

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症
リスク予測法の開発

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 原 一雄

平成19（2007）年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症リスク予測法の開発		
原 一雄	-----	3
II. 分担研究報告		
1. 新規2型糖尿病感受性遺伝子の機能解明		
門脇 孝	-----	9
2. インスリン抵抗性に関与する糖尿病感受性遺伝子の同定		
山内 敏正	-----	13
3. インスリン分泌不全に関与する糖尿病感受性遺伝子の同定		
戸辺 一之	-----	16
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	21

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症リスク予測法の開発

主任研究者 原 一雄 東京大学医学部附属病院 助手

研究要旨：2型糖尿病は心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大によって国民の健康をおびやかしている。本研究は、先に明らかにした日本人2型糖尿病感受性遺伝子座について一塩基多型による相関解析を行い、2型糖尿病遺伝素因の全貌を解明する。更に2型糖尿病の易罹患性・分子病態の新規診断法を開発し実際の臨床現場に応用・実用化する。本研究の成果によって生活習慣病の効果的な一次予防と、最適な生活習慣病治療法の選択が可能となる。既に、日本人の糖尿病感受性遺伝子座として同定した9ヶ所の染色体領域のうち染色体3番の領域(3q26-q28)についてはアディポネクチン遺伝子が2型糖尿病感受性遺伝子であることを明らかにしている。本年度は更に染色体1番の領域(1p36-p32)についてはAMPキナーゼ α 2サブユニット遺伝子(Diabetes 55: 919-23, 2006)が、染色体20番の領域(20q12-q13)はHNF4 α 遺伝子(Diabetes 55:1260-4, 2006)が日本人における2型糖尿病感受性遺伝子であることを報告した。更に染色体11番(11p13-p12)の領域については網羅的相関解析によって一貫して有意に2型糖尿病と相関する遺伝子多型を同定し、更に個体レベルでの機能解析から2型糖尿病感受性遺伝子としての役割を確認した(未発表データ)。

分担研究者

門脇 孝 東京大学医学部附属病院
教授

山内 敏正 東京大学医学部附属病院
客員助教授

戸辺 一之 東京大学医学部附属病院
講師

せた最適な治療法の選択のために生活習慣病の分子病態を正確に診断する方法の開発を行い、糖尿病罹患率増大の抑制と糖尿病治療効率の向上に寄与し、よって国民の健康増進に貢献することを目的とする。

研究目的

わが国における生活習慣病は糖尿病に限っても罹患者数が推定約740万人と極めて多く、その数は今後も増加すると予測されている。糖尿病は細小血管症によるQOL(生活の質)の低下と動脈硬化促進による心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大を介して健康寿命を短縮している最大の問題の一つである。そこで本研究では、日本人の2型糖尿病遺伝素因を明らかにした上で、(1)2型糖尿病の1次予防を効率的に行うためのハイリスク者スクリーニング法の開発、(2)個々人

A. 研究方法

(1)2型糖尿病感受性遺伝子(多型)の同定(原)：全ゲノム解析によってマップした2型糖尿病感受性遺伝子座のうち、染色体1番、3番、20番以外の6箇所の染色体領域に含まれるSNPのうち、国際HAPMAP projectによるハプロタイプブロック・ハプロタイプ標識SNPの情報によって疾患感受性遺伝子を効率よく同定することができるSNPを選択する。3つの独立した糖尿病・糖代謝正常者のDNAパネル(既に文書による同意を得てDNAを抽出済み)で一

貢して2型糖尿病と相関を示す SNP を同定し、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を検討する。

(2) 2型糖尿病環境因子・病態データベースの構築(原・山内): 地域コホート(新潟県新発田市: 対象者約 1000 人) について、食生活(122 品目の食品について半定量的に摂取量を管理栄養士によって聴取)・身体活動など生活習慣に関連する情報を網羅的に聴取済みであるが、本研究における解析のためにデータベース化する。地域コホート対象者について、既に2型糖尿病感受性遺伝子多型として報告しているアディポネクチン遺伝子、AMP キナーゼ遺伝子、HNF4 α 遺伝子、PPAR γ 遺伝子、染色体 11 番の領域に存在し 2 型糖尿病感受性遺伝子として有望な遺伝子に加え、平成 18 年度で明らかとなった糖尿病感受性 SNP についてタイピングを行う。更に生活習慣の情報と統合し、ロジスティック回帰分析や、データ間の関連性をコンピュータが自動的に見出していく「データマイニング」の手法によって、糖尿病を発症させやすくしている環境因子と遺伝素因の組み合わせを同定し、生活習慣についての簡単なアンケートと頬粘膜採取→ゲノム DNA 抽出→糖尿病感受性 SNP のタイピングによる無侵襲・簡便・正確な糖尿病発症リスク予測法を開発する。開発したリスク予測法について、感度・特異度・陽性的中率などの指標を、2 型糖尿病環境因子・病態データベース(経時的)を利用して算出し、実際に臨床応用が可能であるかについて確認を行なう。

(倫理面への配慮)「ヒトゲノム・遺伝子解析研究のための倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する

