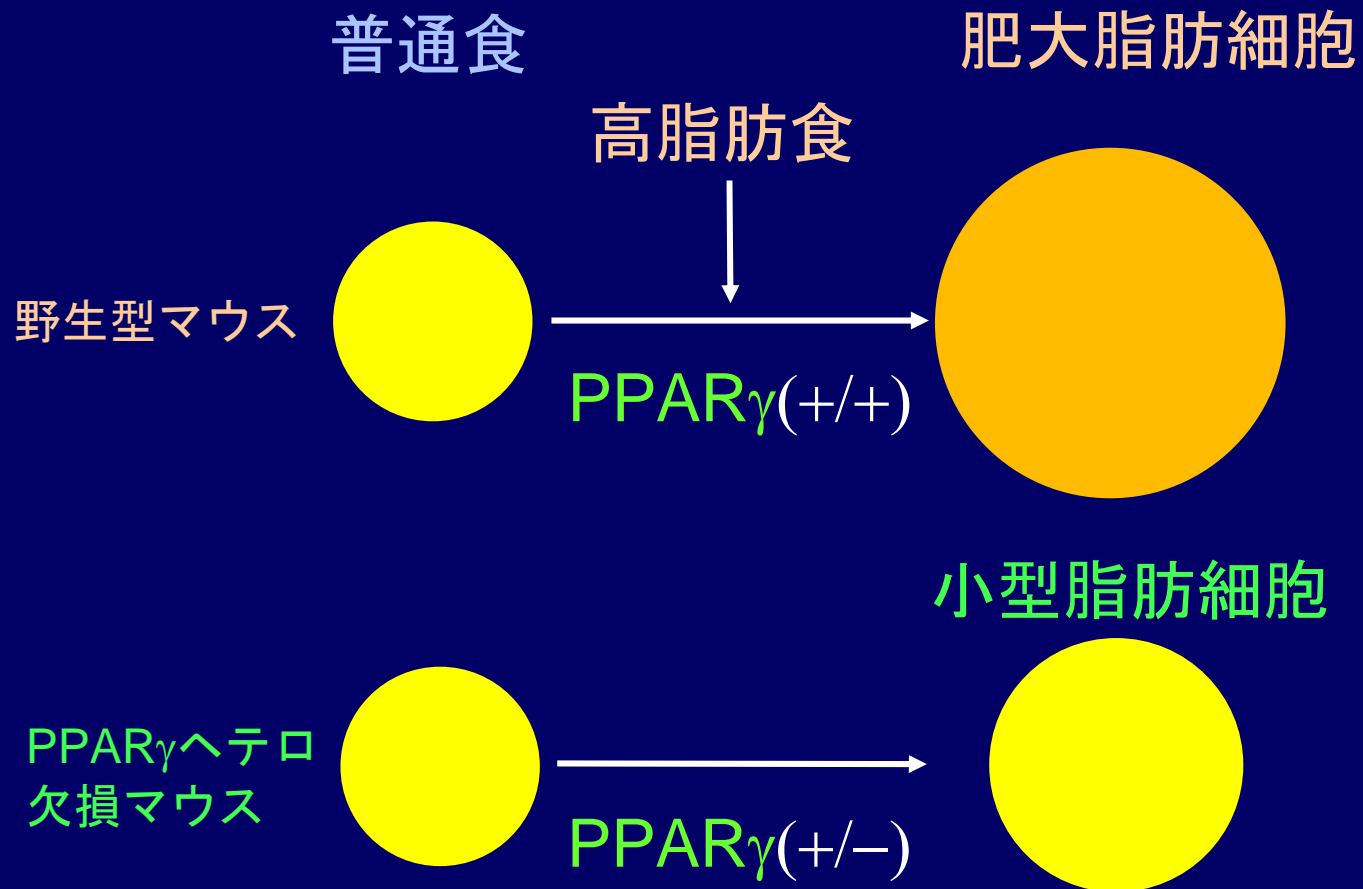
エネルギー摂取量そのもの
摂餌量



エネルギー消費量を反映
直腸温



PPAR γ は高脂肪食による脂肪細胞肥大化を惹起する



儉約遺伝子仮説

狩猟・採集社会

都市・工業・文明社会

飢餓
運動量多い

短期に環境激変

飽食・高脂肪食
運動不足

儉約遺伝子

エネルギー効率良好

より多く脂肪を備蓄

脂肪蓄積過多・肥満

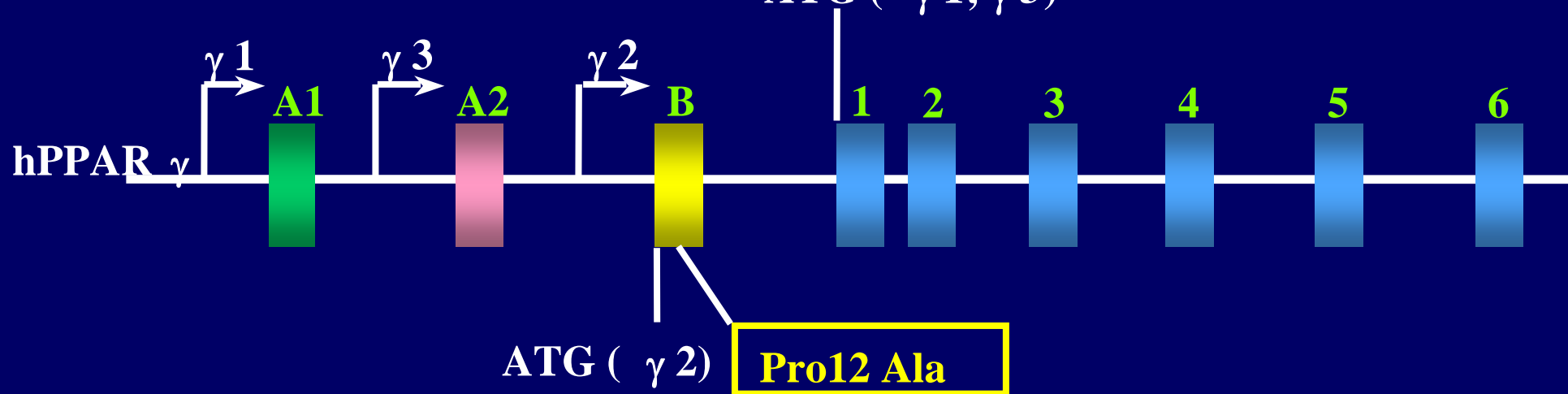
生存に有利

肥満に起因する健康障害



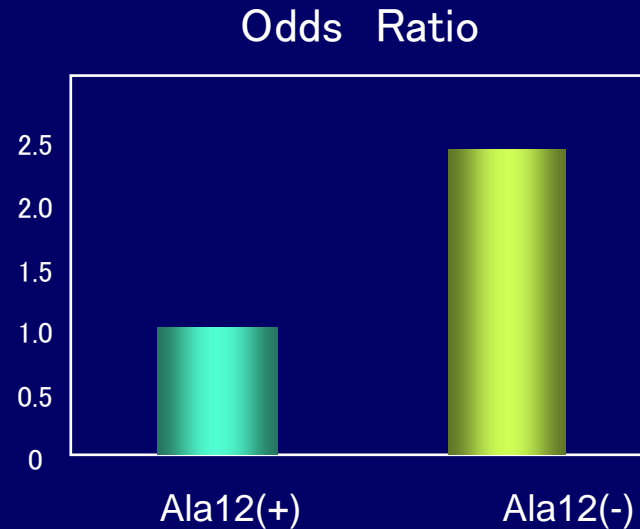
ヒトPPAR γ 遺伝子は儉約遺伝子として働いているのだろうか

—候補遺伝子のSNPによる検討—



PPAR γ Pro12Ala多型と2型糖尿病との関連

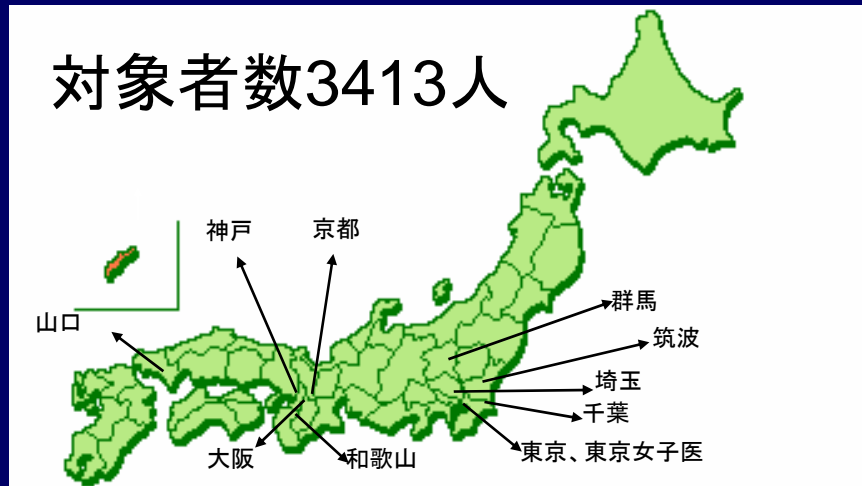
対象者	遺伝子型		アリル
	Pro/Pro	Pro/Ala+Ala/Ala	
2型糖尿病 (n=415)	400(96.4%)	15(3.6%)	0.018] **
糖代謝正常 (n=541)	496(91.7%)	45(8.3%)	



PPAR γ Pro12Ala多型Ala12アリル保持者は2型糖尿病のリスクが低下している。



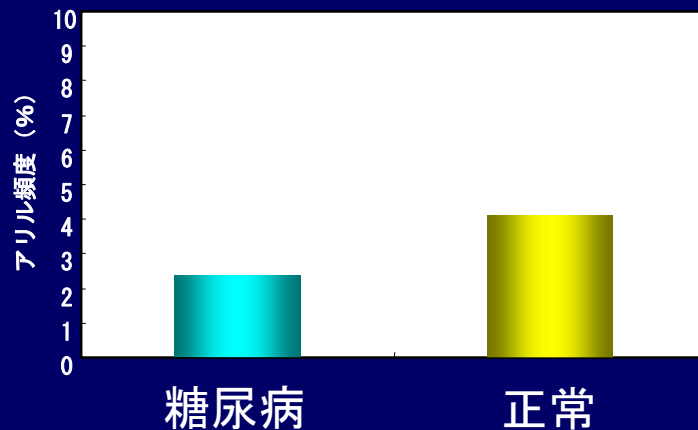
PPAR γ のAla12型は2型糖尿病になりにくくする —全国多施設共同研究の結果—



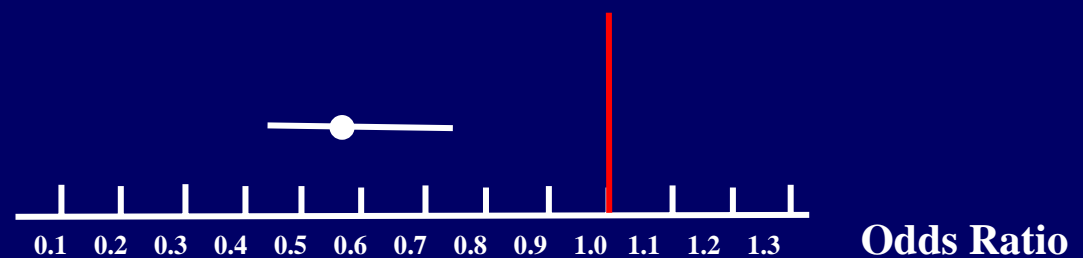
対象者	遺伝子型	
	Pro/Pro	Pro/Ala+Ala/Ala
2型糖尿病 (n=2201)	2097(95.3%)	104(4.7%)
糖代謝正常 (n=1212)	1114(91.9%)	98(8.1%)

