

Press Release (H27/5/25)

岐阜大学大学院医学系研究科 武田 純 教授
平成27年度 日本糖尿病学会賞「ハーゲドーン賞」を受賞
～2型糖尿病の解明について、30年以上にわたり多大な寄与～

【研究のポイント】

食事から摂取された炭水化物は、ブドウ糖^{注1)}に変換され、ブドウ糖が血管を通して全身に運ばれて、私たちの生命は維持されています。血液中のブドウ糖の濃度を「血糖値」といいますが、インスリンは、血糖値をコントロールする働きを持っています。またインスリンは、ブドウ糖をからだの細胞に送り込んで、エネルギーに変えたり、脂肪やグリコーゲン^{注2)}に変えて、蓄えたりする働きも持っています。糖尿病^{注3)}は、インスリンが欠乏したりうまく働かなくなったりする恐ろしい病気です。糖尿病は、親から子へと遺伝する病気であると古くからいわれてきましたが、糖尿病には様々な病態^{注4)}があり、糖尿病の原因を突き止めることは非常に困難です。武田純教授は、糖尿病発症の引き金になる原因を突き止めるべく家族性若年糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young: MODY)^{注5)}に注目し、その原因遺伝子をゲノム^{注6)}上で探索した結果、世界で初めてMODYの原因遺伝子を発見し、さらにMODYが発症する仕組みを解明しました。また他の遺伝素因が協調することにより、糖尿病の病態が変化することを突き止めました。これらの研究成果は、日本人に多く見られる2型糖尿病の成因解明に向けて大きなヒントを提供しました。またヒトゲノム計画^{注7)}が始まるよりも早く糖尿病の研究に分子遺伝学的手法を取り入れた武田純教授の先見性も評価され日本糖尿病学会賞の受賞に至りました。

【研究の概要】

日本人に多く見られる2型糖尿病は遺伝性の病気であり、生活習慣と絡んで発症する多因子疾患です。この病態は、体型は痩せ型で、インスリンが膵臓からうまく分泌されない(分泌不全)ことを特徴としますが、病気の原因遺伝子やインスリン分泌不全がどのようにして起こるかは、未だ不明です。

武田純教授は、ヒトゲノム計画が始まる以前から分子遺伝学的手法を取り入れ、糖尿病の原因究明に取り組んできました。情報がほとんど無いなか、多くの糖尿病の候補遺

伝子の中から病気の条件に合うものを抽出し、インスリンを産生する細胞（膵β細胞）の働きに関連する約20種類の新しい遺伝子を発見することに成功しました。その遺伝子の中には、現在の糖尿病治療で活躍しているインクレチンを作り出す遺伝子も含まれており、研究の成果が、糖尿病治療の一翼を担っています。

武田教授は、集められた遺伝子群の中から、膵β細胞のグルコキナーゼ遺伝子の異常が、MODY (type 2) の原因となることを世界で初めて明らかにしました (*Nature* 356, 721-722, 1992)。血糖値が高くなると体内ではグルコキナーゼという酵素が肝臓で働いてブドウ糖を変換し、同時にインスリンの産生と分泌をうながします。ところがグルコキナーゼ遺伝子に異常があるとグルコキナーゼがうまく働かないため血糖値が下がり、またインスリンの分泌も抑制されてしまいます。これが、MODY (type 2) が発症する仕組みです。さらに武田教授は、国際共同研究において世界で2番目となるMODY (type 3) の原因遺伝子を1996年に発見しました (*Nature* 384, 455-458)。なおMODYの原因遺伝子は、現在6種類が同定されています (MODY1-6)。

2001年に武田教授は、発症の仕組みが解明されていないMODYの原因遺伝子を探索する過程で、軽度肥満の原因遺伝子であるSHP遺伝子を発見しました。糖尿病の原因遺伝子群の中に肥満の原因遺伝子が潜んでいたことになり、「小太り遺伝子」として世間に紹介されました。このことにヒントをえた武田教授は、膵β細胞で活発に働いている遺伝子の情報を全て集積すれば、生活習慣病の原因遺伝子を一網打尽にできると考えて、2005年に膵β細胞の遺伝子のデータベースを樹立することを試み成功しました。このデータベースを利用すれば、遺伝素因（体質）に合わせた新薬の開発も可能になります（テイラーメイド医療）。