倫理指針」を遵守し、書面による本研究への同意が得られた者のみを対象として研究を遂行する。更に指針の策定を受けて本学に設置された倫理審査委員会の承認を得て(承認番号 421)研究計画書に従い研究を実施する。具体的な配慮の項目としては以下の通り。①研究で使用される試料に関して: 既に提供されている DNA などの試料は、遺伝子解析研究での利用を明示した上で同意が文書で得られているもののみを研究対象としており問題はない。本研究で新規に提供される試料は、全て指針に従って採取される。②個人情報の保護に関して: 本研究で提供される試料はすべて、個人識別情報(カルテ番号、名前、住所など)を管理する個人識別情報管理者により匿名化される。連結可能のための対応表は、個人識別情報管理者のもとで厳重に管理され、個人の情報を処理するコンピュータは他の一切のコンピュータと切り離され、個人識別情報管理者によって保管される。更に、個人識別情報管理者以外は、連結可能匿名化番号と個人識別情報との連結が不可能なようにする。東大病院では主任研究者の原一雄により個人情報匿名化システムが確立している(*J.Hum. Genet.* 48:327-330, 2003)。③予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して: 試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといつてよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。また、本研究は多因子病としての2型糖尿病の感受性遺伝子を対象としており、単一遺伝子病の様に必ずしも遺伝カウンセリングが

必要となるケースは少ないと思われるが、予想外の遺伝病の存在が明らかになった場合の予測される病態や予後、治療方針などにつき、結果の開示に伴い本人および家族に医学的あるいは心理的問題を生じる可能性があり、遺伝カウンセリングなどの体制を準備している。

B. 研究結果

(1)アディポネクチン遺伝子多型による糖尿病リスク判定法の臨床応用：罹患同胞対による全ゲノム解析で同定した9箇所の日本人2型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体3番の領域については既に本研究前にアディポネクチン遺伝子が感受性遺伝子そのものであること、アディポネクチン遺伝子多型SNP276が2型糖尿病のリスクを約2倍に上昇させていることを明らかにし報告している。本年度はSNP276のPCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)を利用した簡便・正確な診断法を開発し臨床試験会社(Medica Japan Laboratory)にライセンスを行った。来年度中には病院を中心に受託検査を開始する予定である。

(2)インスリン抵抗性に関与する糖尿病感受性遺伝子の同定：罹患同胞対による全ゲノム解析で同定した9箇所の日本人2型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体1番の領域についてはAMPキナーゼ $\alpha 2$ サブユニット(*PRKAA2*)のSNP(rs2051040)がインスリン抵抗性と有意に相関し、rs2051040を含むハプロタイプが有意に2型糖尿病と相関することからインスリン抵抗性を介する2型糖尿病感受性遺伝子であることを明らかにして報告した(Diabetes

55:919-23, 2006)。本遺伝子は、骨格筋において筋収縮によって活性化される酵素で、運動によるインスリン抵抗性改善に関与していることが分かっている。最近、AMPキナーゼ $\alpha 2$ サブユニットはインスリン抵抗性改善物質アディポネクチンの作用を媒介する鍵分子であることが判明しており、本遺伝子多型によって骨格筋などでインスリン抵抗性が惹起され2型糖尿病になりやすくなっていることが示唆された。我々は、アディポネクチンの2種類の特異的受容体(*ADIPOR1,R2*)を単離・同定することに成功しているが*ADIPOR1,R2*両遺伝子のSNPについてもインスリン抵抗性・2型糖尿病との相関について網羅的に検討を行った。その結果両遺伝子とも日本人のインスリン抵抗性や糖尿病の主要な感受性遺伝子とは考えにくいという結果を得て報告した(Diabetologia 2005 48:1307-14)。両遺伝子については、当該領域を直接シーケンス法で網羅的に多型の検索を行ったにも関わらずインスリン抵抗性や2型糖尿病との相関を認める多型を認めなかった。

(3)インスリン分泌不全に関与する糖尿病感受性遺伝子の同定：罹患同胞対による全ゲノム解析で同定した9箇所の日本人2型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体20番の領域については、若年発症で家族内に糖尿病が多発し常染色体優性遺伝の形式をとる糖尿病の1サブタイプであるMODY3(maturity onset diabetes of the young)の原因遺伝子HNF-4 α が存在した。HNF-4 α は膵 β 細胞の発生・分化に関与しており、本遺伝子の機能低下はインスリン分泌不全を来たして2型糖尿病発症を惹起

することが予測された。そこで HNF-4 α の SNP による相関解析を行ったところ、特に、特異的プロモーターに存在する SNP の組み合わせによるハプロタイプが有意に 2 型糖尿病と相関を示し、HNF-4 α 遺伝子が日本人 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子であることが明らかになった。(Diabetes 55:1260-4, 2006)。また、最近アイスランドとデンマーク、米国の研究グループから TCF7L2 (Transcription Factor 7 - Like 2) 遺伝子の領域に 2 型糖尿病と有意に相関する遺伝子多型を複数認めたという報告がなされた(Nature Genet 38:320-323, 2006)。本遺伝子はインスリン分泌に重要な役割を担っている GLP (Glucagon like peptide)-1 遺伝子の発現を調節する転写因子であるため、TCF7L2 遺伝子は機能的にみてもインスリン分泌低下に関与する糖尿病感受性遺伝子の有望な候補と考えられた。そこで我々は、日本人を対象に TCF7L2 遺伝子の 2 型糖尿病感受性遺伝子としての役割を検討するために TCF7L2 遺伝子多型を利用した相関解析を行った。その結果 TCF7L2 遺伝子多型 rs7903146 が有意に 2 型糖尿病と相関し(p=0.0018)、リスクアリル保持者は糖尿病のリスクが 1.69 倍上昇していた。さらに対象者を BMI 25 未満の非肥満者に限定するとそのオッズ比は 2.24 とさらに上昇することが明らかになり、インスリン抵抗性というよりは、痩せ型でインスリン分泌不全を来すタイプの 2 型糖尿病を引き起こしやすくしていることが推測された(Diabetologia 50:747-751, 2007)。