**

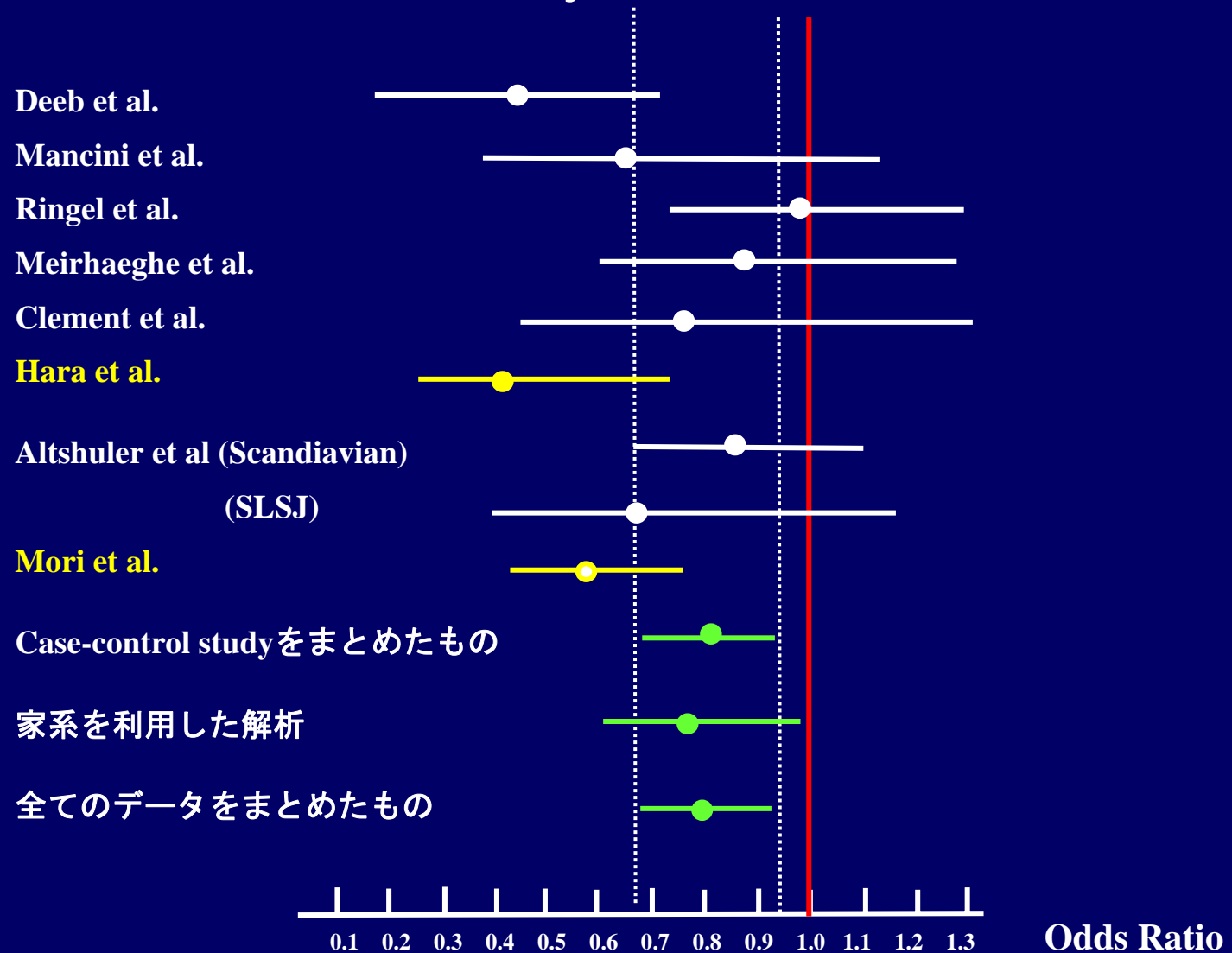
Ala12アリル頻度



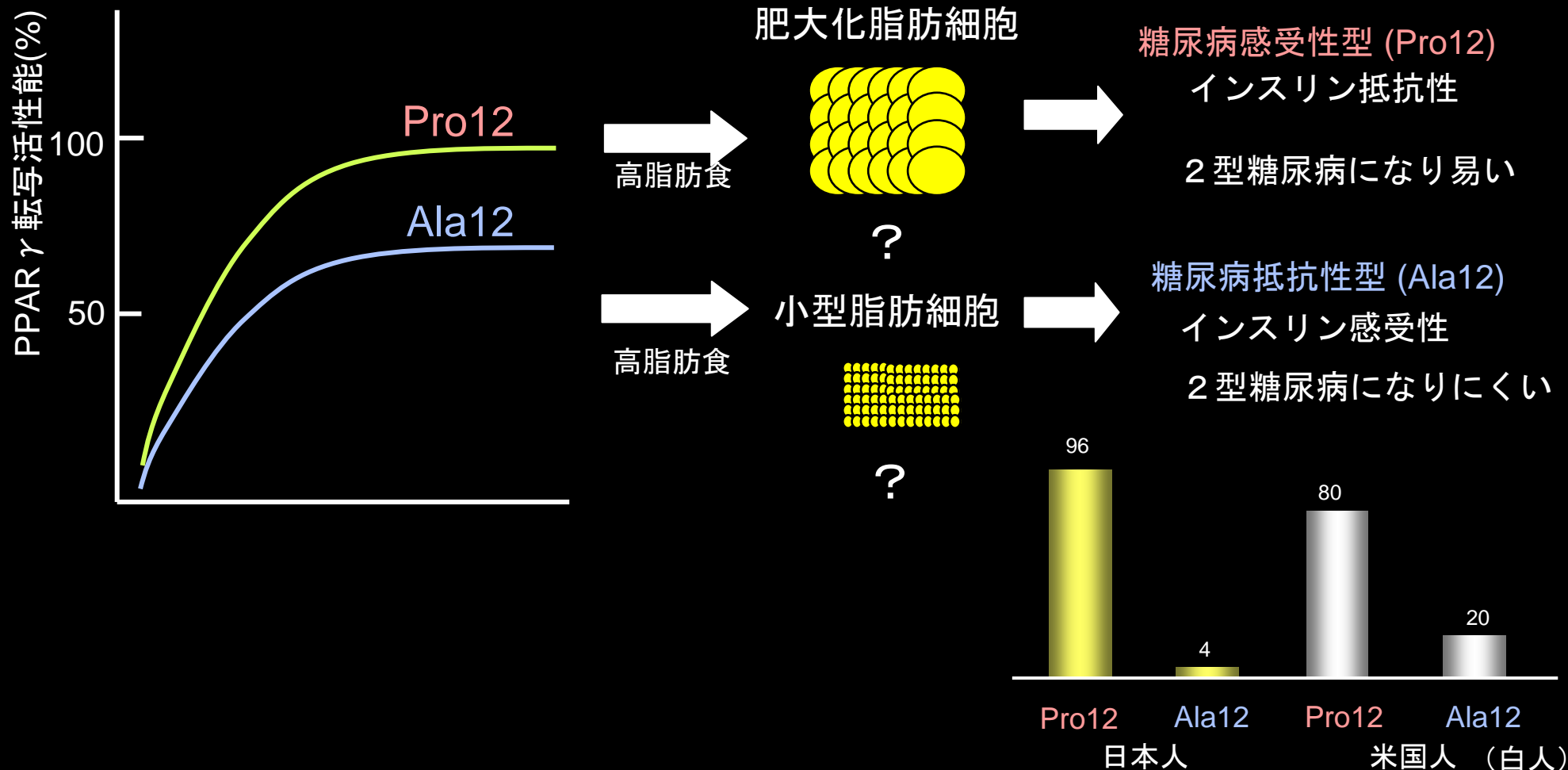
オッズ比



PPAR γ Pro12Ala多型は民族を超えた2型糖尿病遺伝子である -他民族・Meta-Analysisによる検証-



PPAR γ 2遺伝子はマウス・ヒト両者において脂肪細胞肥大化・インスリン抵抗性を媒介する鍵分子である

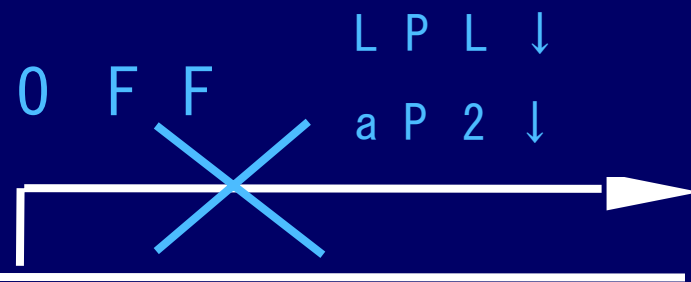
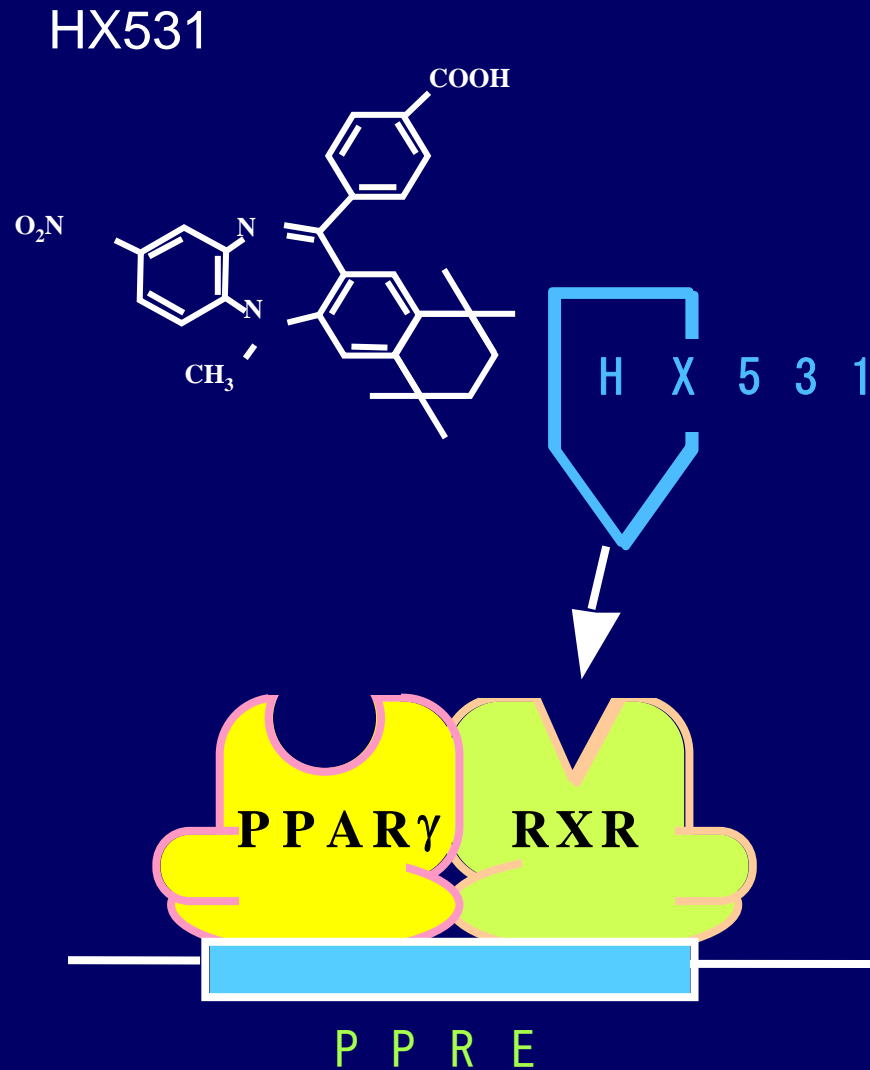
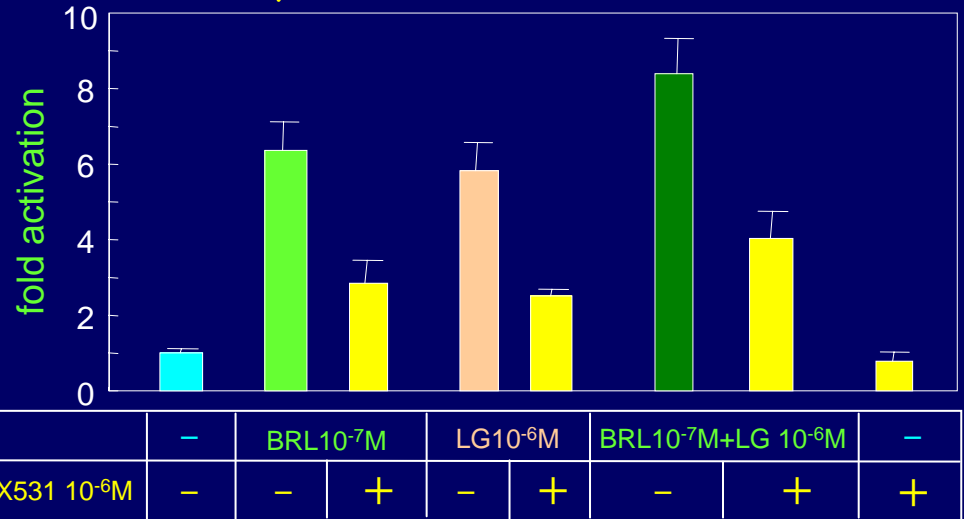


糖尿病になり易い遺伝子型であるPro12
アレルの頻度は欧米人に比して日本人で高い
University of Tokyo Clinical Bioinformatics



PPAR γ の阻害薬は糖尿病の治療薬として成り立つか？

PPAR γ 転写活性能

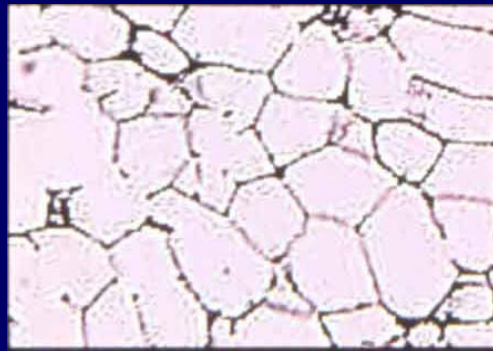


PPAR γ 阻害薬は脂肪細胞の肥大化と体重増加を抑制する

脂肪細胞サイズ

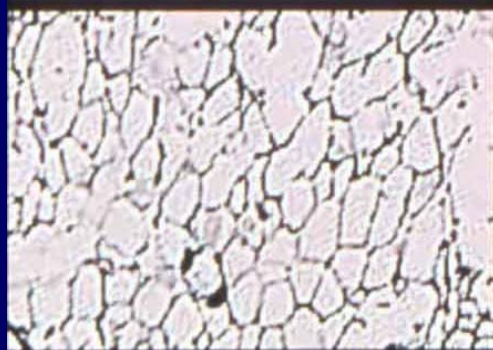
HX531

(-)

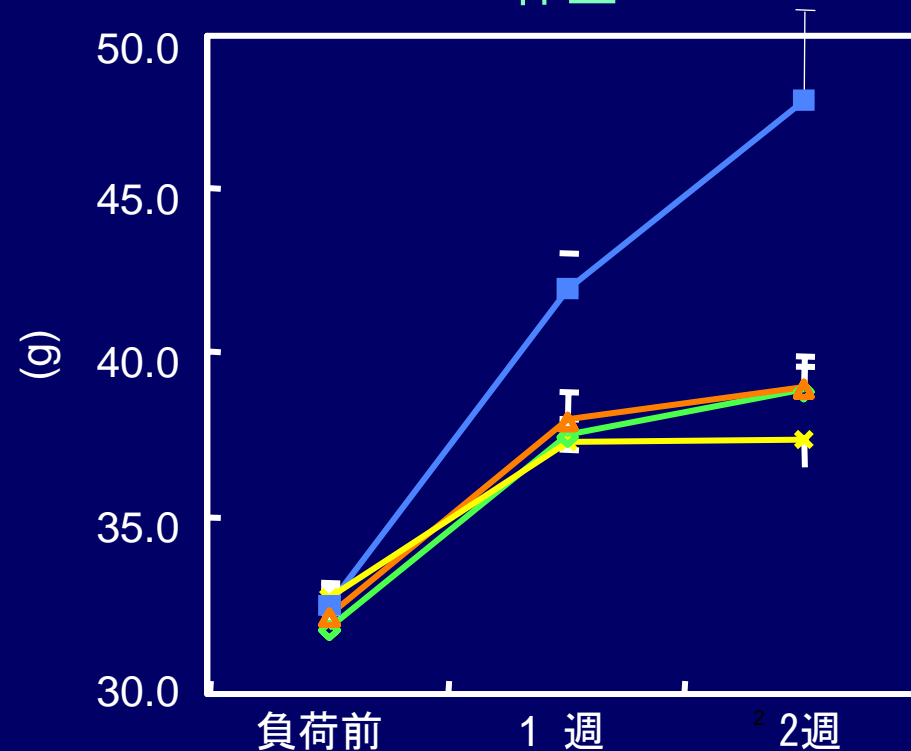


HX531

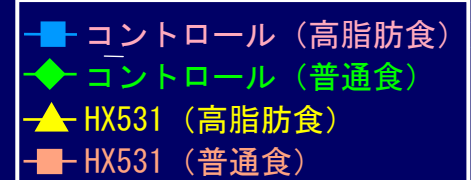
(+)



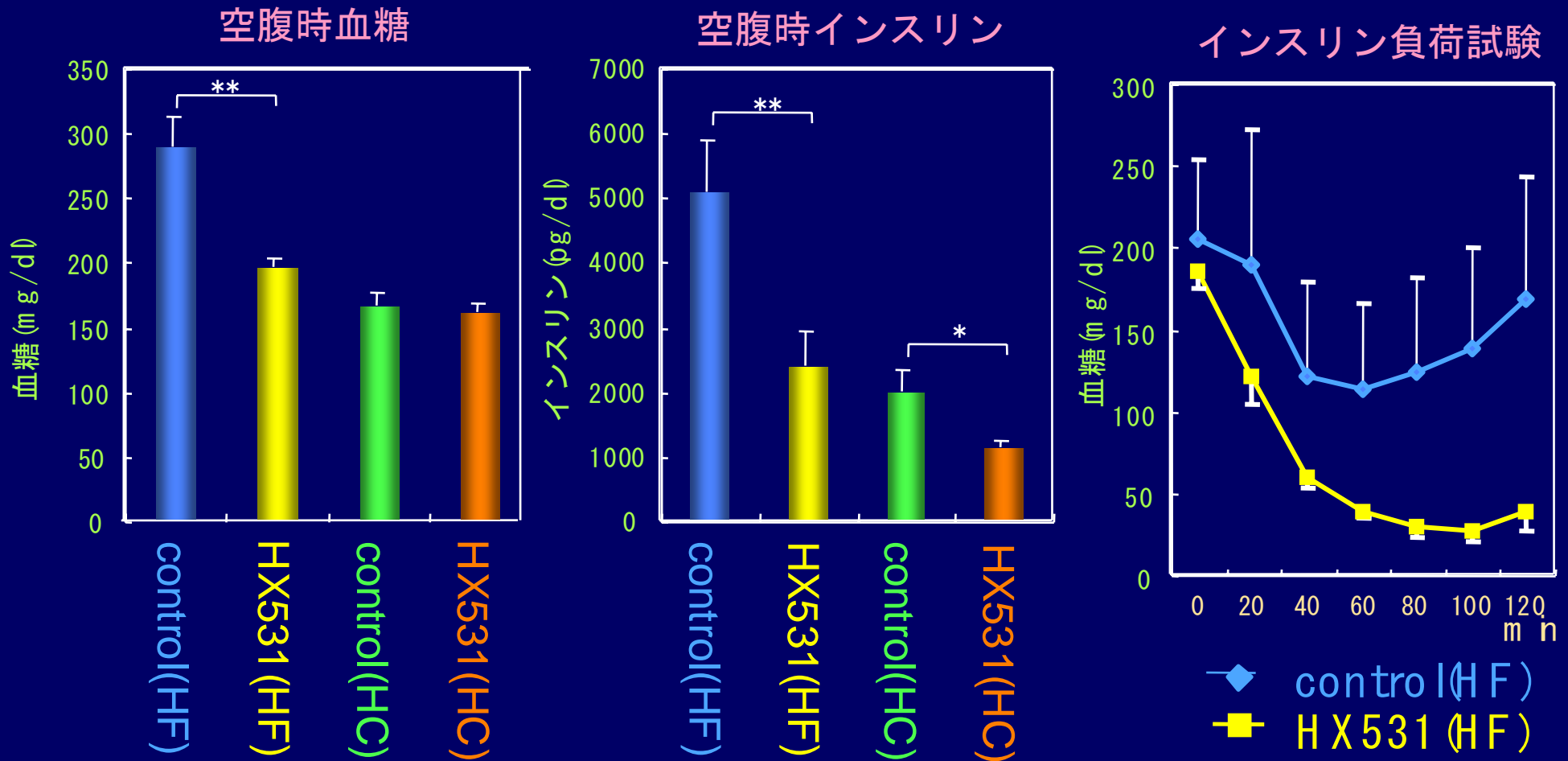
体重



PPAR γ 阻害薬は脂肪細胞肥大化・肥満を抑制した



PPAR γ 阻害薬はインスリン抵抗性・血糖値を改善する



PPAR γ 阻害薬は糖尿病モデル動物KKAyマウスにおいてインスリン抵抗性を改善し血糖値を低下させる



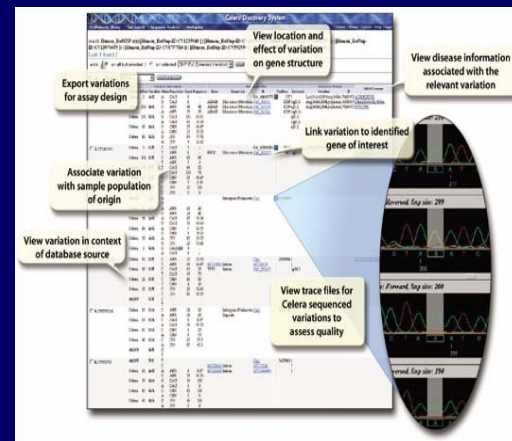
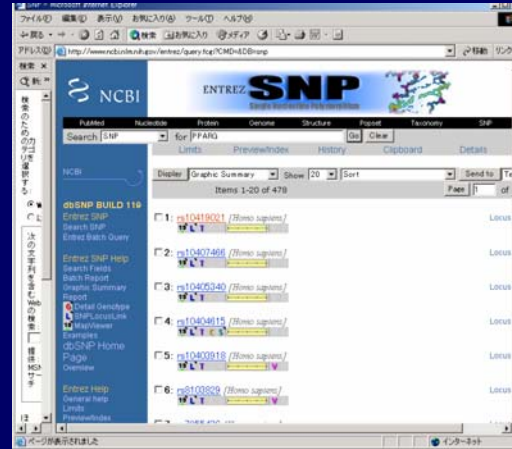
ヒトゲノム計画と糖尿病 感受性遺伝子の同定



