

13

特集 糖尿病と遺伝子

大血管症の遺伝因子

山崎義光

大阪大学先端科学イノベーションセンター 招聘教授

2型糖尿病患者は冠動脈疾患を認めない“無症候性”であっても、非糖尿病患者ですでに冠動脈イベントを起こしたものと同等の高い心血管疾患リスクを有することが示されていた¹⁾。同様の事象が日本人の無症候性糖尿病患者でもみられることが、心筋SPECT検査を施行して3年間心血管イベントを経年観察したJ-ACCESS試験でも明らかとなったが、その心血管イベント発症率はいまだに欧米より低いことも報告されている²⁾。しかし、著者らは最近、無症候性ではあっても多重の動脈硬化危険因子を有する日本人糖尿病患者では、欧米の無症候性糖尿病患者^{3,4)}と同等の高い頻度で心血管イベントが起こることを、3年間の観察研究で明らかにした⁵⁾。

この糖尿病患者で、心血管疾患がハイリスクの成因としてはメタボリック症候群（肥満、高脂血症、高血圧、耐糖能異常）のようなインスリン抵抗性、慢性炎症、および酸化ストレスなどの病態が知られているが、これら危険因子をほとんど有さない冠動脈疾患症例も、とくに若年～中年の男性において報告されている。従来から、動脈硬化疾患の危険因子として家族歴が問題視され、このような観点から、動脈硬化、とくに冠動脈疾患に関しては多数の候補遺伝子が同定されているが、これら遺伝因子はいまだに、動脈硬化ハイリスク群の推定のためには一般的には用いられていない。

本稿では、動脈硬化関連遺伝子の解析の現況と、筆者らが行っている遺伝子検査を用いた「オーダーメイド医療」の試み、生活習慣病指導の効果および問題点について述べてい。

動脈硬化の発現・進展と動脈硬化危険因子

動脈硬化の成因として、多数のメカニズムが時間依存性に連続して関与する。まず、白血球細胞などがサイトカインを分泌し、血管内皮細胞膜上に接着因子を発現させ、単球・マクロファージの血管内皮への迷入が始まる（炎症反応）。単球・マクロファージから酸化ラジカルが放出され、血中を流れるリポ蛋白の酸化が起こり、血管内膜から血管壁にコレステロールが蓄積される。血管内皮に迷入した単球細胞は、酸化リポ蛋白を取り込んで血管平滑筋細胞

に形質転換する。この血管平滑筋細胞が増殖し、さらに単球細胞は脂質を取り込んで泡沫細胞化する。このようにして血管内膜に、脂質に富んだアテロームが形成される。このアテロームの表層はきわめて薄く、刺激により断裂して血管壁成分が血中に曝されると血小板が付着、さらに線維性分の凝集とともに赤血球が付着し、大きな血栓塊を形成すると、血管を閉塞して梗塞が完成する。したがって、動脈硬化からの動脈硬化性疾患発症には、炎症反応、酸化ストレス、免疫反応、各種サイトカイン、種々の脂質、プロテアーゼ、各種凝固・線溶系因子などのきわめて多数の危険因子が複雑に重なり合って発症すると考えられている。