(4)新規 2 型糖尿病感受性遺伝子の機能解明:罹患同胞対による全ゲノム解析

で同定した 9 箇所の日本人 2 型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体 1 1 番 (11p13-p12) の領域は、日本人を対象とした他のグループによる全ゲノム解析によっても一致して糖尿病との連鎖が報告され (J Hum Genet 2004 49:629-34)日本人に特異的な 2 型糖尿病感受性遺伝子座として極めて有望な領域である。そこで本領域について網羅的な SNP による相関解析を行ったところ、2 型糖尿病と一貫して相関する遺伝子 HIPK3 の多型を同定した。本遺伝子の生体内での機能については殆ど明らかにされていなかったため、統計学的には本遺伝子が 2 型糖尿病感受性遺伝子であると考えられたものの、生物学的にみても本遺伝子が糖脂質代謝に関与していることの確認が必要であった。そこで本遺伝子の欠損マウスを作成して本遺伝子の機能について個体レベルで解析を行った。本遺伝子欠損マウスは OGTT (Oral Glucose Tolerance Test:経口ブドウ糖負荷試験)におけるインスリン分泌能が野生型に比べて低下しており、本遺伝子がインスリン分泌低下に関与する 2 型糖尿病感受性遺伝子であることが示唆された。しかしながら同時に、本遺伝子欠損マウスは野生型に比べて、肝臓における中性脂肪含量が増加しており、本遺伝子はインスリン抵抗性に関与する可能性も示唆された。

C. 考察

HNF-4 α 遺伝子ならびに TCF7L2 遺伝子は欧米人においても 2 型糖尿病との相関が報告されており、インスリン分泌不全に関与する普遍的な 2 型糖尿病感受性遺伝子と考えられる。但し、TCF7L2 遺伝子に関しては欧米人では

糖尿病のリスクを上昇させる遺伝子型の割合が多く遺伝素因全体に占める割合も大きいのに比べて、日本人では頻度が低いために遺伝素因全体に占める割合はそれほど大きくないと考えられた。日本人2型糖尿病感受性遺伝子座の詳細なSNP解析によって2型糖尿病感受性遺伝子であることを見出したHIPK3遺伝子は膵β細胞のグルコース依存性インスリン分泌機能とともに肝細胞における脂肪合成など、多彩な機能を持っている可能性があり、日本人における2型糖尿病感受性遺伝子としての役割を解明するためには、本遺伝子欠損マウスの表現型について更に詳細に解析を行う必要があると考えられた。

D. 結論

本研究によって、インスリン分泌不全に関与する2型糖尿病感受性遺伝子としてHNF-4 α 遺伝子ならびにTCF7L2遺伝子を、インスリン抵抗性に関与する2型糖尿病感受性遺伝子としてAMPキナーゼ α 2サブユニット遺伝子を同定した。機能未知のHIPK3遺伝子については継続して個体レベルでの機能解析を行い、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を明らかにしていく。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1.論文発表

1: Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*, in press,

2007

2: Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin. Invest.* 116, 1784, 2006

3: Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T. Association of hepatocyte nuclear factor-4 α P2 promoter haplotypes with type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 55, 1260, 2006

4: Horikoshi M, Hara K, Kitazato H, Miyake K, Ito C, Kasuga M, Nagai R, Kadowaki T. A polymorphism in the AMPK α 2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes*, 55, 919, 2006

5: Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Yamauchi T, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:1307-14, 2005

6: Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-51, 2005

7: Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 5:136-40, 2005

8: Iwasaki N, Horikawa Y, Tsuchiya T, Kitamura Y, Nakamura T, Tanizawa Y, Oka Y, **Hara K**, Kadowaki T, Awata T, Honda M, Yamashita K, Oda N, Yu L, Yamada N, Ogata M, Kamatani N, Iwamoto Y, Del Bosque-Plata L, Hayes MG, Cox NJ, Bell GI. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 50:92-98, 2005

2. 学会発表

- 1) 第 48 回糖尿病学会学術年次集会
(2005年5月神戸) 原 一雄、堀越
桃子、北里 博仁、松下 由実、野田
光彦、門脇 孝: 位置的・機能的候補
遺伝子アプローチによる日本人 2 型
糖尿病感受性遺伝子の同定
- 2) 65th Scientific Sessions of the American
Diabetes Association (2005.6 San
Diego, USA) Kazuo Hara, Momoko
Horikoshi, Hirozi Kitazato, Chikako Ito,
Mitsuhiko Noda, Jun Ohashi, Katsushi
Tokunaga, Ryozi Nagai, Takashi
Kadowaki .Haplotypes in the Promoter
Region of the Hepatocyte Nuclear
Factor-4a Gene were associated with
Type 2 Diabetes in the Japanese
Population

(イ) 実用新案登録

なし

(ウ) その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(ア) 特許出願

2005年4月19日、「PRKAA2 遺伝子多
型による 2 型糖尿病発症素因の検出
方法」、発明者：門脇 孝、原 一雄
他 1 名、出願人：東京大学、特許出願
2005-121591