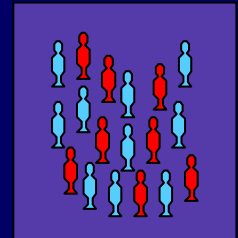
ヒトゲノムの解読と遺伝子多型データの蓄積

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
『nature』を省略させて
いただきます。

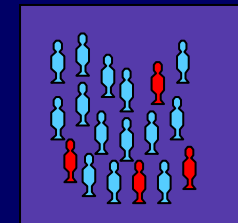
著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
『Science』を省略させて
いただきます。



糖尿病



対照者



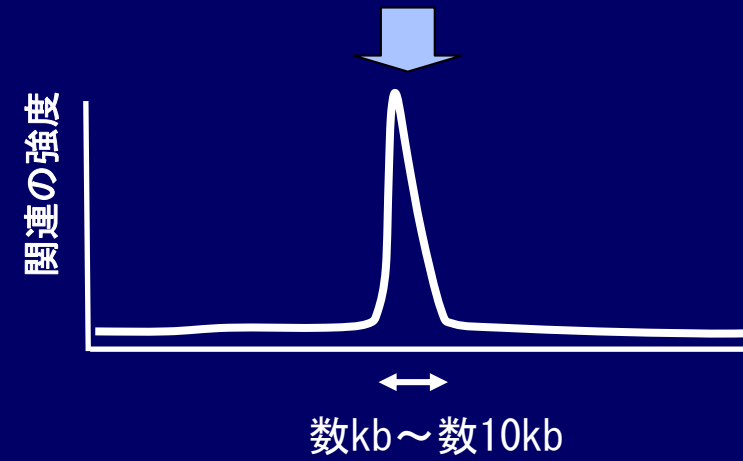
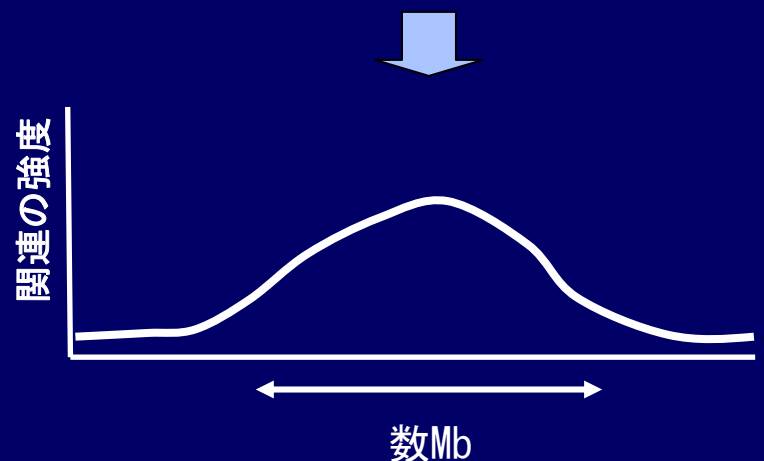
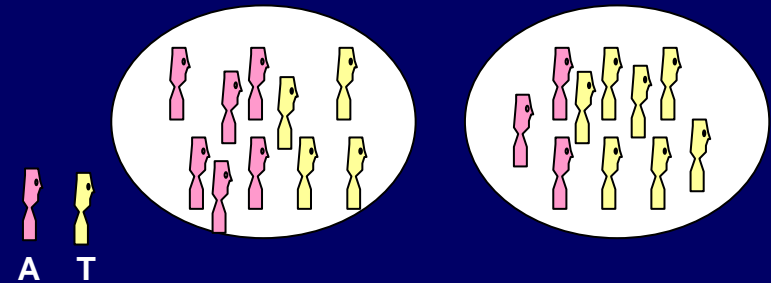
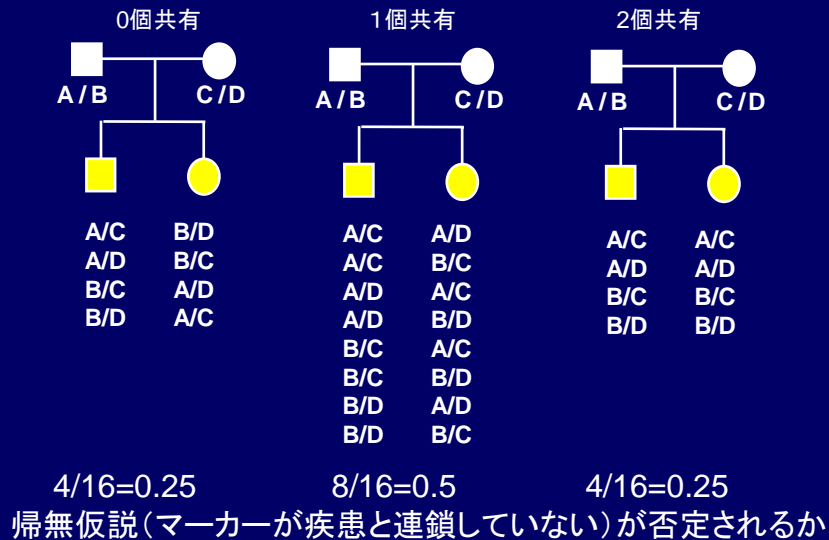
解析

ヒトゲノムドラフトシーケンス 遺伝子多型
データベース

多因子病の疾患感受性遺伝子(座)を同定する手法

罹患同胞対法

患者対照相関解析



- 集団の階層化の影響を受けない
- × 絞込みの範囲が数Mbと広い

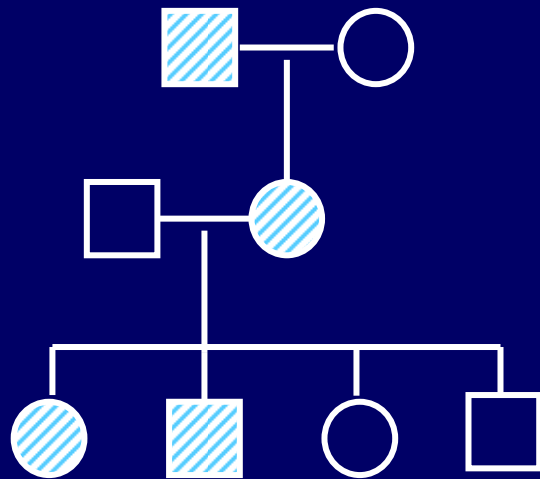
- 絞込みの範囲が数Mbと広い
- × 集団の階層化の影響を受ける



家系を利用した疾患感受性遺伝子の同定解析

連鎖解析

多世代の大家族

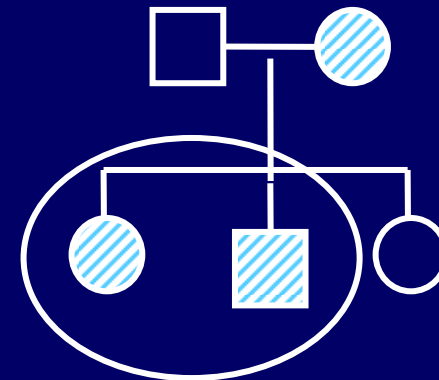


遺伝型式の明確な疾患

MODYなど

罹患同胞対解析

罹患同胞対



特定の遺伝型式によらない疾患

一般の2型糖尿病



マイクロサテライトマーカー

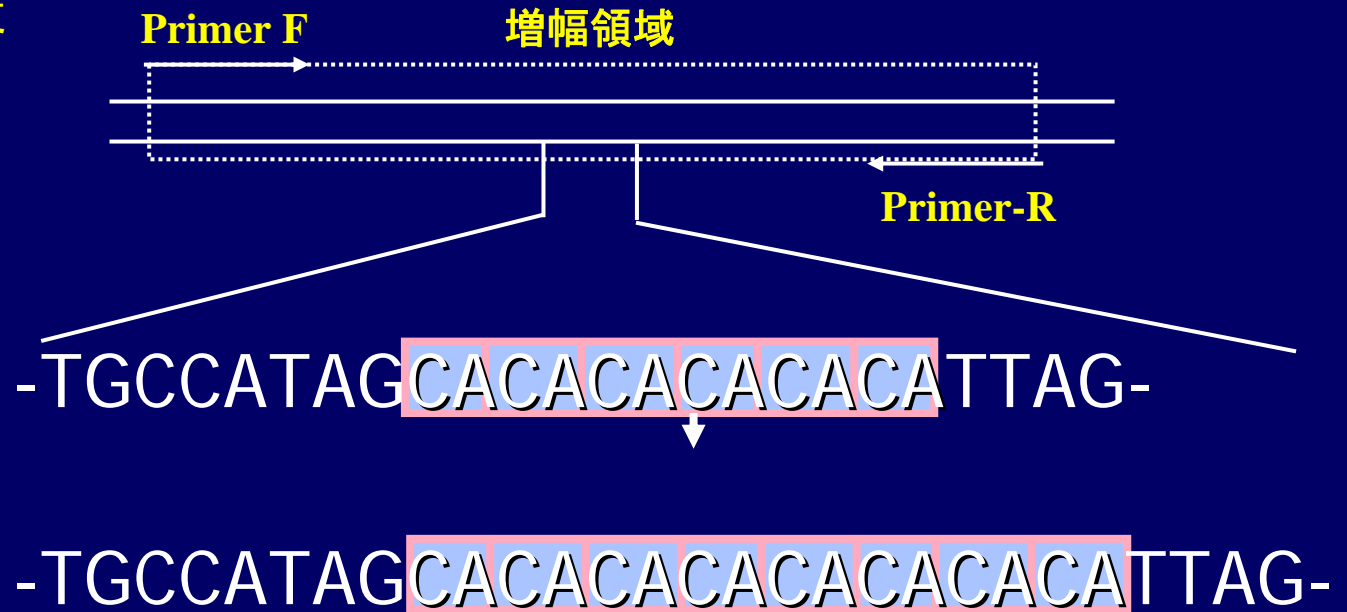
- ①縦列繰り返しDNAの配列の一種、1~4塩基の繰り返し単位数の多型
- ②PCRで増幅し、フラグメントサイズにより反復数を特定可能

D3S1262

Primer F: CGGCCCTAGGATATTTTCAA
Primer-R: CCAGTTTTTATGGACGGGGT



アレル番号	サイズ	アレル頻度
1	112	0.24
2	114	0.01
3	116	0.29
4	118	0.07
5	120	0.09
6	122	0.18
7	124	0.07
8	126	0.01



(GDB databaseより)



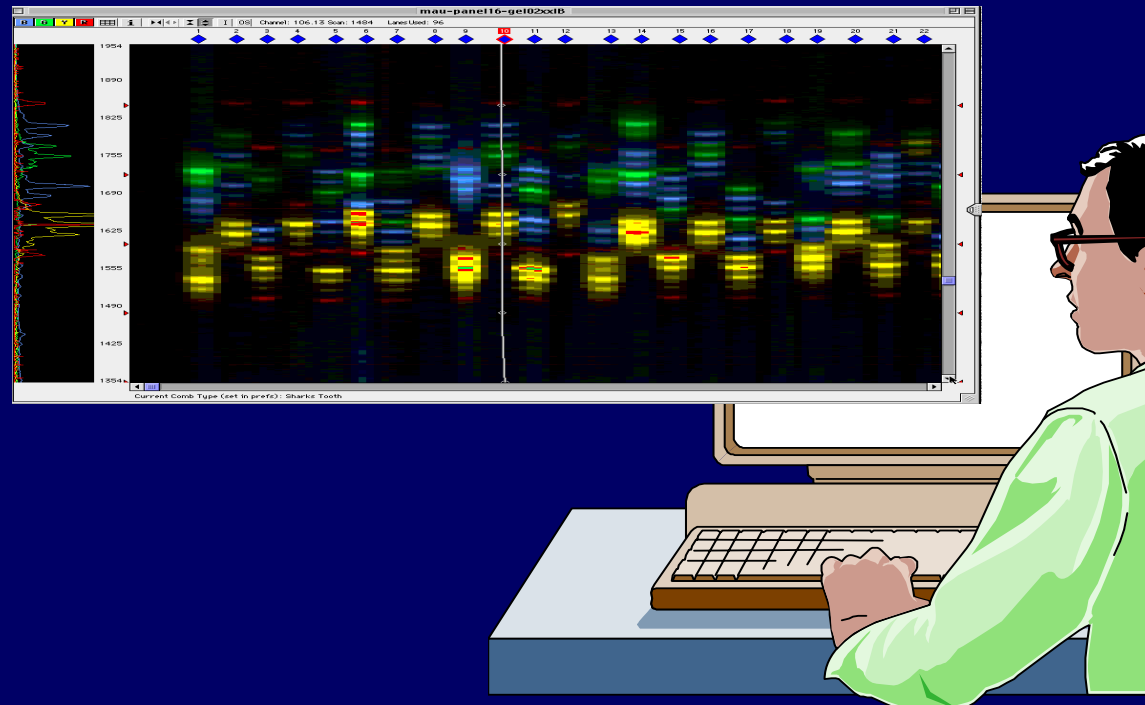
マイクロサテライトマーカのタイピング

マイクロサテライトマーカのセット

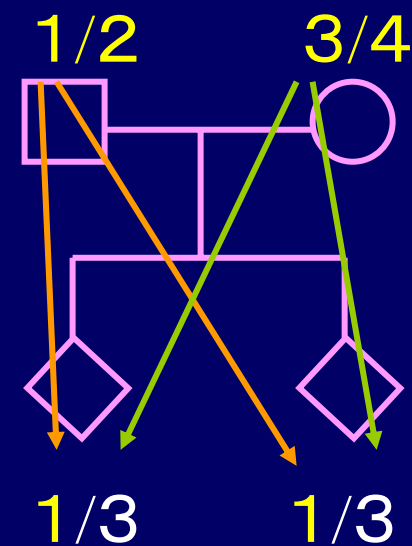
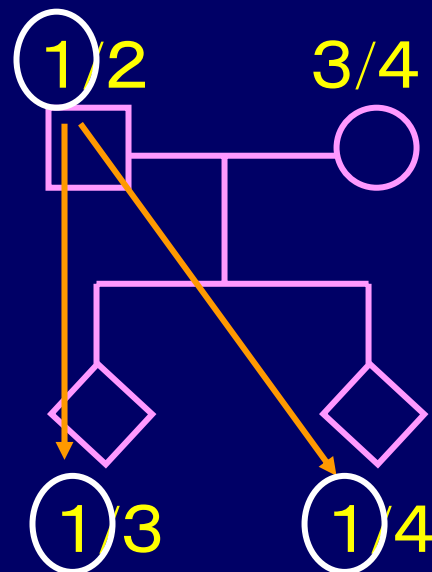
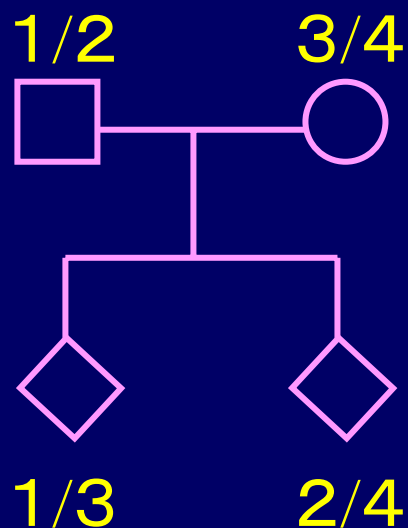
ABI linkage mapping set (2塩基繰り返しマーカ)

Marshfield set (3-4塩基繰り返しマーカ)