各々のMODYの臨床像を明らかにすることが臨床では大事です。2010年から3年かけてMODY1-6の実態に関する全国調査を行い、約400家系の遺伝情報を集めることができました。解析の結果、日本人では主たるMODY遺伝子の影響に加えて、幾つかの他遺伝子が協調して発症を進めるという新しいメカニズムが分かりました。

MODYの原因究明に端を発した遺伝情報の集積は、病態が類似した一般の2型糖尿病の発症の仕組みの解明に寄与するところは大きいです。

【受賞研究の題名】

「インスリン分泌不全に関連する体質の分子遺伝学的研究」

【参考URL】

一般社団法人 日本糖尿病学会

(昭和33年設立、理事長：門脇 孝・東京大学教授、会員数 約17,000名)

<http://www.jds.or.jp/>

学会賞規定では、「ハーゲドーン賞は国際的に認められ、評価が確立した研究業績に授与される」。

【参考文献】

主要論文

- (1) J. Takeda, et al.; Sequence of an intestinal cDNA encoding human gastric inhibitory polypeptide precursor. **Proc Natl Acad Sci USA** 84: 7005-7008, 1987.
- (2) N. Vionnet et al.; Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin dependent (Type 2) diabetes mellitus. **Nature** 356: 721-722, 1992.
- (3) Ph. Froguel, et al.; Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a new subtype of non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. **N Engl J Med**. 328: 697-702, 1993.
- (4) K. Yamagata, et al.; Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1a gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). **Nature** 384: 455-458, 1996.
- (5) 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.
- (6) M. Enya, et al.; Mutations in the small heterodimer partner gene increase morbidity risk in Japanese type 2 diabetes patients. **Hum Mutat** 29: E271-E277, 2008.
- (7) K. Yasuda, et al.; Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. **Nat Genet** 40: 1092-1097, 2008.
- (8) Y. Horikawa, et al.; Screening of diabetes of youth for hepatocyte nuclear factor 1 mutations: clinical phenotype of HNF-1 β -related maturity-onset diabetes of the young and HNF-1 α -related maturity-onset diabetes of the young in Japanese. **Diabetic Med** 31: 721-727, 2014.

注釈

ブドウ糖：代表的な単糖。生物が活動するためのエネルギーとなる物質。

グリコーゲン：多数のブドウ糖が結合した高分子である。エネルギーを貯蔵する多糖として知られている。

糖尿病：1型糖尿病と2型糖尿病に大別される。1型糖尿病は、膵臓のベータ細胞が破壊され、体内のインスリン量が絶対的に不足して起こる。子供のうちに始まることが多い。2型糖尿病は、インスリン分泌不全に酔って発症するものと、肝臓や筋肉などの細胞がインスリン作用をあまり感じなくなるために、ブドウ糖がうまく取り入れられなくなって起こるものがある。生活習慣が関係している場合が多い。日本人の糖尿病の大半をしめる。

病態：患者の病気の様子。病気のぐあい。

家族性若年糖尿病：通常 25歳以下で発症する糖尿病で、糖の代謝に関わる遺伝子の機能障害が原因となっている。

ゲノム：ある生物のもつ全てのDNA上の遺伝情報

ヒトゲノム計画：ヒトの遺伝情報をすべて解読し、染色体のどこにどんな遺伝情報が書かれているかを明らかにしようとする計画。1990年にアメリカ合衆国でヒト・ゲノム・プロジェクトが開始された。

【本件に関する問い合わせ先】

岐阜大学大学院医学系研究科（内分泌代謝病態学）

教授 武田 純

TEL：058-230-6371（直通）

E-mail：jtakeda@gifu-u.ac.jp