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症リスク 予測法の開発
—新規2型糖尿病感受性遺伝子の機能解明—

分担研究者 門脇 孝 東京大学医学部附属病院 教授

研究要旨：2型糖尿病は心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大によって国民の健康をおびやかしている。本研究は、先に明らかにした日本人2型糖尿病感受性遺伝子座について一塩基多型による相関解析を行い、2型糖尿病遺伝素因の全貌を解明する。既に、日本人の糖尿病感受性遺伝子座として同定した9ヶ所の染色体領域のうち染色体11番（11p13-p12）の領域について網羅的相関解析によって一貫して有意に2型糖尿病と相関する遺伝子多型を同定し、更に個体レベルでの機能解析から2型糖尿病感受性遺伝子としての役割を確認した（未発表データ）。

A.研究目的

生活習慣病は糖尿病に限っても罹患者数が約740万人と日本人における主要な疾患でありその数は今後も増加すると予測されている。糖尿病は細小血管症によるQOL(生活の質)の低下と動脈硬化促進による心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大を介して健康寿命を短縮している最大の問題の一つである。そこで本研究では、日本人の2型糖尿病遺伝素因を明らかにするとともに、(1)2型糖尿病の1次予防を効率的に行うためのハイリスク者スクリーニング法の開発、(2) 最適な治療法の選択のために生活習慣病の分子病態を正確に診断する方法の開発を行い、糖尿病罹患者増大の抑制と糖尿病治療効率の向上に寄与し、よって国民の健康増進に貢献することを目的とする。

B.研究方法

(1) 新規2型糖尿病感受性遺伝子（多型）の同定：全ゲノム解析によってマップした2型糖尿病感受性遺伝子座のう

ち、染色体1番、3番、20番以外の6箇所の染色体領域に含まれるSNPのうち、国際HAPMAP projectによるハプロタイプブロック・ハプロタイプ標識SNPの情報によって疾患感受性遺伝子を効率よく同定することができるSNPを選択する。3つの独立した糖尿病・糖代謝正常者のDNAパネル（既に文書による同意を得てDNAを抽出済み）で一貫して2型糖尿病と相関を示すSNPを同定し、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を検討する。機能が既知であるか否かに関わらず日本人2型糖尿病感受性遺伝子座に含まれるSNPを網羅的に解析するため、機能の未知な糖尿病感受性遺伝子も同定することが出来る。そのような機能未知であるが、3つのDNAパネルで一貫して2型糖尿病と相関を示す多型を含む遺伝子について遺伝子欠損マウスの表現型を詳細に解析し、当該遺伝子がインスリン分泌不全に関与するのかインスリン抵抗性に関与するのかなどについて明らかにする。

(倫理面への配慮)「ヒトゲノム・遺伝子解析研究のための倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、書面による本研究への同意が得られた者のみを対象として研究を遂行する。更に指針の策定を受けて本学に設置された倫理審査委員会の承認を得て(承認番号 421)研究計画書に従い研究を実施する。具体的な配慮の項目としては以下の通り。①研究で使用する試料に関して:既に提供されている DNA などの試料は、遺伝子解析研究での利用を明示した上で同意が文書で得られているもののみを研究対象としており問題はない。本研究で新規に提供される試料は、全て指針に従って採取される。②個人情報の保護に関して:本研究で提供される試料はすべて、個人識別情報(カルテ番号, 名前, 住所など)を管理する個人識別情報管理者により匿名化される。連結可能のための対応表は、個人識別情報管理者のもとで厳重に管理され、個人の情報を処理するコンピューターは他の一切のコンピューターと切り離され、個人識別情報管理者によって保管される。更に、個人識別情報管理者以外は、連結可能匿名化番号と個人識別情報との連結が不可能なようにする。東大病院では主任研究者の原一雄により個人情報匿名化システムが確立している(J.Hum.Genet.48:327-330, 2003) ③予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して:試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないと言ってよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。また、本研究は

多因子病としての2型糖尿病の感受性遺伝子を対象としており、単一遺伝子病の様に必ずしも遺伝カウンセリングが必要となるケースは少ないと思われるが、予想外の遺伝病の存在が明らかになった場合の予測される病態や予後、治療方針などにつき、結果の開示に伴い本人および家族に医学的あるいは心理的問題を生じる可能性があり、遺伝カウンセリングなどの体制を準備している。

C.研究結果

罹患同胞対による全ゲノム解析で同定した9箇所の日本人2型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体11番(11p13-p12)の領域は、日本人を対象とした他のグループによる全ゲノム解析によっても一致して糖尿病との連鎖が報告され(J Hum Genet 2004 49:629-34)日本人に特異的な2型糖尿病感受性遺伝子座として極めて有望な領域である。そこで本領域について網羅的なSNPによる相関解析を行ったところ、2型糖尿病と一貫して相関する遺伝子HIPK3の多型を同定した。本遺伝子の生体内での機能については殆ど明らかにされていなかったため、統計学的には本遺伝子が2型糖尿病感受性遺伝子であると考えられたものの、生物学的にみても本遺伝子が糖脂質代謝に関与していることの確認が必要であった。そこで本遺伝子の欠損マウスを作成して本遺伝子の機能について個体レベルで解析を行った。本遺伝子欠損マウスはOGTT(Oral Glucose Tolerance Test:経口ブドウ糖負荷試験)におけるインスリン分泌能が野生型に比べて低下しており、本遺伝子がインスリン分泌低下に関与する2型糖尿病感受性遺伝子であることが示