シーケンサーによる半自動タイピング



罹患同胞対法の原理



同祖的アレル数

0

1

2

確率

25%

50%

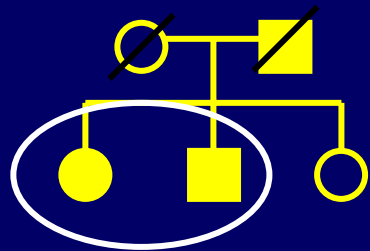
25%

疾患感受性遺伝子領域では同祖的アレル数2の確率が高くなる



日本人2型糖尿病の全ゲノムマッピング

159 家系

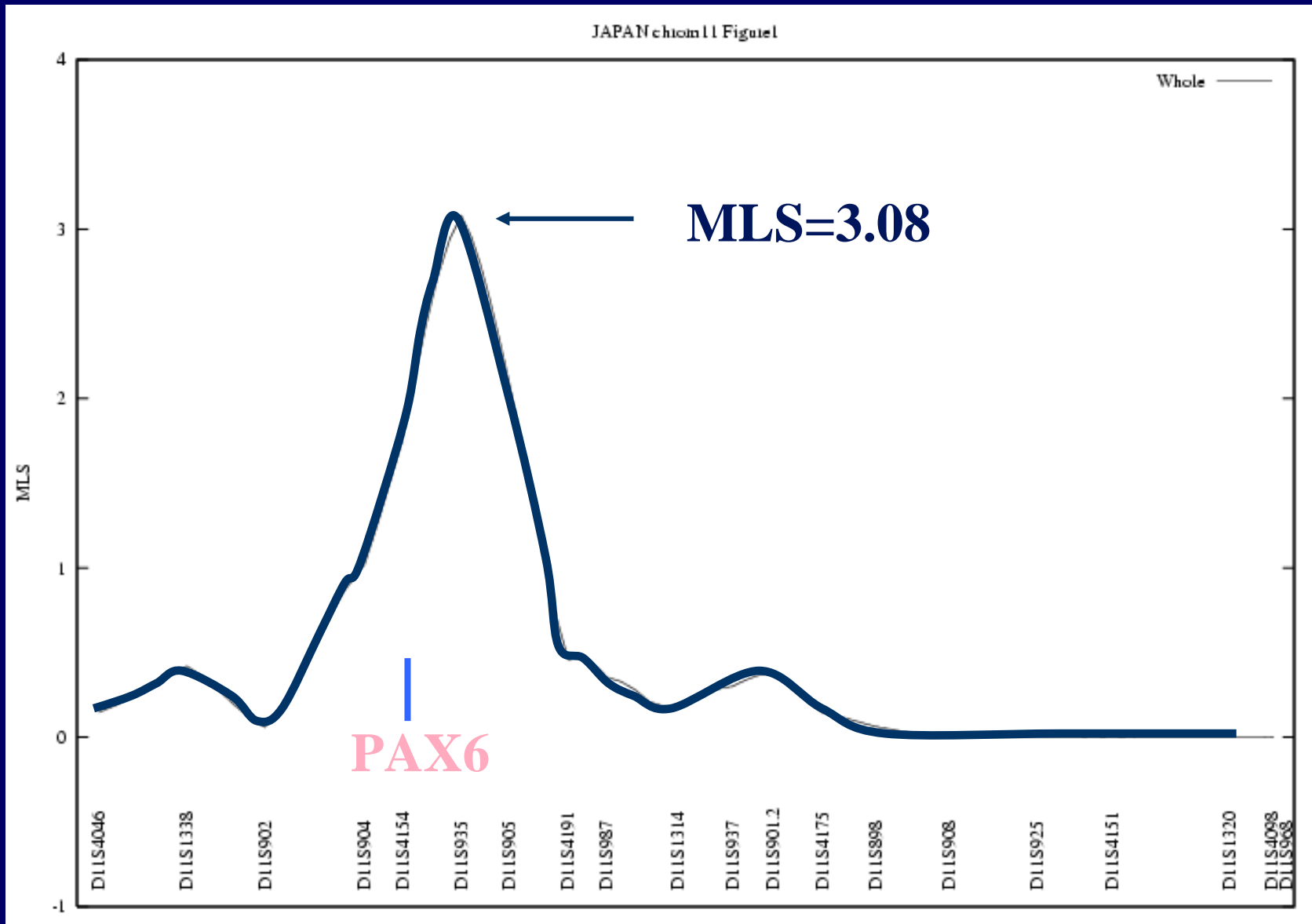


	男性	女性
症例数	202	157
診断時年齢	45.9 ± 9.7	48.3 ± 11.1
既往最大 BMI (kg/m ²)	26.4 ± 3.0	27.4 ± 3.8

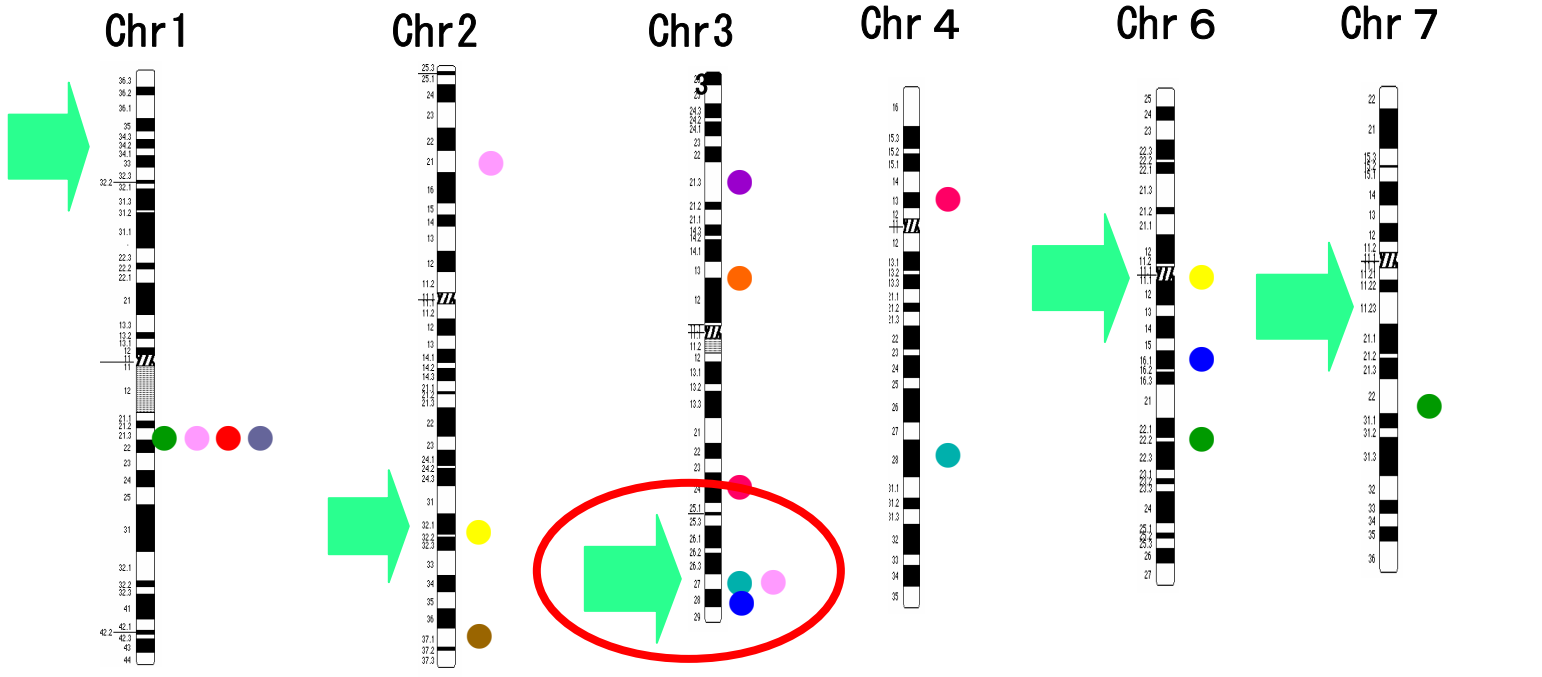
サブセット	罹患同胞対数	クライテリア
全症例	224	2型糖尿病
早期発症	43	2型糖尿病 + 診断時年齢 < 45 歳
非高度肥満	141	2型糖尿病 + 最大既往BMI < 30 kg/m ²



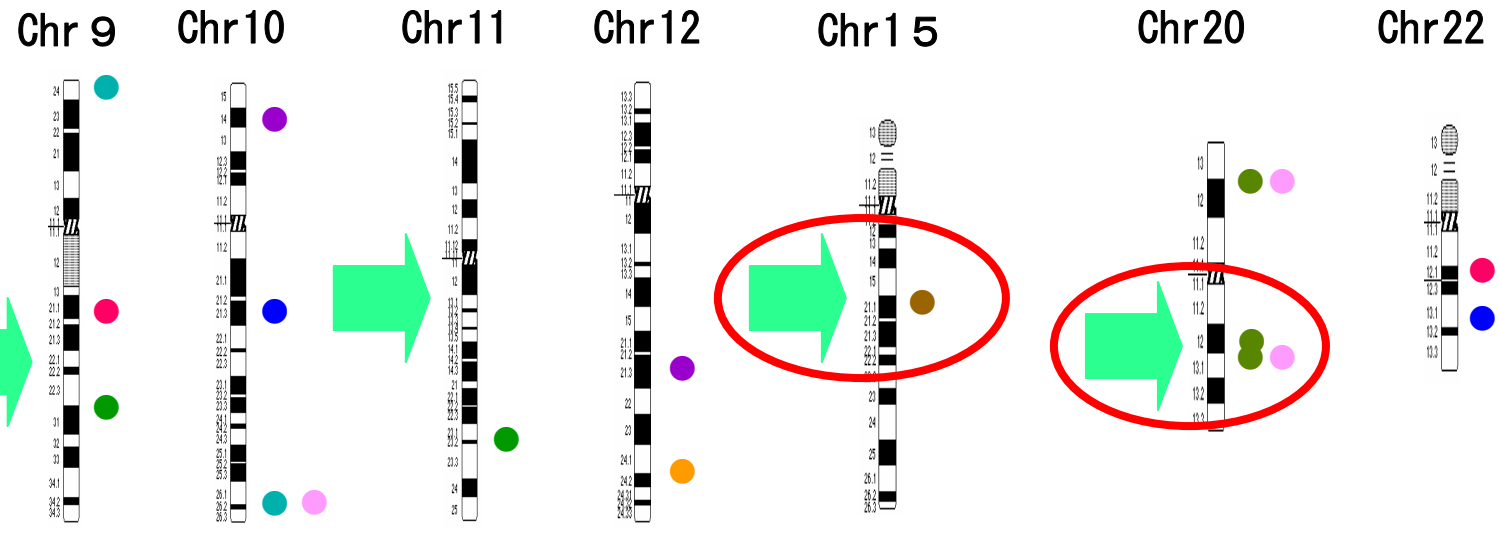
第11番染色体 11p13-p12



2型糖尿病感受性遺伝子座の全ゲノムマッピング



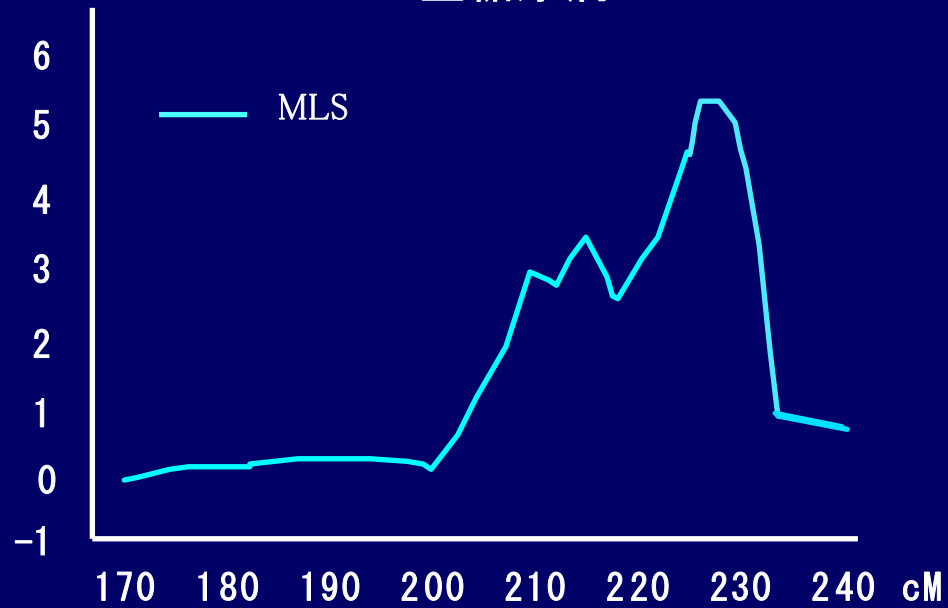
- ➡ Mori et al. (Diabetes 51:1247, 2002)
- Hanis et al.
 - Mahtani et al.
 - Hanson et al.
 - Pratley et al.
 - Cox et al.
 - Elbein et al.
 - Ghosh et al.
 - Duggirala et al.
 - Hegele et al.
 - Ehm et al.
 - Mc Carthy et al.
 - Vionnet et al.
 - Parker et al.
 - Iwasaki et al. (Diabetes 52:209, 2003)



○: 欧米の報告と重なる領域

アディポネクチン遺伝子の存在する染色体3q27領域は 2型糖尿病・シンドロームXと連鎖している

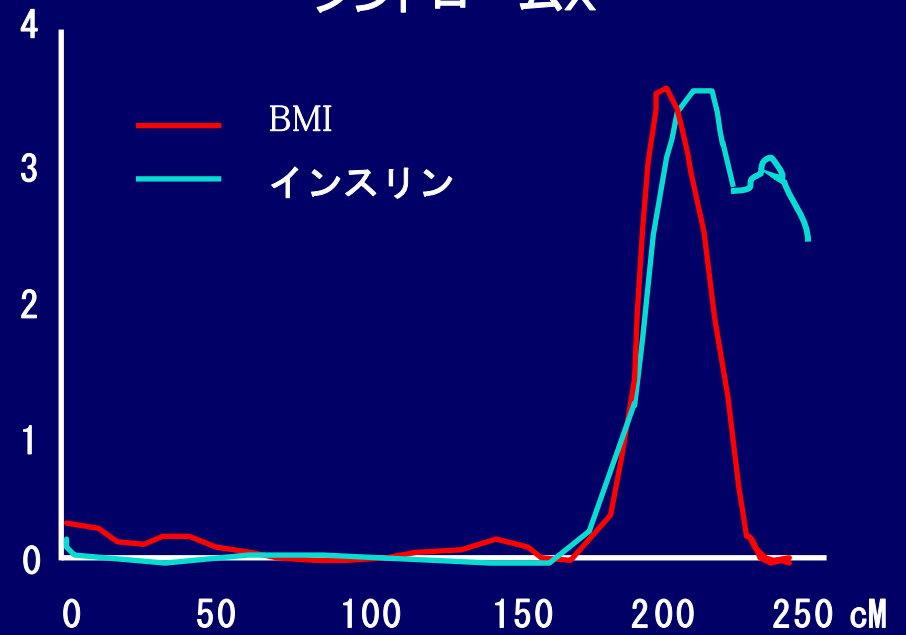
フランス白人における検討
-2型糖尿病-



アディポネクチン

(*Am J Hum Genet* 67:1470, 2000)

アメリカ白人における検討
-シンドロームX-

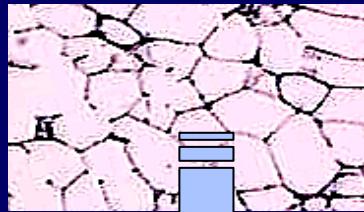


アディポネクチン

(*PNAS* 97:14478, 2000)



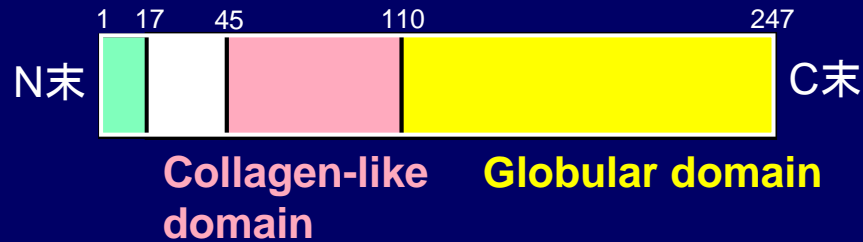
脂肪細胞から分泌される蛋白 アディポネクチン



脂肪細胞

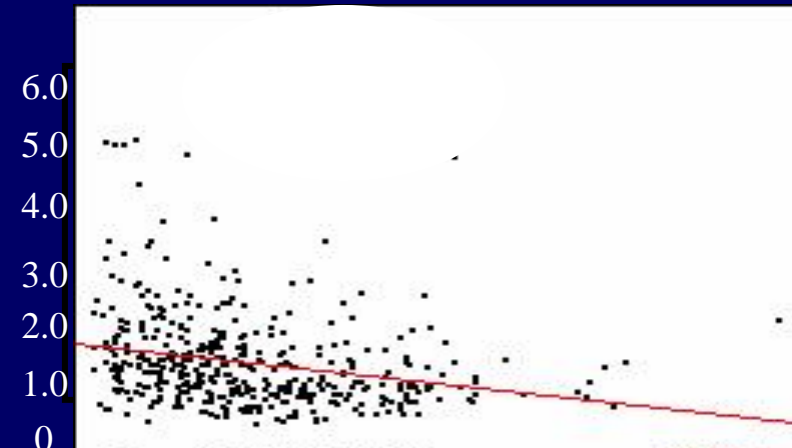


アディポネクチン



1. アディポネクチン（別名 AdipoQ, Acrp30, GBP28）は**脂肪組織特異的**に豊富に発現している分泌蛋白である。
2. **インスリン抵抗性**（インスリンが効きにくいという糖尿病の主要な病態）状態では血中レベルが**低下**している