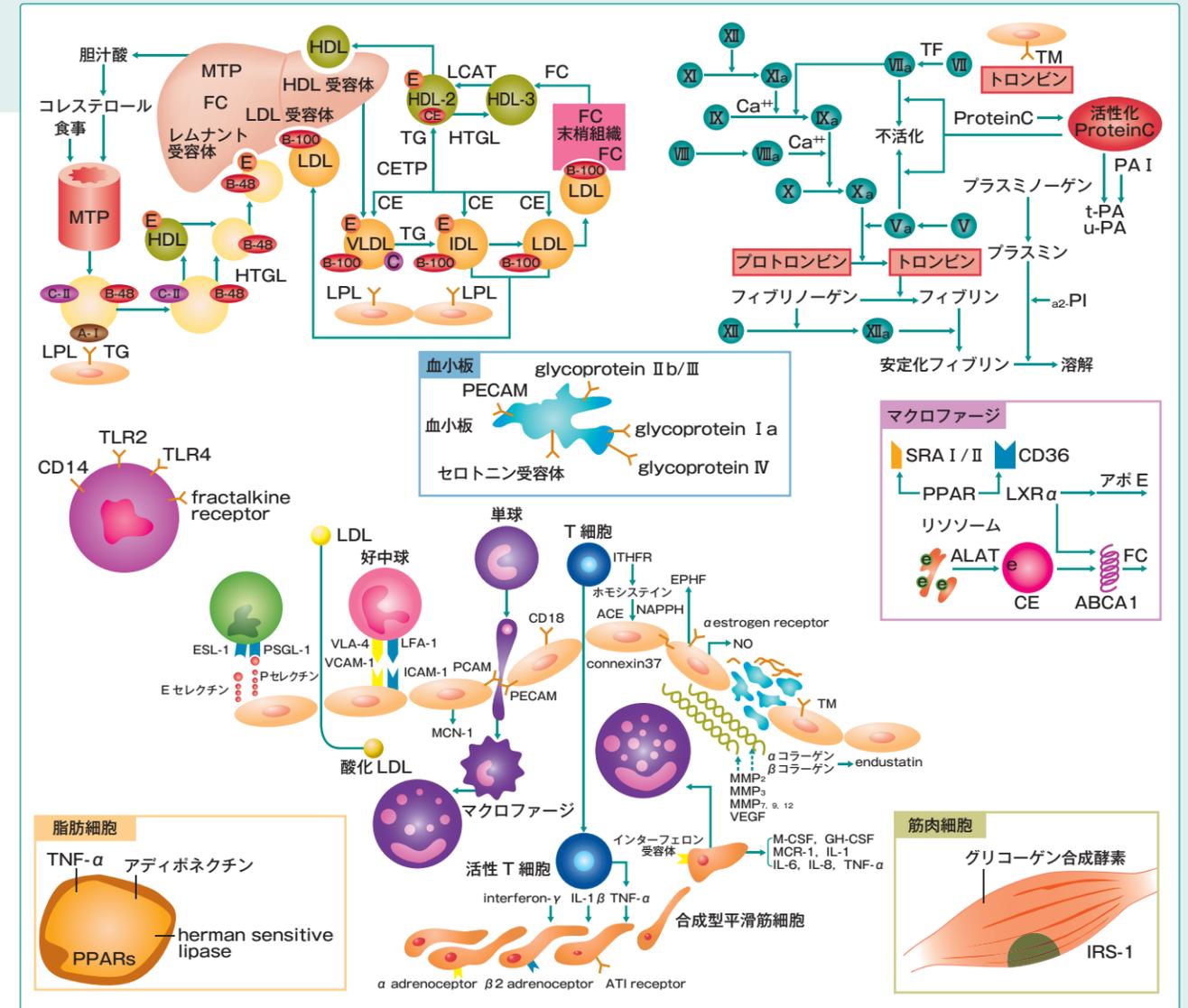


図1 動脈硬化関連候補遺伝子
 CE: cholesterol ester, LDL: lipoprotein, FC: free cholesterol, MTP: mitochondrial transfer protein, TG: triglyceride, HTGL: hepatic triglyceride lipase, CETP: cholesterol ester transfer protein, LCAT: lecithin cholesterol acyltransferase

疾患感受性遺伝因子としての遺伝子多型

ゲノム上には、多数の塩基配列の置換（1塩基配列の置換：狭義の single nucleotide polymorphism (SNP)）、欠失/挿入、繰り返し配列などが存在する。これらを総称して SNP（広義）と呼ぶ。

SNPの同定には、①候補遺伝子アプローチと②全ゲノムアプローチがある。前者は、血圧、高脂血症といった疾患と関連する遺伝子の SNP を同定する方法である。後者

は、全ゲノム情報から新規の遺伝子の SNP を同定する方法である。以下、動脈硬化関連性遺伝子多型（図1）の代表的なものについて簡単に述べる。

動脈硬化症感受性遺伝子多型

肥満関連遺伝子多型

ヒトは、寒さに曝されたときや過食多食の際、体のエネルギー源である ATP を産生することなく、熱を効率よく産