唆された。しかしながら同時に、本遺伝子欠損マウスは野生型に比べて、肝臓における中性脂肪含量が増加しており、本遺伝子はインスリン抵抗性に関与する可能性も示唆された。

D. 考察

日本人2型糖尿病感受性遺伝子座の詳細なSNP解析によって2型糖尿病感受性遺伝子であることを見出したHIPK3遺伝子は膵β細胞のグルコース依存性インスリン分泌機能とともに肝細胞における脂肪合成など、多彩な機能を持っている可能性があり、日本人における2型糖尿病感受性遺伝子としての役割を解明するためには、本遺伝子欠損マウスの表現型について更に詳細に解析を行う必要があると考えられた。

E. 結論

HIPK3 遺伝子について継続して個体レベルでの機能解析を行い、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を明らかにしていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*, in press, 2007
2. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin. Invest.* 116, 1784, 2006

- 3: Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T. Association of hepatocyte nuclear factor-4 α P2 promoter haplotypes with type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 55, 1260, 2006
- 4: Horikoshi M, Hara K, Kitazato H, Miyake K, Ito C, Kasuga M, Nagai R, Kadowaki T. A polymorphism in the AMPK α 2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes*, 55, 919, 2006
- 5: Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Yamauchi T, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:1307-14, 2005
- 6: Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-51, 2005
- 7: Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 5:136-40, 2005
- 8: Iwasaki N, Horikawa Y, Tsuchiya T, Kitamura Y, Nakamura T, Tanizawa Y, Oka Y, Hara K, Kadowaki T, Awata T, Honda M, Yamashita K, Oda N, Yu L, Yamada N, Ogata M, Kamatani N, Iwamoto Y, Del Bosque-Plata L, Hayes MG, Cox NJ, Bell GI. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 50:92-98, 2005

2. 学会発表

- 1) 第48回糖尿病学会学術年次集会 (2005年5月神戸) 原 一雄、堀越 桃子、北里博仁、松下 由実、野田 光彦、門脇 孝位置的・機能的候補遺伝子アプローチによる日本人2型糖尿病感受性遺伝子の同定
- 2) 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (2005.6 San Diego, USA) Kazuo Hara, Momoko Horikoshi, Hirozi Kitazato, Chikako Ito, Mitsuhiko Noda, Jun Ohashi, Katsushi Tokunaga, Ryoza Nagai, Takashi Kadowaki Haplotypes in the Promoter

Region of the Hepatocyte Nuclear Factor-4a
Gene were associated with Type 2 Diabetes in
the Japanese Population

H.知的財産権の出願・登録状況

(ア)特許出願

なし

(イ)実用新案登録

なし

(ウ)その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症リスク 予測法の開発

—インスリン抵抗性に関与する糖尿病感受性遺伝子の同定—

分担研究者 山内 敏正 東京大学医学部附属病院 客員助教授

研究要旨：2型糖尿病は心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大によって国民の健康をおびやかしている。本研究は、先に明らかにした日本人2型糖尿病感受性遺伝子座について一塩基多型による相関解析を行い、2型糖尿病遺伝素因の全貌を解明する。既に、日本人の糖尿病感受性遺伝子座として同定した9ヶ所の染色体領域のうち染色体1番の領域（1p36-p32）についてはAMPキナーゼ $\alpha 2$ サブユニット遺伝子が、インスリン抵抗性を惹起して2型糖尿病を起こしやすくしている感受性遺伝子であることを報告した(Diabetes 55: 919-23, 2006)。

A. 研究目的

生活習慣病は糖尿病に限っても罹患者数が約740万人と日本人における主要な疾患でありその数は今後も増加すると予測されている。糖尿病は細小血管症によるQOL(生活の質)の低下と動脈硬化促進による心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大を介して健康寿命を短縮している最大の問題の一つである。そこで本研究では、日本人の2型糖尿病遺伝素因を明らかにするとともに、(1)2型糖尿病の1次予防を効率的に行うためのハイリスク者スクリーニング法の開発、(2)個々人の病態に合わせた最適な治療法の選択のために生活習慣病の分子病態を正確に診断する方法の開発を行い、糖尿病罹患者増大の抑制と糖尿病治療効率の向上に寄与し、よって国民の健康増進に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 2型糖尿病感受性遺伝子（多型）の同定:全ゲノム解析によってマップした2型糖尿病感受性遺伝子座のうち、染色体1番、3番、20番以外の6箇所の染色体領域に含まれるSNPのうち、

国際HAPMAP projectによるハプロタイプブロック・ハプロタイプ標識SNPの情報によって疾患感受性遺伝子を効率よく同定することができるSNPを選択する。3つの独立した糖尿病・糖代謝正常者のDNAパネル(既に文書による同意を得てDNAを抽出済み)で一貫して2型糖尿病と相関を示すSNPを同定し、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を検討する。日本人2型糖尿病感受性遺伝子座に含まれる遺伝子のうちインスリン作用に関与している機能的にも候補となる遺伝子についてはより重点的・詳細にSNPのタイピングを行い、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を明らかにしていく。