インスリン抵抗性指標

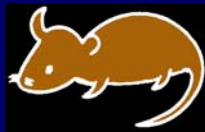


アディポネクチン(μg/ml)



脂肪組織由来インスリン感受性ホルモンを系統的・網羅的に探索する戦略

PPAR γ ヘテロ欠損マウス



(Molecular Cell 4: 597, 1999)

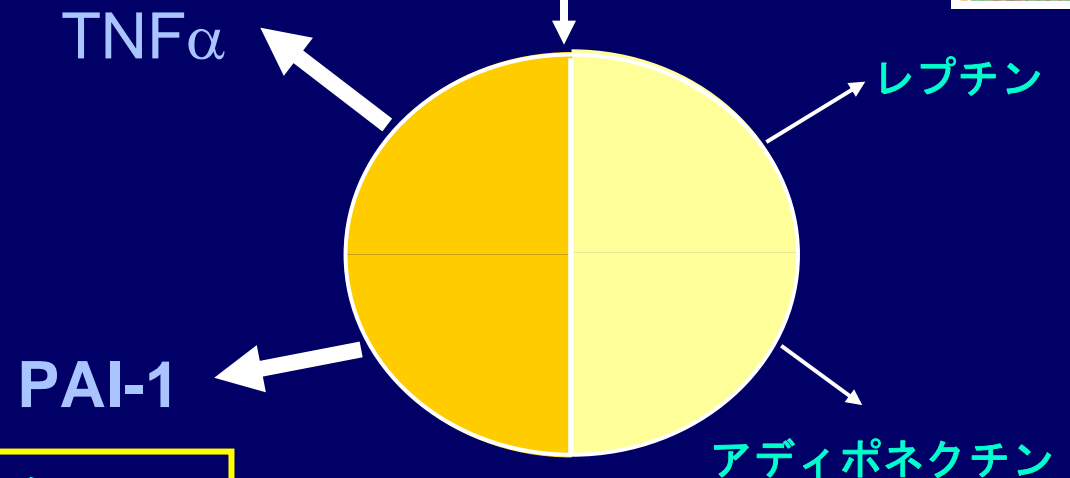
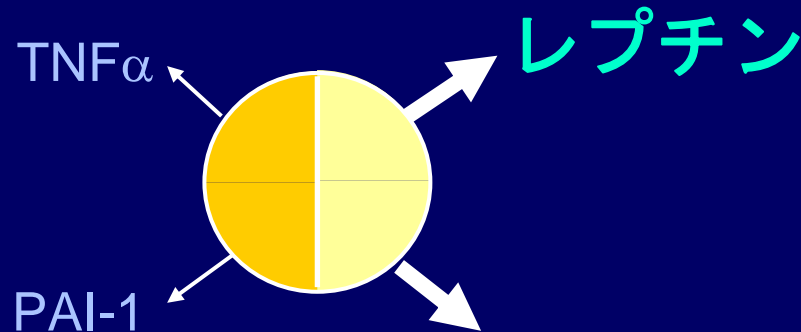
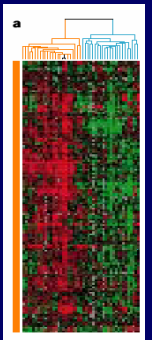
野生型マウス



インスリン感受性 \uparrow 肥満 \downarrow

インスリン感受性 \downarrow 肥満 \uparrow

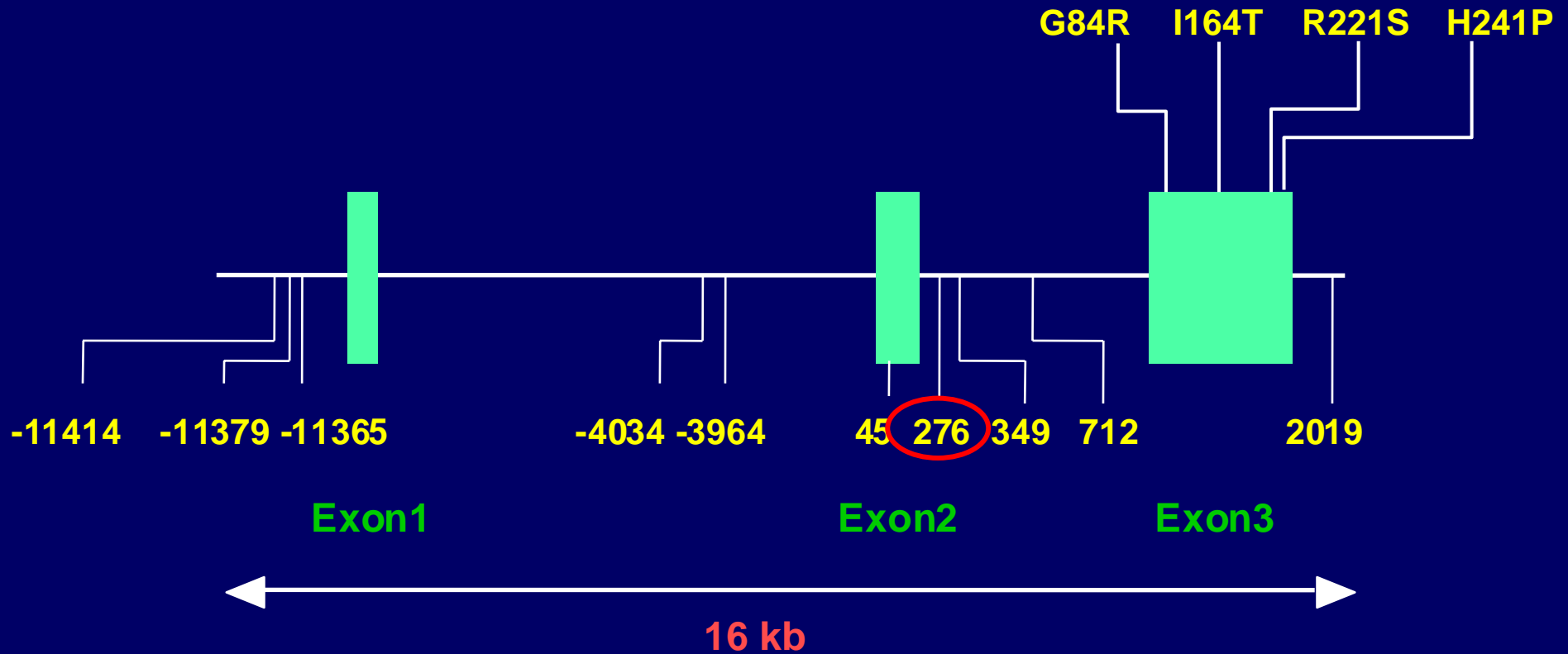
白色脂肪組織のDNAチップによる発現解析 (Affymetrix)



(J.Clin.Invest.108: 1001, 2001)



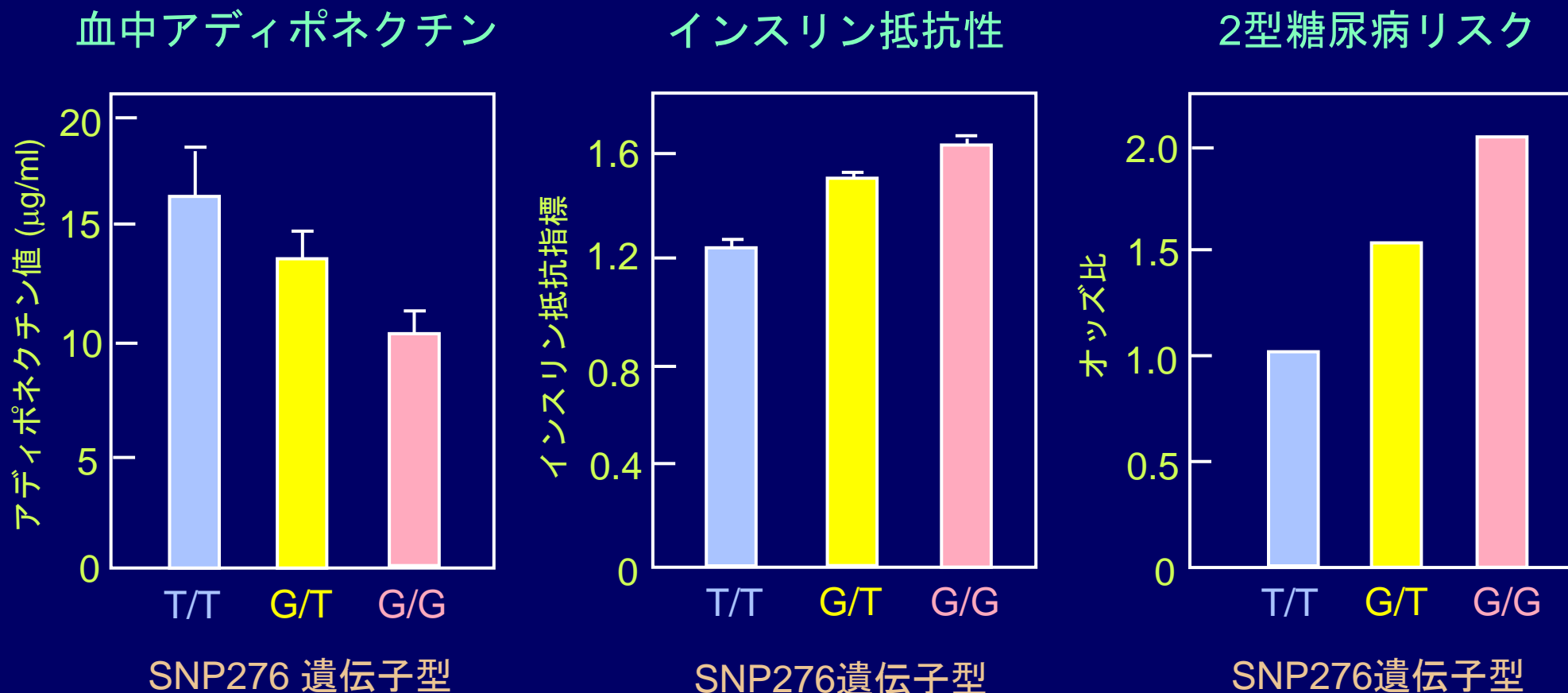
ヒトアディポネクチン遺伝子の構造と1塩基多型 (SNP)



(Hara K. et al. Diabetes 51: 536, 2002)



アディポネクチン遺伝子SNP276の血中アディポネクチン値、 インスリン抵抗性、2型糖尿病リスクに与える影響

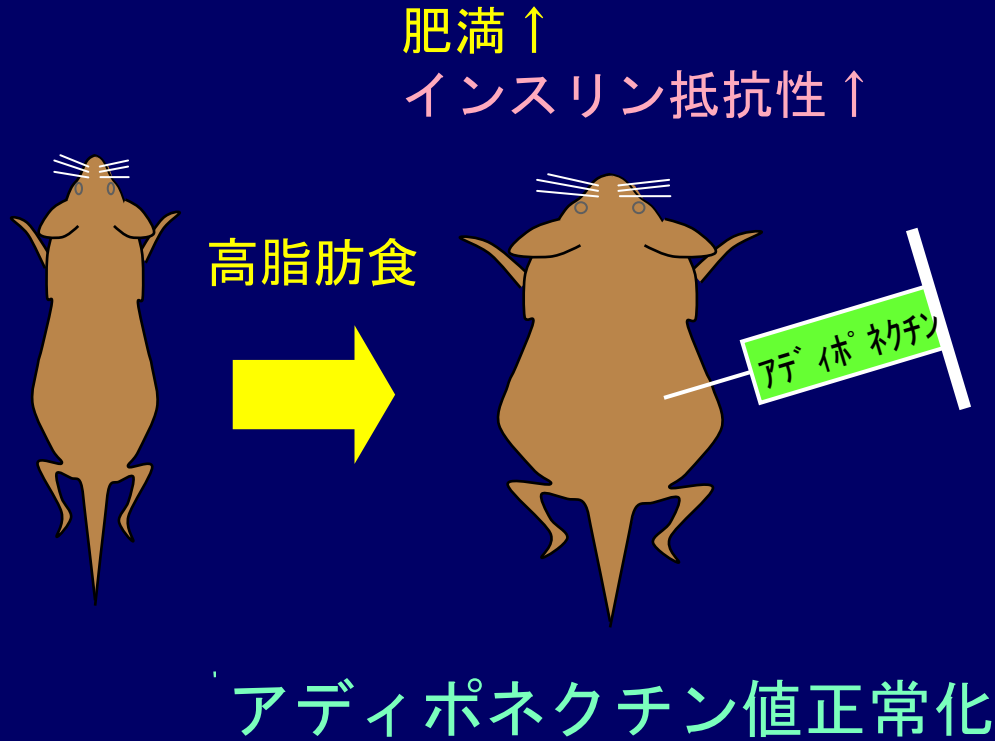


アディポネクチン遺伝子多型は日本人2型糖尿病の遺伝素因の約15%を説明しうる

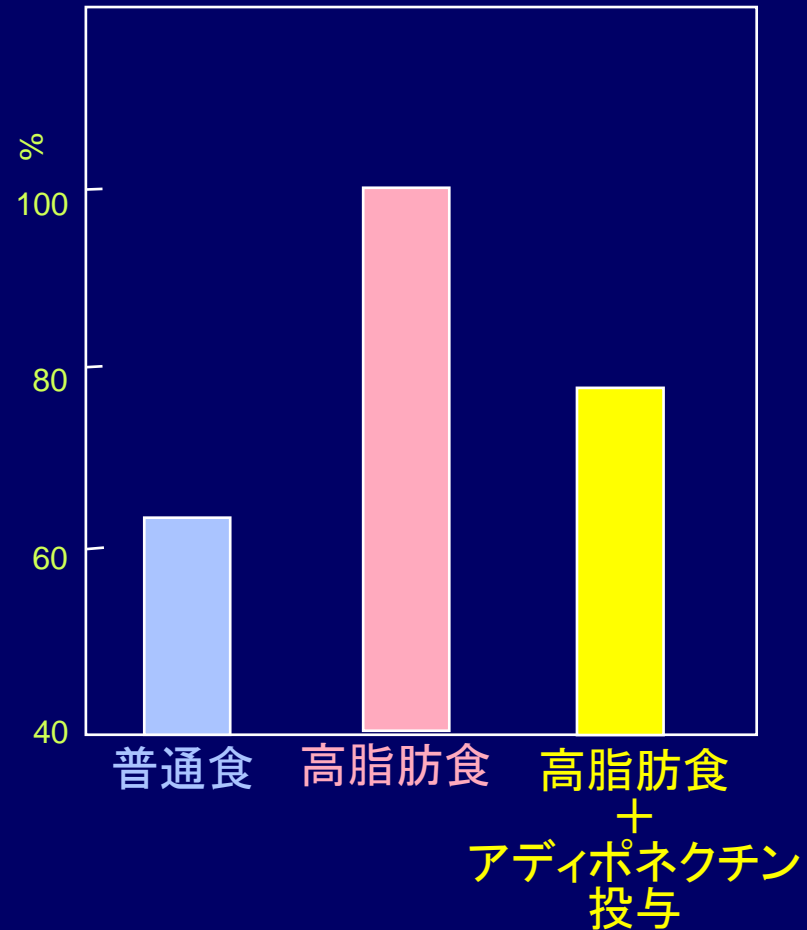
(Hara K. et al. Diabetes 51: 536, 2002)



アディポネクチンはインスリン感受性ホルモンである



インスリン抵抗性指数



(Nature Medicine 7:941-946, 2001より)

