

## 研究の概要・目標

### 1. 何を目指しているのか

第Ⅰ期：cDNAマイクロアレイとコンジェニックマウスを用いた糖尿病関連遺伝子のリストアップ

第Ⅱ期：糖尿病の原因遺伝子の解明およびその遺伝子のカスケードに関わる遺伝子群の同定

### 2. 何を研究しているのか

糖尿病は多因子によって起こる疾患であるが、多因子失火の原因遺伝子同定は非常に困難である。糖尿病モデルマウスを用いて約18個の原因遺伝子座位の存在を示し、それぞれの単一遺伝子座位のみを別々にもったコンジェニック系統と最新技術のcDNAマイクロアレイ法を組み合わせることにより、糖尿病関連遺伝子を高速に見い出すことができる。マウスでの原因遺伝子が同定された後は、すぐにヒトでもその遺伝子が病因に関与しているかを調べ、最終的には創薬にまで発展させたい。

### 3. 何が新しいのか

糖尿病モデルマウスなどの多因子疾患に対するアプローチとして、遺伝学的手法であるコンジェニックマウスと、遺伝子をゲノムワイド的にcDNAマイクロアレイを用いてみるようなアプローチは存在しない。この手法を用いることにより糖尿病関連遺伝子を網羅的に検出できると推測される。

## 諸外国等の現状

### 1. 現状

### 2. 我が国の水準

ケンブリッジ大学のもつ糖尿病コンジェニックマウスは独創的なものであり、他には類を見ない。この糖尿病マウス（NOD）は、もともと日本の件既舎によって作成されたもので、ケンブリッジ大学のTodd John博士らが、糖尿病の原因遺伝子領域をマッピングしたことにより、世界知己に有名になり現在でも糖尿病研究にもっとも頻繁に使用されているモデル動物の一つである。これを2国間共同研究によって日本側に導入することは、非常に有用である。一方日本の中でもマウスcDNAプロジェクトは世界のトップレベルにあり、これをもとにしたマイクロアレイシステムを遺伝学的なアプローチと組み合わせるプロジェクトは他に類を見ないと考えられる。