(倫理面への配慮)「ヒトゲノム・遺伝子解析研究のための倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、書面による本研究への同意が得られた者のみを対象として研究を遂行する。更に指針の策定を受けて本学に設置された倫理審査委員会の承認を得て(承認番号421)研究計画書に従い研究を実施する。具体的な配慮

の項目としては以下の通り。①研究で使用する試料に関して:既に提供されている DNA などの試料は、遺伝子解析研究での利用を明示した上で同意が文書で得られているもののみを研究対象としており問題はない。本研究で新規に提供される試料は、全て指針に従って採取される。②個人情報の保護に関して:本研究で提供される試料はすべて、個人識別情報(カルテ番号, 名前, 住所など)を管理する個人識別情報管理者により匿名化される。連結可能のための対応表は、個人識別情報管理者のもとで厳重に管理され、個人の情報を処理するコンピューターは他の一切のコンピューターと切り離され、個人識別情報管理者によって保管される。更に、個人識別情報管理者以外は、連結可能匿名化番号と個人識別情報との連結が不可能なようにする。東大病院では主任研究者の原一雄により個人情報匿名化システムが確立している(J.Hum.Genet.48:327-330, 2003)。③予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して:試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといっ
てよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。また、本研究は多因子病としての2型糖尿病の感受性遺伝子を対象としており、単一遺伝子病の様に必ずしも遺伝カウンセリングが必要となるケースは少ないと思われるが、予想外の遺伝病の存在が明らかになった場合の予測される病態や予後、治療方針などにつき、結果の開示に伴い本人および家族に医学的あるいは心理的問題を生じる可能性があり、遺伝カウンセリ

ングなどの体制を準備している。

C. 研究結果

罹患同胞対による全ゲノム解析で同定した9箇所の日本人2型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体1番の領域についてはAMPキナーゼ $\alpha 2$ サブユニット(*PRKAA2*)のSNP(rs2051040)がインスリン抵抗性と有意に相関し、rs2051040を含むハプロタイプが有意に2型糖尿病と相関することからインスリン抵抗性を介する2型糖尿病感受性遺伝子であることを明らかにして報告した(Diabetes 55: 919-23, 2006)。本遺伝子は、骨格筋において筋収縮によって活性化される酵素で、運動によるインスリン抵抗性改善に関与していることが分かっている。最近、AMPキナーゼ $\alpha 2$ サブユニットはインスリン抵抗性改善物質アディポネクチンの作用を媒介する鍵分子であることが判明しており、本遺伝子多型によって骨格筋などでインスリン抵抗性が惹起され2型糖尿病になりやすくなっていることが示唆された。本遺伝子多型は2型糖尿病発症リスクの推定に役立つと考えられたため特許を出願した(「*PRKAA2* 遺伝子多型による2型糖尿病発症素因の検出方法」、発明者: 門脇 孝、原 一雄 他1名、出願人: 東京大学、特許出願2005-121591)。また我々は、アディポネクチンの2種類の特異的受容体(*ADIPOR1, R2*)を単離・同定することに成功しているが*ADIPOR1, R2*両遺伝子のSNPについてもインスリン抵抗性・2型糖尿病との相関について網羅的に検討を行った。その結果両遺伝子とも日本人のインスリン抵抗性や糖尿病の主要な感受性遺伝子とは考えにくいとい

う結果を得て報告した(*Diabetologia* 2005 48:1307-14)。両遺伝子については、当該領域を直接シーケンス法で網羅的に多型の検索を行ったにも関わらずインスリン抵抗性や2型糖尿病との相関を認める多型を認めなかった。

D. 考察

AMP キナーゼ α 2サブユニット遺伝子のインスリン抵抗性を上昇させる多型の頻度は比較的高く、日本人の2型糖尿病遺伝素因に占める割合も比較的大きいと考えられる。本遺伝子多型による2型糖尿病発症リスクの推定法を産業化するため、出願特許(「PRKAA2 遺伝子多型による2型糖尿病発症素因の検出方法」、特許出願 2005-121591)をしかるべき企業へライセンスしていくことを考えている。

E. 結論

本研究によって、インスリン抵抗性に関与する2型糖尿病感受性遺伝子としてAMP キナーゼ α 2サブユニット遺伝子を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin. Invest.* 116, 1784, 2006
- 2: Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Yamauchi T, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding

adiponectin receptors and type 2 diabetes.

Diabetologia 48:1307-14, 2005

- 3: Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-51, 2005

- 4: Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 5:136-40, 2005

2. 学会発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

生活習慣と遺伝子型による2型糖尿病発症リスク 予測法の開発
—インスリン分泌不全に関与する糖尿病感受性遺伝子の同定—

分担研究者 戸辺 一之 東京大学医学部附属病院 講師

研究要旨：2型糖尿病は心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大によって国民の健康をおびやかしている。本研究は、先に明らかにした日本人2型糖尿病感受性遺伝子座について一塩基多型による相関解析を行い、2型糖尿病遺伝素因の全貌を解明する。更に2型糖尿病の易罹患性・分子病態の新規診断法を開発し実際の臨床現場に応用・実用化する。既に、日本人の糖尿病感受性遺伝子座として同定した9ヶ所の染色体領域のうち染色体20番の領域(20q12-q13)はHNF4 α 遺伝子がインスリン分泌不全を来たして2型糖尿病を発症しやすくしている2型糖尿病感受性遺伝子であることを報告した(Diabetes 55:1260-4, 2006)。また、候補遺伝子アプローチによってTCF7L2遺伝子がインスリン分泌不全を来たして2型糖尿病を発症しやすくしている2型糖尿病感受性遺伝子であることを報告した(Diabetologia, in press, 2007)