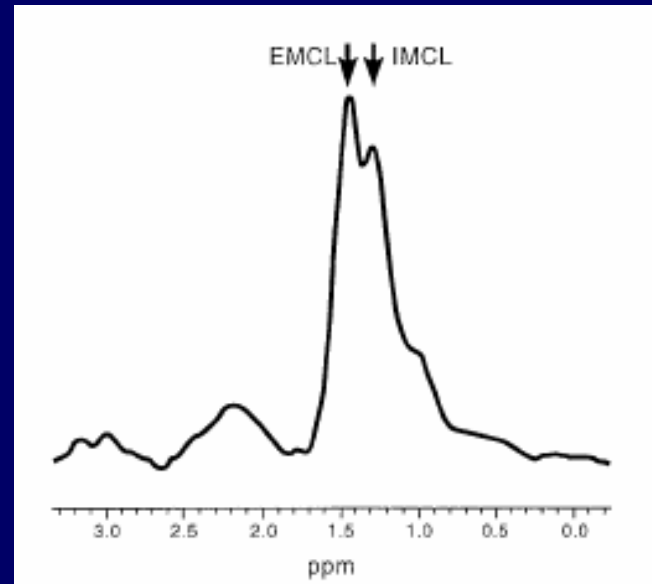


筋肉に中性脂肪が蓄積すると インスリン抵抗性を引き起こす

筋肉のNMR

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
『筋肉のNMR』を省略させて
いただきます。

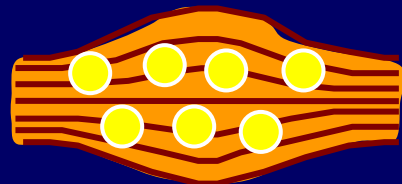
(MRM 29:158-167, 1993より)



(Diabetologia 42:113-116, 1999より)

筋肉を採取しな
いで筋肉に蓄積
した脂肪量を測定

筋肉

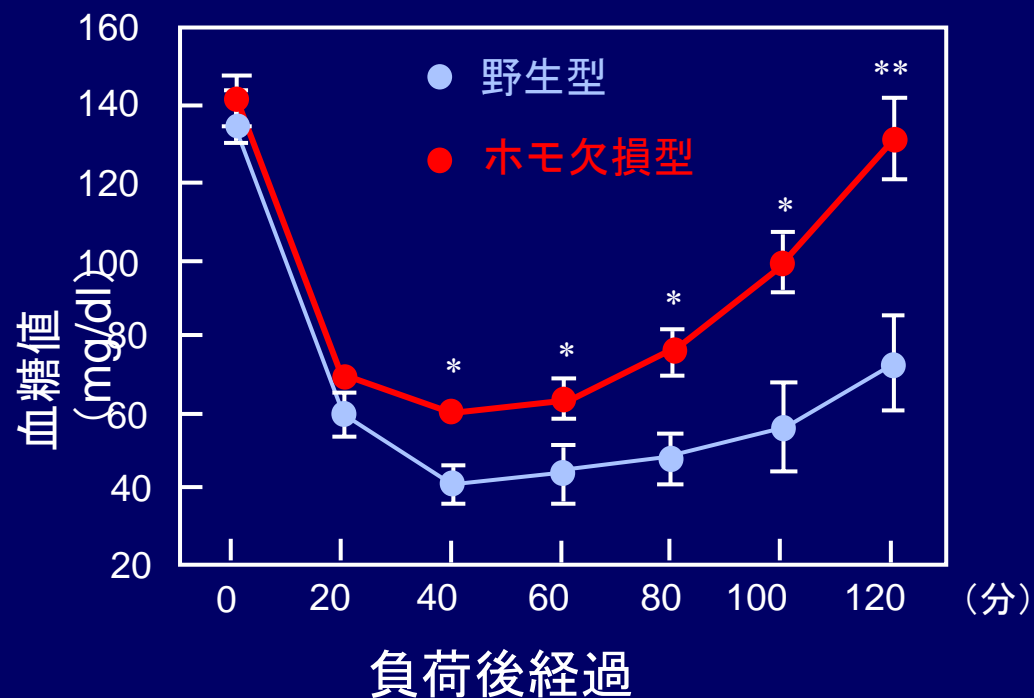


インスリン抵抗性

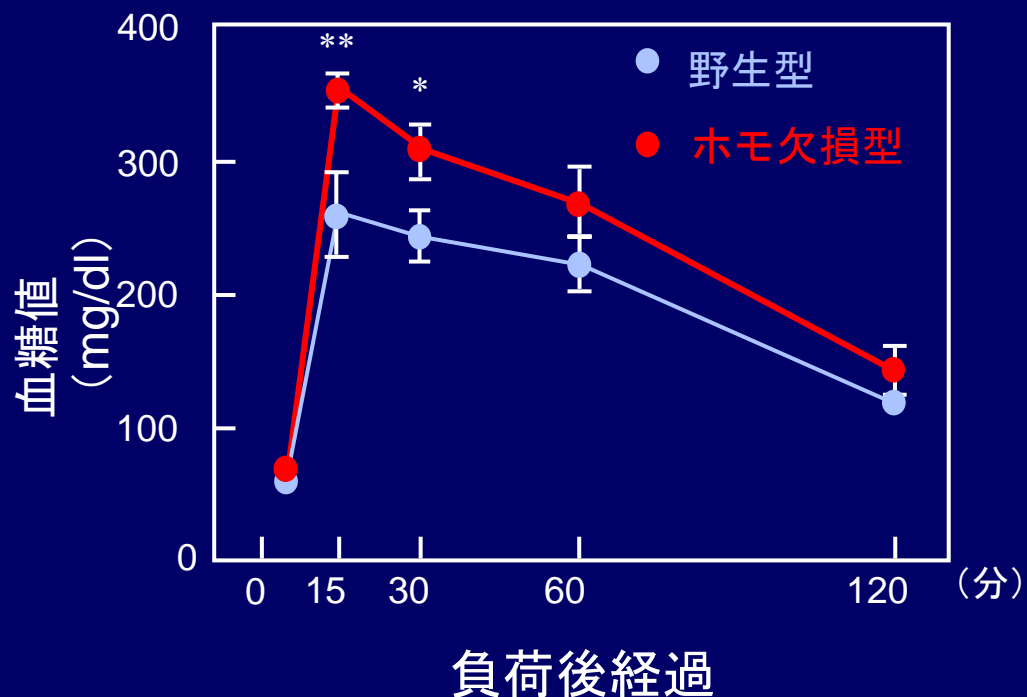


アディポネクチンを欠損したマウスはインスリン抵抗性・高血糖を呈した

インスリン負荷試験



ブドウ糖負荷試験



アディポネクチンはインスリン感受性を亢進させるホルモンである



アディポネクチンはインスリン感受性亢進作用に加えて 動脈硬化を直接抑制する作用がある

アディポネクチン欠損マウスのカフ傷害モデル

大腿動脈

野生型

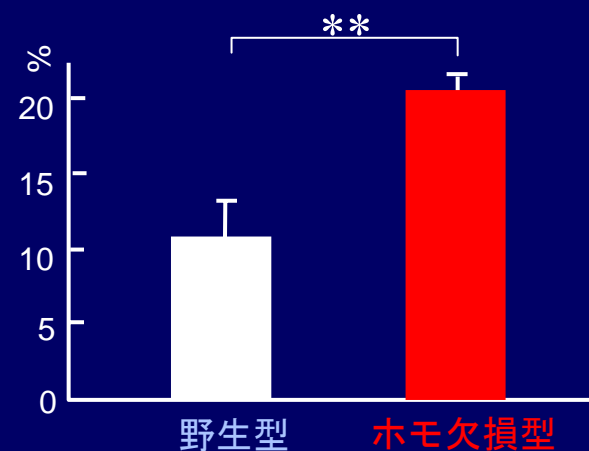
ホモ欠損型

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
『野生型』の図を省略
させていただきます。

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
『ホモ欠損型』の図を省略
させていただきます。

(Kubota N. J. Biol. Chem. 277:25863-6, 2002)

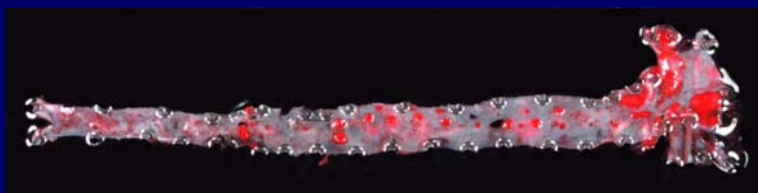
内膜中膜比



アディポネクチン過剰発現マウスとapoE欠損マウスの掛け合わせ

大動脈

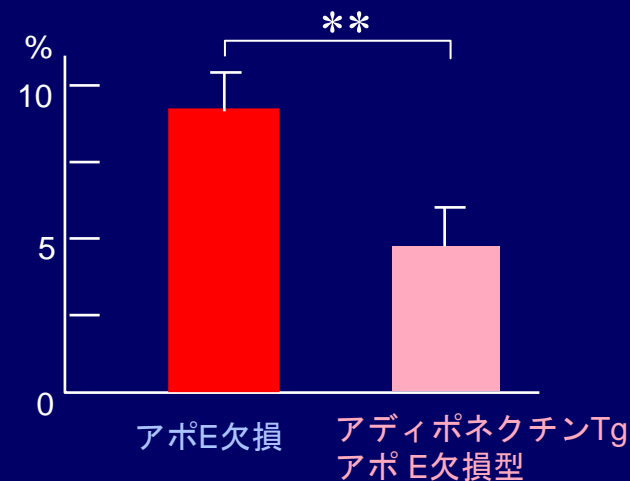
apoE欠損マウス



アディポネクチンTg×アポE欠損マウス



動脈硬化面積



アディポネクチンの遺伝的・後天的欠乏は日本人における生活習慣病の主要な原因である

遺伝素因

アディポネクチン遺伝子多型

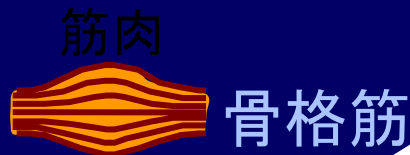
日本人の約半数が
アディポネクチン低値の素因を保持

環境因子

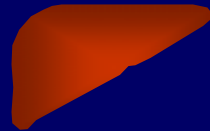
肥満を来たす環境因子
(高脂肪食、運動不足など)

戦後の急速な
生活習慣の欧米化

アディポネクチンの欠乏



肝臓



血管

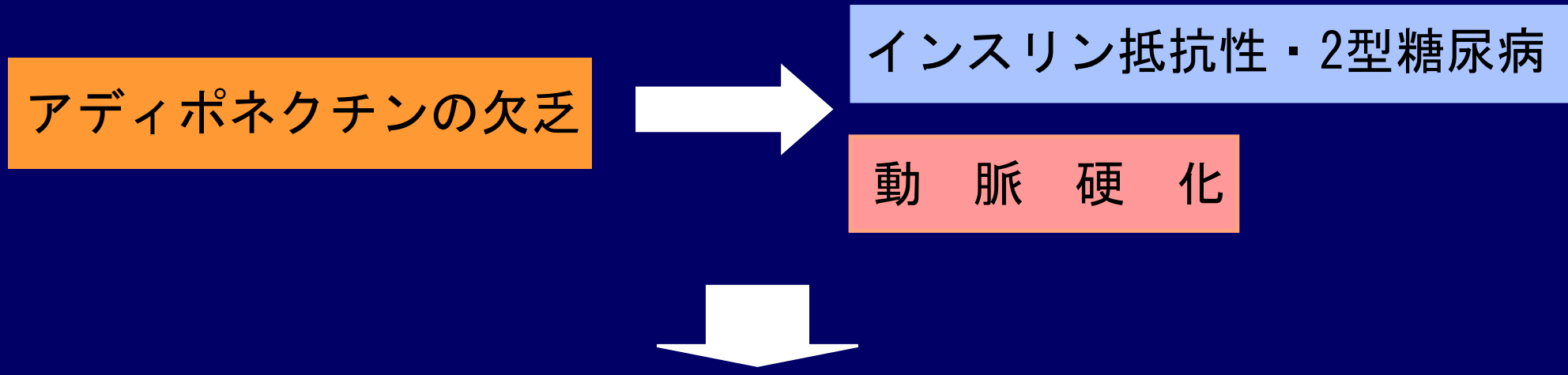


インスリン抵抗性・2型糖尿病

動脈硬化

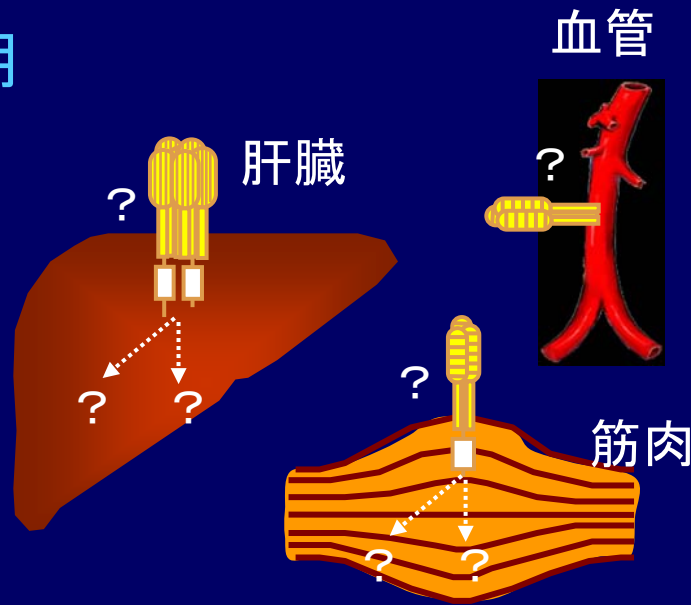


遺伝素因と肥満は脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌を低下させる

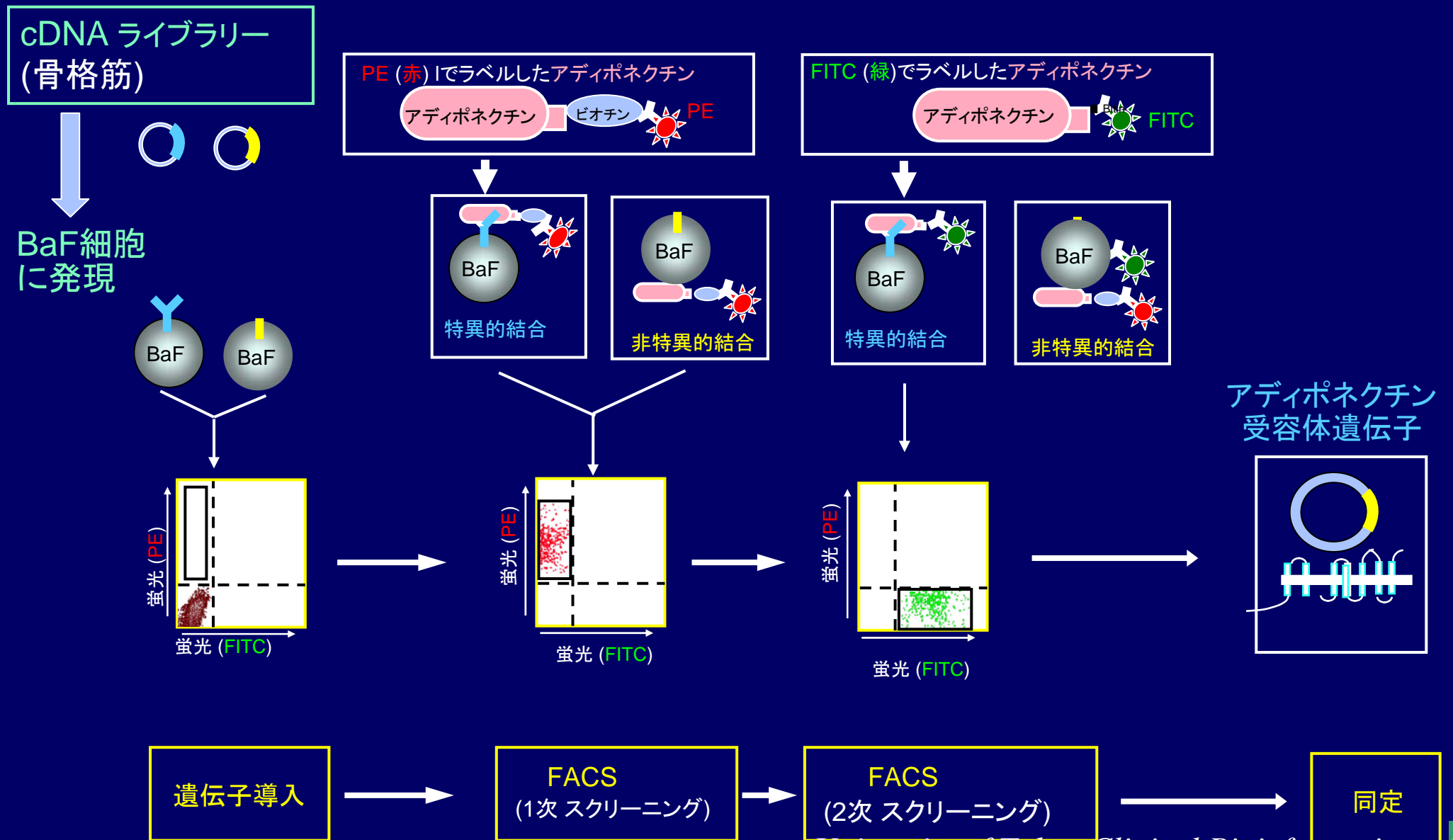


アディポネクチン受容体とシグナル伝達系は不明
アディポネクチン受容体を同定できれば

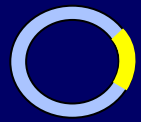
- 糖・脂質代謝の制御機構の解明
- 糖尿病と動脈硬化症の発症機構の解明
- 新しい抗糖尿病薬・抗動脈硬化薬の開発