研究代表者：岡崎 康司（理化学研究所）他1機関

## 研究進展・成果がもたらす利点

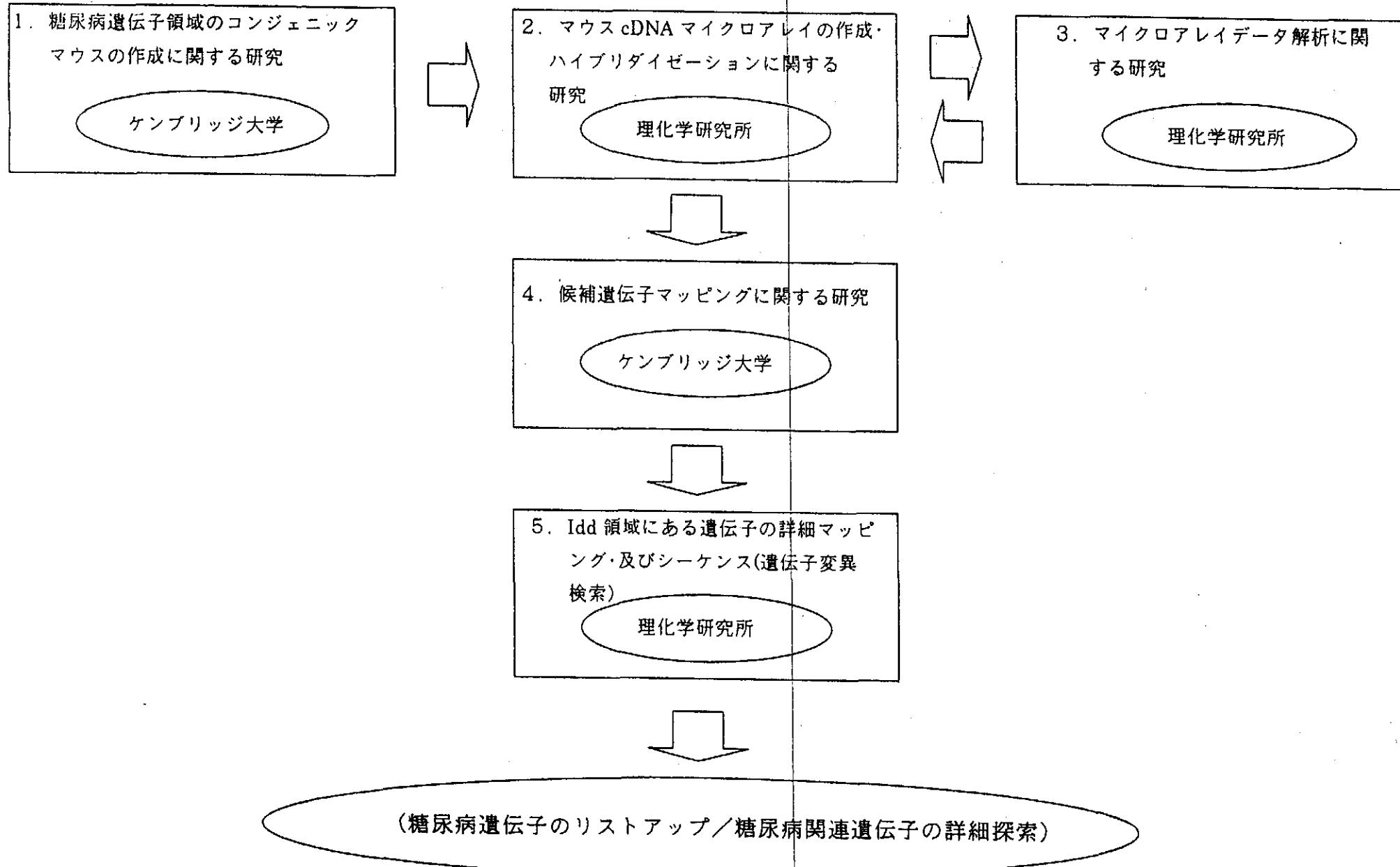
### 1. 世界との水準の関係

理化学研究所が進めてきたマウスエンサイクロペディアプロジェクトは世界の採光レベルにあり、これらのリソースをもちいることによりさらに糖尿病関連遺伝子の特定を高速に行なうことが可能となる。英国ケンブリッジ大学との協同研究により特に糖尿病関連遺伝子の同定が加速されると期待される。

### 2. 波及効果

21世紀に克服されるべき多因子病である、糖尿病・高血圧・動脈硬化などの病因に迫る手法論の開発とともに、実際に糖尿病関連遺伝子およびその間連遺伝子の同定に結びつくことが期待される。これの遺伝子は知的所有権として取得することが可能である。これらのヒトの遺伝子のカウンターパートを調べることにより、診断・治療への発展が期待される。

# 「マウスcDNAマイクロアレイ及び糖尿病コンジェニックマウスを用いた糖尿病関連遺伝子の系統的スクリーニング」の研究体制



平成13年度科学技術振興調整費課題「マウスcDNAマイクロアレイ及び糖尿病コンジェニックマウスを用いた糖尿病関連遺伝子の系統的スクリーニング」の実施体制及び所用経費

(千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	平成12年度 所用経費	平成13年度 所用経費
マウスcDNAマイクロアレイ及び糖尿病コンジェニックマウスを用いた糖尿病関連遺伝子の系統的スクリーニング	理化学研究所(委託)	岡崎康司 等	26,882	19,461
	Wellcome Trust Center for Molecular Mechanisms in Disease, University of Cambridge	Paul Lyons Luc Sminks Gerard A. Morris		

## 研究成果の概要<課題全体>

課題名（研究代表者）：「マウス cDNA マイクロアレイ及び糖尿病コンジェニックマウスを用いた糖尿病関連遺伝子の系統的スクリーニング」

岡崎 康司

理化学研究所 横浜研究所 ゲノム科学総合研究センター

### 【研究成果の概要】

糖尿病は多因子によって起こる疾患であり、このような多因子疾患の原因遺伝子同定は非常に困難である。I型糖尿病モデルマウスである NOD マウスを用いた遺伝学的解析により、現在 18 種類の遺伝子座 (Idd locus) が糖尿病の発病に関与していることが示唆されている。この解析は特定の遺伝子座のみが正常マウス由来でその他は NOD マウス (糖尿病マウス) 由来の遺伝子を持つ個体 (コンジェニックマウス) を作成することによって行われたものである。このようにマウスでは遺伝的背景を統一しやすくサンプル調整が容易であることから、多因子疾患へのアプローチにはこのようなマウスを用いて原因遺伝子を同定し、次にヒトのカウンターパートをとる方法が有用であると考えられる。本プロジェクトでは、マウスの完全長 cDNA ライブラリーより、重複のない 40,000 個の遺伝子を取り出し、それらを用いて cDNA マイクロアレイを完成させた。その後コンジェニックマウスと NOD マウスの免疫系の組織（胸腺、脾臓）より RNA を抽出し、それらの発現の差異を cDNA マイクロアレイを用いて検出し、糖尿病の原因遺伝子であるもののリストアップを行う。その中でも糖尿病関連遺伝子座位に存在する遺伝子を中心に塩基配列解析などを行い、原因遺伝子探索を行った。

平成 12 年度にリストアップされた糖尿病関連遺伝子を染色体上にマッピングすると同時に、これらの遺伝子より多型を見つけ、糖尿病家系マウスにおいて詳細マッピングを行った。さらに糖尿病の原因遺伝子領域にマップされた候補遺伝子群においては、糖尿病型・正常型の遺伝子の塩基配列決定を行い、最終的に原因遺伝子に迫ると同時に糖尿病関連遺伝子のカスケードに関連する遺伝子群を同定した。

## 研究成果公表等の状況<課題全体>

課題名（研究代表者）：「マウス cDNA マイクロアレイ及び糖尿病コンジェニックマウスを用いた糖尿病関連遺伝子の系統的スクリーニング」

岡崎 康司

理化学研究所 横浜研究所 ゲノム科学総合研究センター

### 【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	4 件	件	3 件	7 件
国外	13 件	件	7 件	20 件
合計	17 件	件	10 件	27 件

(注：既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載のこと)

### 【特許出願等】

0 件 (国内 件、 国外 件)

### 【受賞等】

0 件 (国内 件、 国外 件)

### 【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	合計
Human Molecular Genetics	9.318				9.318
Genome Research	8.559				8.559
Proceeding National Academy of Science USA	10.896				10.896
Nature	27.955				27.955
Nucleic Acids Research	6.373				6.373
Mammalian Genome	2.318				2.318
Current Opinion in Structural Biology	10.893				10.893
主要雑誌小計	7				7
発表論文合計	13				13