A. 研究目的

生活習慣病は糖尿病に限っても罹患者数が約740万人と日本人における主要な疾患でありその数は今後も増加すると予測されている。糖尿病は細小血管症によるQOL(生活の質)の低下と動脈硬化促進による心筋梗塞・脳卒中発症のリスク増大を介して健康寿命を短縮している最大の問題の一つである。そこで本研究では、日本人の2型糖尿病遺伝素因を明らかにするとともに、(1)2型糖尿病の1次予防を効率的に行うためのハイリスク者スクリーニング法の開発、(2)個々人の病態に合わせた最適な治療法の選択のために生活習慣病の分子病態を正確に診断する方法の開発を行い、糖尿病罹患者増大の抑制と糖尿病治療効率の向上に寄与し、よって国民の健康増進に貢献することを目的とする。

(倫理面への配慮)平成15年7月30日に厚生労働省によって策定された「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。その具体的な配慮として、臨床研究を実施するに当たり、被験者の

のために、本研究で提供される試料はすべて個人識別情報(カルテ番号, 名前, を除外した上で解析に利用される。連結可能のための対応表は他の一切のコンピューターと切り離されたstand aloneのコンピューターに専用のIDとパスワードによって厳重に保管される。また、当該コンピューターは民間警備会社によるセキュリティーシステムによって守られ、不特定多数の者の出入りができない専用の部屋に設置される。予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して:試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといつてよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。

B. 研究方法

(1)2型糖尿病感受性遺伝子(多型)の同定:全ゲノム解析によってマップした

2型糖尿病感受性遺伝子座のうち、染色体1番、3番、20番以外の6箇所の染色体領域に含まれるSNPのうち、国際HAPMAP projectによるハプロタイプブロック・ハプロタイプ標識SNPの情報によって疾患感受性遺伝子を効率よく同定することができるSNPを選択する。3つの独立した糖尿病・糖代謝正常者のDNAパネル（既に文書による同意を得てDNAを抽出済み）で一貫して2型糖尿病と相関を示すSNPを同定し、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を検討する。日本人2型糖尿病感受性遺伝子座に含まれる遺伝子のうちインスリン作用に関与している機能的にも候補となる遺伝子についてはより重点的・詳細にSNPのタイピングを行い、日本人2型糖尿病感受性遺伝子としての意義を明らかにしていく。

(2) 2型糖尿病環境因子・病態データベースの構築：地域コホート（新潟県新発田市：対象者約1000人）について、食生活（122品目の食品について半定量的に摂取量を管理栄養士によって聴取）・身体活動など生活習慣に関連する情報を網羅的に聴取済みであるが、平成19年度における解析のためにデータベース化する。糖尿病患者についてNMRによるインスリン標的臓器（肝臓・骨格筋）における中性脂肪含量、グルコースクランプによるインスリン抵抗性の正確な評価を行い平成19年度における解析の基礎的データを集積する。地域コホート対象者について、既に2型糖尿病感受性遺伝子多型として報告しているアディポネクチン遺伝子、AMPキナーゼ遺伝子、HNF4 α 遺伝子、PPAR γ 遺伝子、染色体11番の領域に存在し2型糖尿病感受性遺伝子として有望な遺伝子に加

え、平成18年度で明らかとなった糖尿病感受性SNPについてタイピングを行う。生活習慣の情報と統合し、ロジスティック回帰分析や、データ間の関連性をコンピュータが自動的に見出していく「データマイニング」の手法によって、糖尿病を発症させやすくしている環境因子と遺伝素因の組み合わせを同定し、生活習慣についての簡単なアンケートと頬粘膜採取→ゲノムDNA抽出→糖尿病感受性SNPのタイピングによる無侵襲・簡便・正確な糖尿病発症リスク予測法を開発する。開発したリスク予測法について、感度・特異度・陽性的中率などの指標を、2型糖尿病環境因子・病態データベース（経時的）を利用して算出し、実際に臨床応用が可能であるかについて検証を行なう。

（倫理面への配慮）「ヒトゲノム・遺伝子解析研究のための倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、書面による本研究への同意が得られた者のみを対象として研究を遂行する。更に指針の策定を受けて本学に設置された倫理審査委員会の承認を得て（承認番号421）研究計画書に従い研究を実施する。具体的な配慮の項目としては以下の通り。①研究で使用する試料に関して：既に提供されているDNAなどの試料は、遺伝子解析研究での利用を明示した上で同意が文書で得られているもののみを研究対象としており問題はない。本研究で新規に提供される試料は、全て指針に従って採取される。②個人情報の保護に関して：本研究で提供される試料はすべて、個人識別情報（カルテ番号、名前、住所など）を管理する個人識別情報管理者により匿名化される。連結可能のための対応表