アディポネクチン受容体の発現クローニングのストラテジー

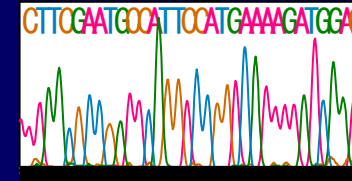


インフォマティクスを利用したアディポネクチン受容体の同定



Adiponectin結合蛋白
コード遺伝子

Sequence

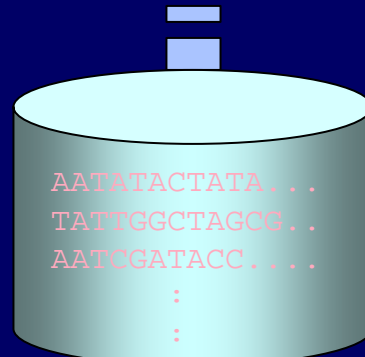


```

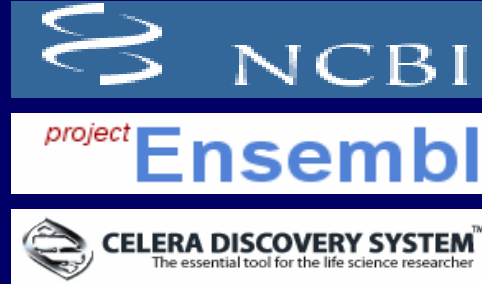
gatggaaaatggaagaglltggtaaaa gcttggggagggcgttggaggtatcc
atggatgg ctccctggctgctaaagaaagaaagactatctgctcactgctatagaac
tccatgcccctcttctgggg ctgcttcaa gagaactcttcgcattcatacagaaaaactg
caacatctgaaaccctcctgcttggcttctc actgcttctc ttgtggaa ttggaaacct
ctctcagcccaatagtagctc tctcagccctcctcagaaagagatgtt ttggatgtt
ctttttgggt gcaatgactctgctcagcttctcctggctcttcaaacctctattgtca
ttcagagaaaatctctcggacitlittcaca aciggaactatcagagatgctctcttaatt
tatggagagctttgtccctcct gctcctatga ttctctcag tgcctcccaagccacagc
cattatccctcctcactatgcttggctcctggg cacttctgccc atcattgtgg ccaggtggca
ccgtttggcc acctcctaaagccagcaga aaagcaggggtgttctcagg caottggctt
gaatggctctgacc caactctcactttac tctcctggag ggcctttgtca agcccaaca
agtgggcccaatggggctggt tcttctcact ggcctgtagt tacatcctcggagctggcc
ttatgctact caaatctcagagcctcttctc tggaaaaattgacatatt gattccagtc
tctcacaatt ttctcctgctc tggtagcc agccccccttggcccaattc tggagctc
caaccttcagaaattcgtt acggcctagaggcggctgatactatgacacccctctctg
agccttccccc tgggggtggagagagccttcccaagtgcttttaaaa ataaccttctt
tgcctcagag agagaaagcttctgagttg ctltttctag agaaaaccttttaaaat
cagtaaccaaricaagcttcagcccactttcacaacccactggcaataaaccttccattcc
attctctag ctggagagggggcagctggcctcaaaccttagccatcccctctcagagagga
ctcagagcccctcagcagagcagactttg aaactcattgttagagattta cccctctc
caaccattttggaaaaattaaggactgggac tctttagaaaattctgctt ttctctgga
agaaaatgctccctcctaaccccaactccttaactttgctt cctggcttat aacagagcca
ccattttgtt agcaccctttcaaaaacacttatactccctcctgctcacttttagggc
ctggatctctctatagagca ggaagaaataagccacccaa tttaacctag ccggctaat
cctggaggtgtctcaggtctcagtagactggagtttaa ttittttt ttctggcag
gataatttaaatltaaatggaaagatattatattl aatcttaagcttttaaaaga
aacctgatacattgctatg tatttgatg caaagactatgatttaata aaagaaagta
aaaaaaaaa ttgctttca agattttca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
    
```

配列決定

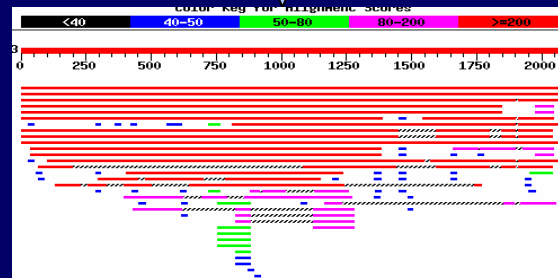
ホモロジー検索



ゲノムデータベース



BLAST



候補遺伝子	ホモロジー	E-Value
CGI-45 protein	100%	0.0
FLJ21432	81%	1e ⁻⁶



アディポネクチン受容体のゲノム上へのマップ

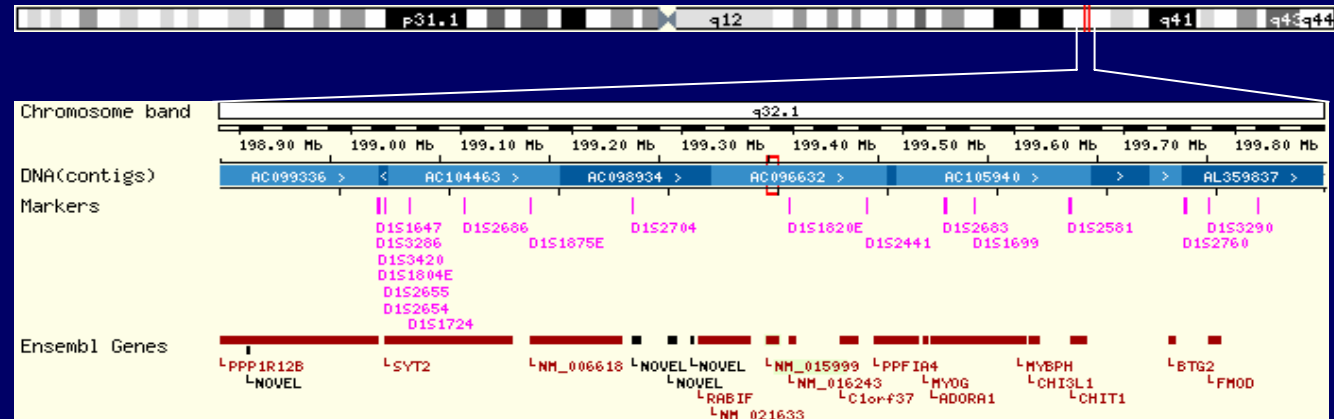
Chromosome 1

CGI-45 protein



AdipoR1

Chr1q32.1



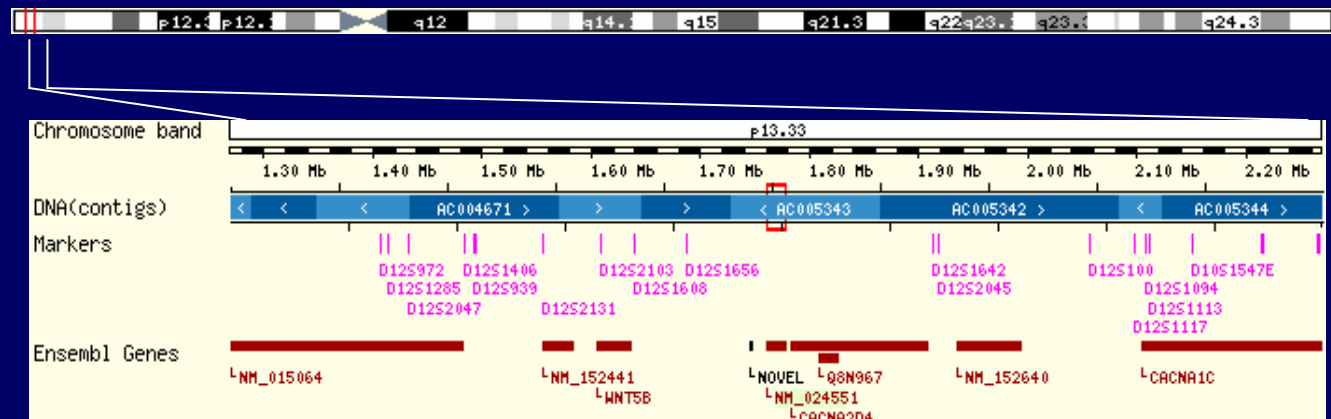
Chr12p13.33

Chromosome 12

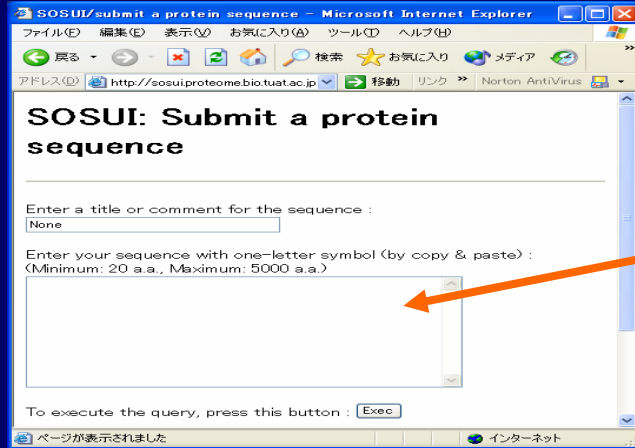
FLJ21432



AdipoR2



AdRアミノ酸1次配列から2次構造の推定 — SOSUIによる予測 —

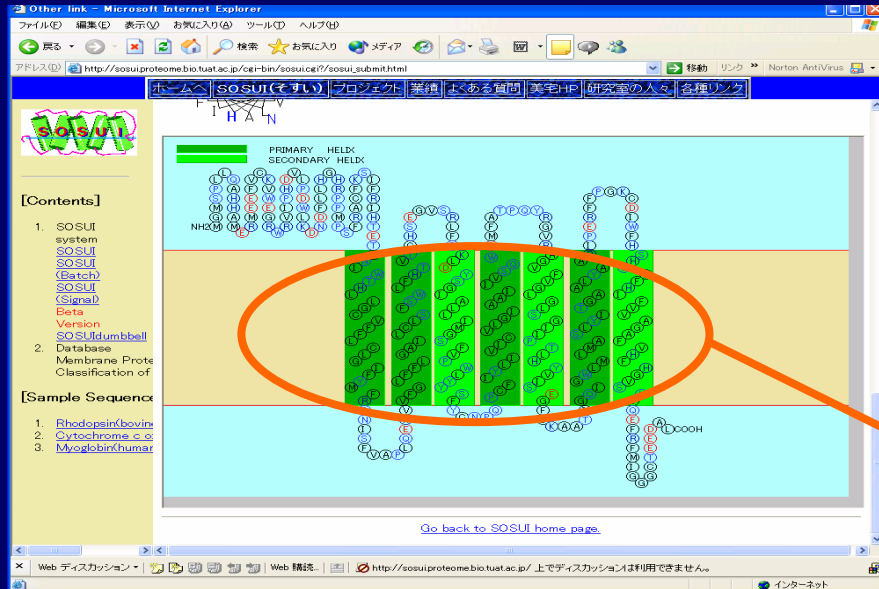


Submit

AdR2アミノ酸配列

```

1 msshkgsvva qngapasnr eadtvelael  gpilleekgr  vianppkaee  eqtcpvpqee
61 eeevrvltlp  lqahhamekm eefvykvweg  rwrvipydv  pdwlkdndyl  lhghrppmps
121 fracfsifr  ihtetgniwt  hllgfvllff  lgiltmlrpn  myfmaplqek  vvfgmfflga
181 vlclsfswlf  htvyhsek  v  srtfskldys  giallingsf  vpwlyysfyc  spqprliyls
241 ivcvlgisai  ivaqwdrfat  pkhrqtragv  flglsgvv  ptmhftiaeg  fvkattvgqm
301 gwfflmavmy  itgaglyaar  iperffpgkf  diwfqshqif  hlvvaaafv  hfygvsnlqe
361 fryleggct  ddtll
    
```



7回膜貫通蛋白であることが判明

No.	N terminal	transmembrane region	C terminal	type	length
1	72	GNIWTHLLGCVFFLCLGIFYMFR	94	PRIMARY	23
2	108	VFGLFFLGAAILCLSFSLFHTVY	130	PRIMARY	23
3	142	KLDYSGIALLIMGSFVPWLYYSF	164	SECONDARY	23
4	170	PCFIYLIVICVLGIAAIIVSQW	191	PRIMARY	22
5	204	AGVFVGLGLSGIIPTLHYVISEG	226	SECONDARY	23
6	234	GQIGWLMLMASLYITGAALYAAR	256	PRIMARY	23
7	272	SHQLFHIFVVAGAFVHFHGVSNL	294	SECONDARY	23

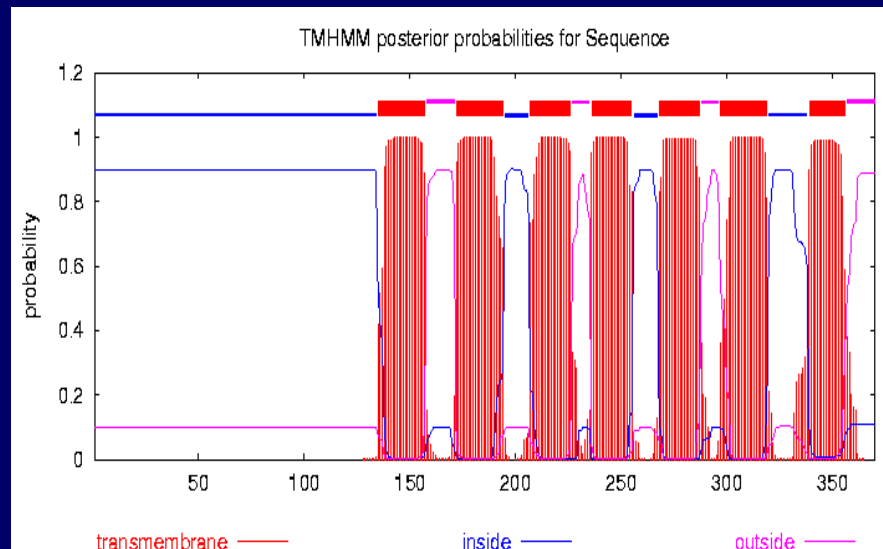
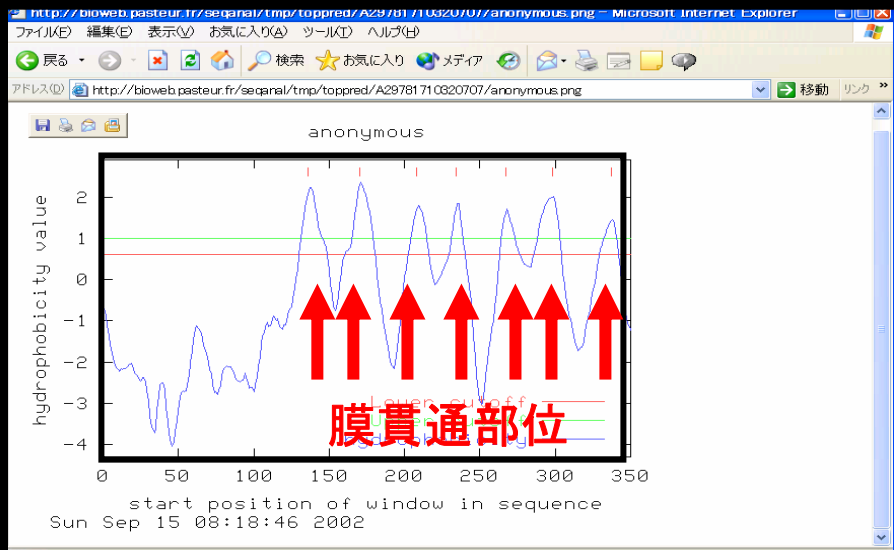


