

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 前川 智樹

## 論 文 題 目

Congenic mapping and candidate gene analysis for streptozotocin-induced diabetes susceptibility locus on mouse chromosome 11

(マウス 11 番染色体上のストレプトゾトシン誘発糖尿病  
感受性遺伝子座のコンジェニック・マッピングと候補遺伝子解析)

## 論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

門松 健治



名古屋大学教授

委員

有馬 寛



名古屋大学教授

委員

菅波 孝祥



名古屋大学教授

指導教授

高橋 雅英



別紙 1-2

## 論文審査の結果の要旨

今回、A/J-11<sup>SM</sup> コンソミック系統と A/J-11<sup>SM</sup> 系統から作出した Chr.11 コンジェニック系統群を用いて、 streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病感受性遺伝子の候補を同定した。STZ を投与した結果、Chr11 の 27.72Mb～36.39Mb の領域に STZ 感受性遺伝子座が存在していた。この領域には、アルキル化による DNA 損傷の修復に関わる DNA 修復酵素である N-methylpurine-DNA glycosylase (MPG) をコードする *Mpg* 遺伝子が存在していた。STZ が脾  $\beta$  細胞に取り込まれ DNA 塩基をアルキル化し DNA 損傷を与える作用と MPG の DNA 修復機能には密接な関係がある。*Mpg* 遺伝子の塩基配列解析は、A/J 系統に 5箇所の変異部位を特定した。そのうち p.Ala132Ser 変異は、齧歯類でアミノ酸が高度に保存された領域かつ酵素活性に重要な領域に存在しており、この変異が STZ 誘発糖尿病感受性に関与している可能性が高い事が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 順行性遺伝学のメリットは、想定外の原因遺伝子でも同定できる事と樹立した系統を別の表現系の解析にも利用できる事にある。染色体の位置情報の特定にはある程度時間がかかるが、交配群による連鎖解析や体系的遺伝解析法などにより、以前よりその速度は劇的に早くなっている。
- 脾  $\beta$  細胞の機能に関わる KO マウスなどを用いた解析により、100 以上の遺伝子が STZ 感受性に関与する事が知られているが、実際にマウス系統間の STZ 感受性をどの遺伝子が規定しているのかは分かっていない。今回の解析は Chr.11 に絞って感受性遺伝子を解析しているが、この *Mpg* 遺伝子のタイプだけでマウス系統間の感受性を説明することはできない事から、他の染色体上にも感受性遺伝子が存在する事が想定される。
- ヒトの糖尿病と DNA 修復酵素である *Mpg* 遺伝子との関連は報告されていない。STZ 感受性遺伝子が DNA 修復酵素に関与する遺伝子であるとは当初は想定していなかったが、今後ヒトで同様の症例が見つかればヒトの糖尿病の原因遺伝子の候補となる可能性がある。
- STZ 投与による糖尿病の発症は、多量単回投与、少量頻回投与ともに STZ による脾  $\beta$  細胞へのダメージが起因となっている。STZ 多量単回投与では、DNA のアルキル化やラジカルによる障害が投与後比較的短時間で脾  $\beta$  細胞の破壊を引き起こし糖尿病を発症させる。一方、STZ 少量頻回投与では、障害を受けると脾  $\beta$  細胞は自己抗原を提示する。これがもとになり免疫系が活性化され、細胞障害性 T 細胞などの免疫細胞から攻撃を受ける事で脾  $\beta$  細胞が破壊され糖尿病を発症させる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏名	前川智樹
試験担当者	主査  前川智樹	副査  有馬寛	
	副査 <sub>2</sub>  菅波孝祥	指導教授  高橋雅東	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>順行性遺伝学を用いるメリットについて</li><li><i>Mpg</i>遺伝子以外のSTZ感受性を規定する遺伝子について</li><li><i>Mpg</i>遺伝子とヒトの糖尿病の関係について</li><li>STZ投与による糖尿病発症機序について</li></ol>			
<p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、実験動物科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。</p>			