は、個人識別情報管理者のもとで厳重に管理され、個人の情報を処理するコンピューターは他の一切のコンピューターと切り離され、個人識別情報管理者によって保管される。更に、個人識別情報管理者以外は、連結可能匿名化番号と個人識別情報との連結が不可能なようにする。東大病院では主任研究者の原一雄により個人情報匿名化システムが確立している(J.Hum.Genet.48:327-330, 2003)。③予測される試料提供者に対する危険や不利益に関して:試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといってよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。また、本研究は多因子病としての2型糖尿病の感受性遺伝子を対象としており、単一遺伝子病の様に必ずしも遺伝カウンセリングが必要となるケースは少ないと思われるが、予想外の遺伝病の存在が明らかになった場合の予測される病態や予後、治療方針などにつき、結果の開示に伴い本人および家族に医学的あるいは心理的問題を生じる可能性があり、遺伝カウンセリングなどの体制を準備している。

C. 研究結果

罹患者同胞対による全ゲノム解析で同定した9箇所の日本人2型糖尿病感受性遺伝子座のうち染色体20番の領域については、若年発症で家族内に糖尿病が多発し常染色体優性遺伝の形式をとる糖尿病の1サブタイプであるMODY3(maturity onset diabetes of the young)の原因遺伝子HNF-4 α が存在した。HNF-4 α は膵 β 細胞の発生・分

化に關与しており、本遺伝子の機能低下はインスリン分泌不全を来たして2型糖尿病発症を惹起することが予測された。そこでHNF-4 α のSNPによる相関解析を行ったところ、特に、隣特異的プロモーターに存在するSNPの組み合わせによるハプロタイプが有意に2型糖尿病と相関を示し、HNF-4 α 遺伝子が日本人2型糖尿病の疾患感受性遺伝子であることが明らかになった。(Diabetes 55:1260-4, 2006)。また、最近アイスランドとデンマーク、米国の研究グループからTCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2)遺伝子の領域に2型糖尿病と有意に相関する遺伝子多型を複数認めたという報告がなされた(Nature Genet 38:320-323, 2006)。本遺伝子はインスリン分泌に重要な役割を担っているGLP (Glucagon like peptide)-1 遺伝子の発現を調節する転写因子であるため、TCF7L2 遺伝子は機能的にみてもインスリン分泌低下に關与する糖尿病感受性遺伝子の有望な候補と考えられた。そこで我々は、日本人を対象に TCF7L2 遺伝子の 2 型糖尿病感受性遺伝子としての役割を検討するために TCF7L2 遺伝子多型を利用した相関解析を行った。その結果 TCF7L2 遺伝子多型 rs7903146 が有意に 2 型糖尿病と相関し(p=0.0018)、リスクアリル保持者は糖尿病のリスクが 1.69 倍上昇していた。さらに対象者を BMI 25 未満の非肥満者に限定するとそのオッズ比は 2.24 とさらに上昇することが明らかになり、インスリン抵抗性というよりは、痩せ型でインスリン分泌不全を来すタイプの 2 型糖尿病を引き起こしやすくしていることが推測された (Diabetologia 50:747-751, 2007)。

D. 考察

HNF-4 α 遺伝子ならびに TCF7L2 遺伝子は欧米人においても 2 型糖尿病との相関が報告されており、インスリン分泌不全に関与する普遍的な 2 型糖尿病感受性遺伝子と考えられる。但し、TCF7L2 遺伝子に関しては欧米人では糖尿病のリスクを上昇させる遺伝子型の割合が多く遺伝素因全体に占める割合も大きいのに比べて、日本人では頻度が低いために遺伝素因全体に占める割合はそれほど大きくないと考えられた。

E. 結論

本研究によって、インスリン分泌不全に関与する 2 型糖尿病感受性遺伝子として HNF-4 α 遺伝子ならびに TCF7L2 遺伝子を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin. Invest.* 116, 1784, 2006

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア)特許出願

なし

(イ)実用新案登録

なし

(ウ)その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Horikoshi M, <u>Hara K</u> , Ito C, Nagai R, Froguel P, <u>Kadowaki T</u> .	A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population.	<i>Diabetologia</i>	50	747	2007
<u>Hara K</u> , Horikoshi M, Kitazato H, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, <u>Kadowaki T</u> .	Association of hepatocyte nuclear factor-4 α P2 promoter haplotypes with type 2 diabetes in the Japanese population.	<i>Diabetes</i>	55	1260	2006
<u>Kadowaki T</u> , <u>Yamauchi T</u> , Kubota N, <u>Hara K</u> , Ueki K, Tobe K.	Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome	<i>J.Clin. Invest.</i>	116	1784	2006
Horikoshi M, <u>Hara K</u> , Kitazato H, Miyake K, Ito C, Kasuga M, Nagai R, <u>Kadowaki T</u> .	A polymorphism in the AMPK α 2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Japanese.	<i>Diabetes</i>	55	919	2006
Tsuchida A, <u>Yamauchi T</u> , Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, <u>Kadowaki T</u> .	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue	<i>Diabetes</i>	54	3358	2005
<u>Hara K</u> , Horikoshi M, Kitazato H, <u>Yamauchi T</u> , Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, <u>Kadowaki T</u> .	Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes.	<i>Diabetologia</i>	48	1307-14	2005
<u>Kadowaki T</u> , <u>Yamauchi T</u> .	Adiponectin and adiponectin receptors.	<i>Endocr. Rev.</i>	26	439-51	2005
<u>Hara K</u> , <u>Yamauchi T</u> , <u>Kadowaki T</u> .	Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans.	<i>Curr. Diab. Rep.</i>	5	136-40	2005