AdRアミノ酸1次配列から2次構造の推定

— TMHMM, JPREDによる予測 —

JPRED

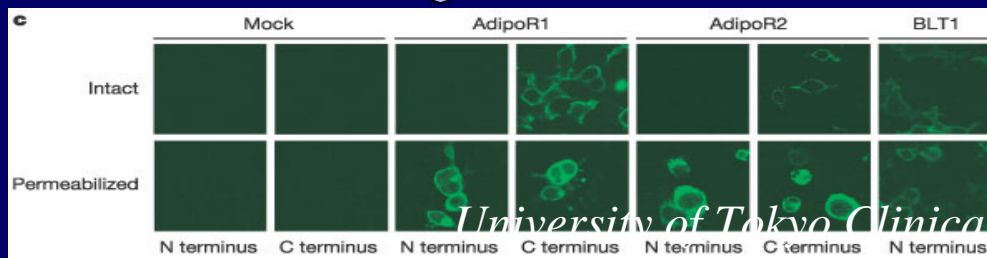
TMHMM



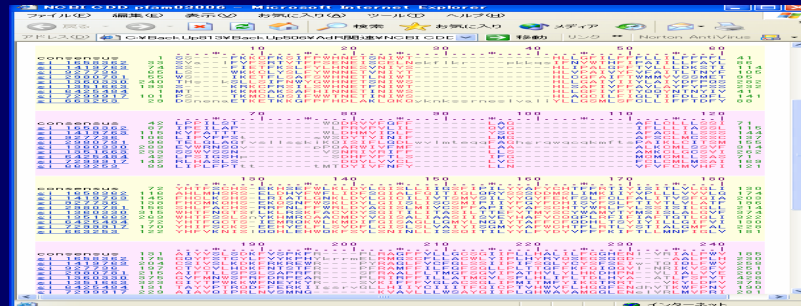
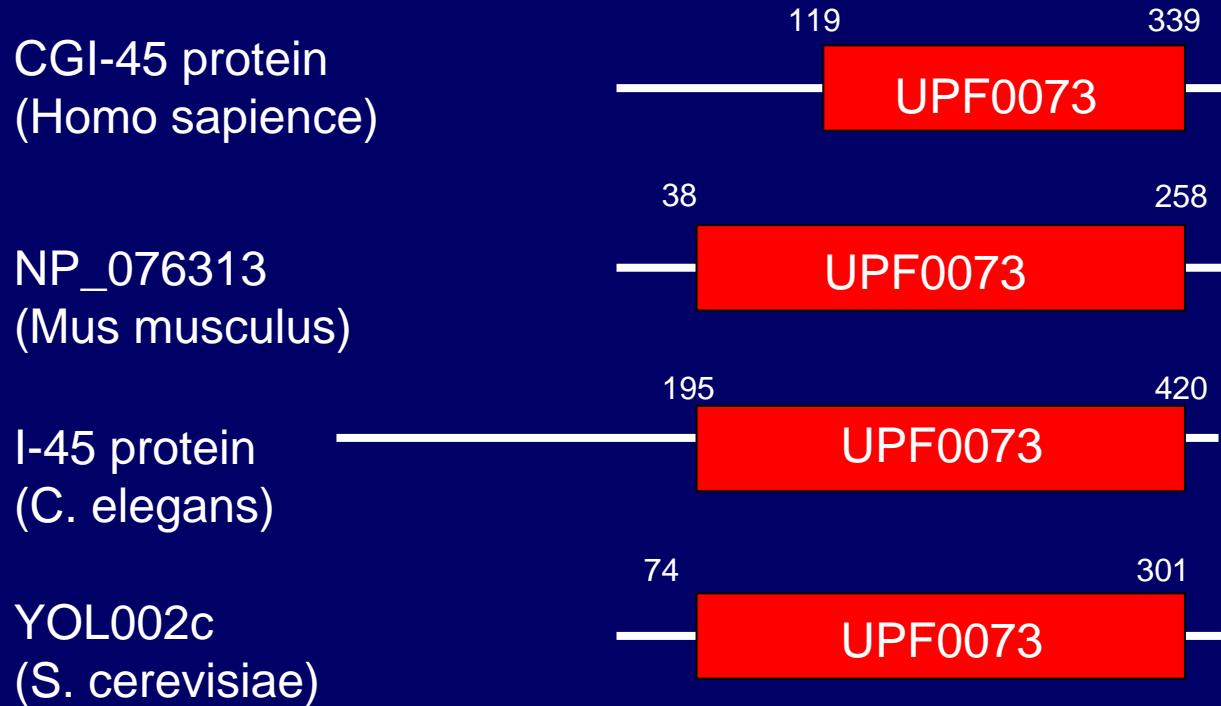
他のアルゴリズムでも7回膜貫通蛋白であると予測

TopologyについてはControversial

免疫染色のデータと
合わせてTopologyを決定



Conserved Domain Databaseによる遺伝子の機能推定



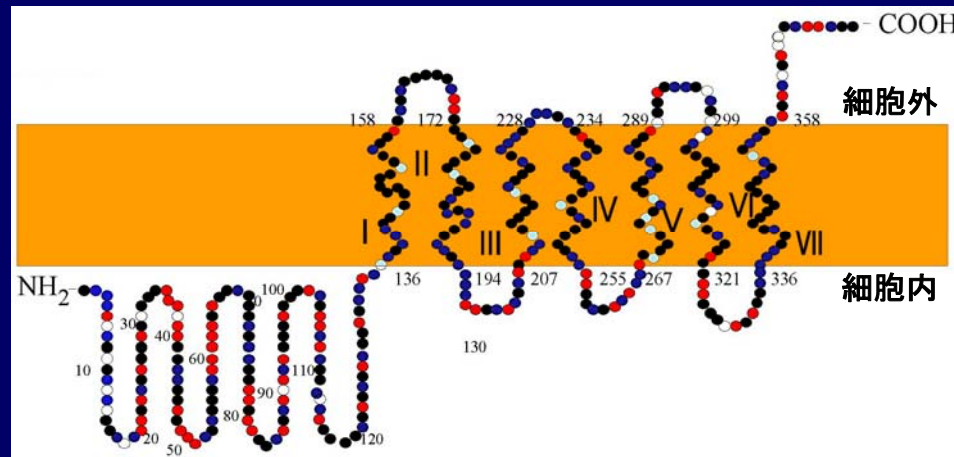
UPF:
Uncharacterised protein family

CGI-45蛋白は種によって保存された領域であるUPF0073を持っていた。UPF0073を持つ yeastのホモログ(YOL002c)の機能解析の結果からCGI-45の機能を推定する

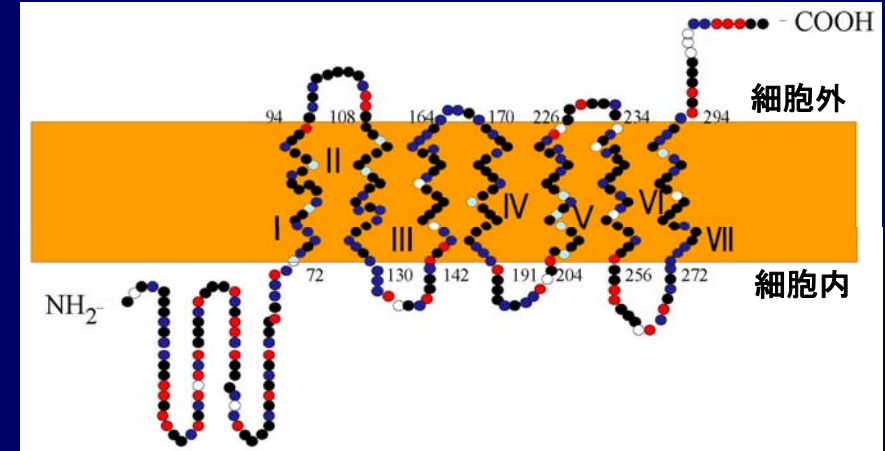


脂肪細胞から分泌され抗糖尿病・抗動脈硬化作用を有する アディポネクチン受容体のクローニング

AdipoR1



AdipoR2



発現 骨格筋・血管

機能 糖取り込み・脂肪酸燃焼促進
炎症抑制(血管)

肝臓・マクロファージ

脂肪酸燃焼促進
脂質蓄積抑制(マクロファージ)

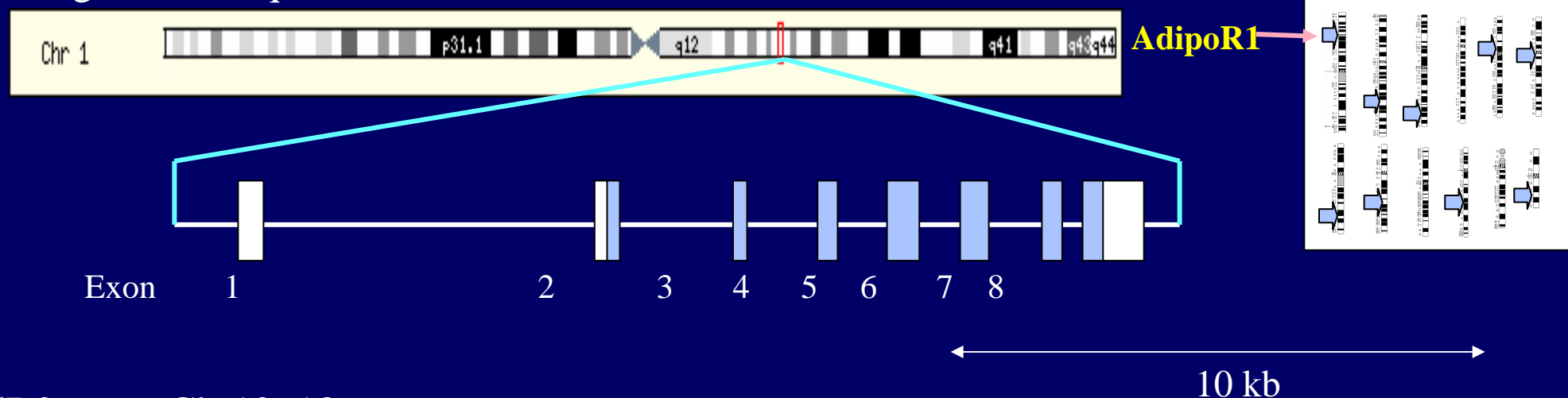
➡ 抗糖尿病薬、抗炎症薬、

抗動脈硬化薬の開発

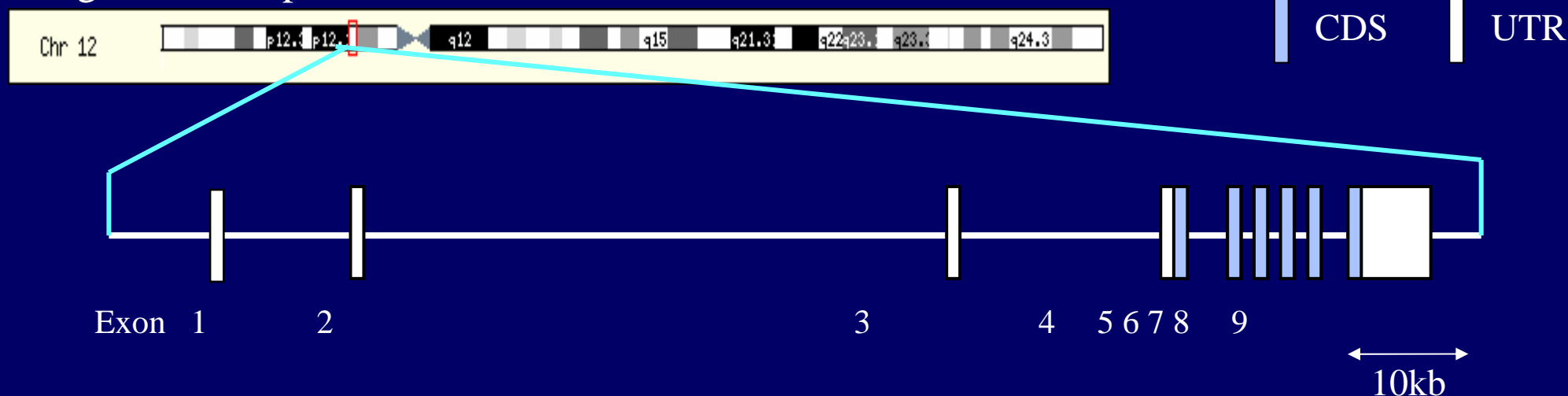


ヒトアディポネクチン受容体遺伝子の構造

AdR1 gene Chr1q32



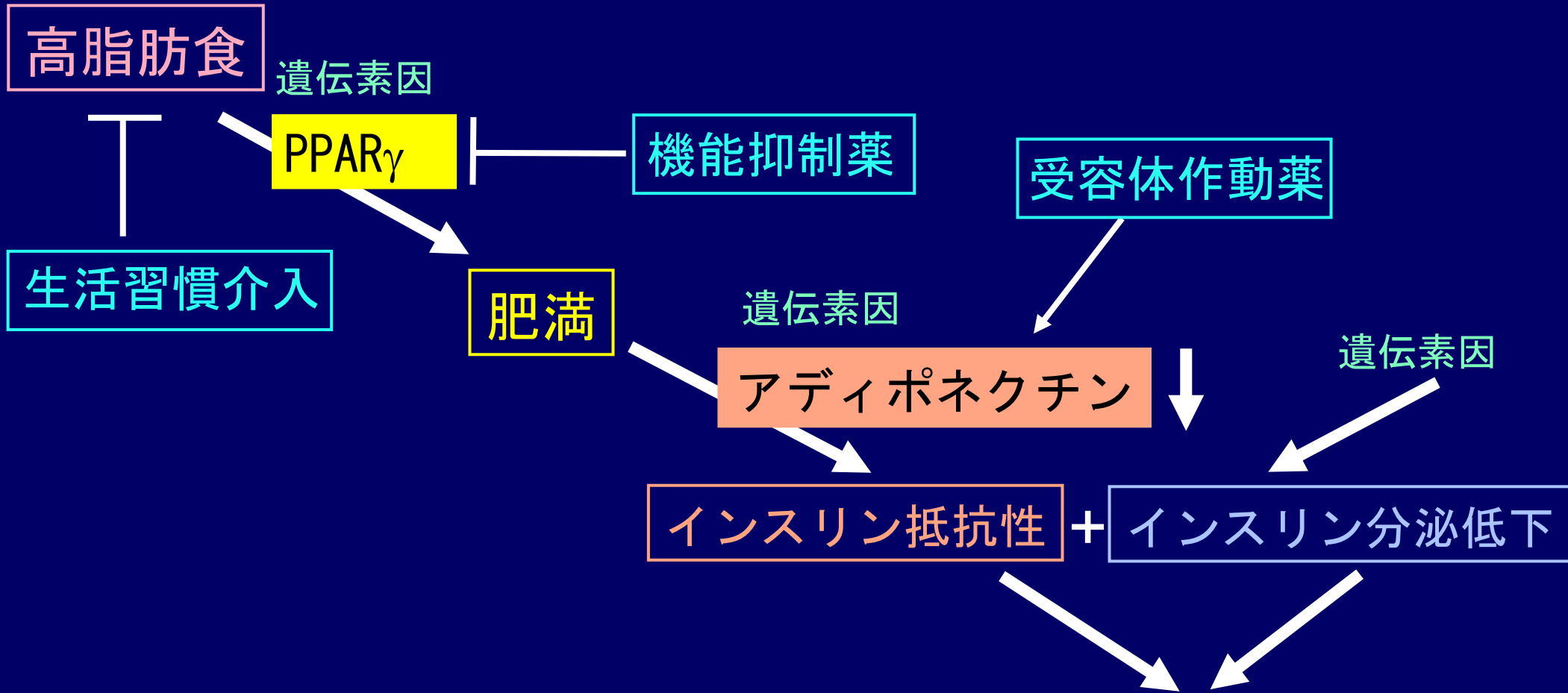
AdR2 gene Chr12p13



AdR1, AdR2 遺伝子の多型と2型糖尿病との相関解析を行なっている



糖尿病の遺伝素因の解明と根本的治療法の開発



PPAR γ ：高脂肪食下での肥満・インスリン抵抗性惹起鍵分子

(Molecular Cell 4:597-609, 1999 Nature Genetics 30:221-6, 2002)

アディポネクチン：肥満に伴い低下しインスリン抵抗性を惹起する鍵分子

(Nature Medicine 7:941-6, 2001 Nature Medicine 8:1288-95, 2002)

2型糖尿病



個々人の遺伝素因に基づいた2型糖尿病に対するオーダーメイド医療の開発

遺伝子	遺伝子型 ・アレル	表現型	治療法
PPAR γ	Pro12 (高活性型)	脂肪蓄積促進 インスリン抵抗性・ 2型糖尿病発症促進	PPAR γ 拮抗薬
アディポネクチン	SNP276GG (低発現型)	脂肪燃焼低下 インスリン抵抗性・ 2型糖尿病発症促進	アディポネクチン補充・ アディポネクチン受容体 作動薬

(J. Clin. Invest. 108: 1001-1013, 2001, Nature Medicine 7: 941-946, 2001)

