

# テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

## 第2回 I. テーラーメイド医療に必要な基礎知識

# 1. 遺伝子解析 単一遺伝子による糖尿病 (MODY)

### Key Word

MODY, HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , インスリン分泌不全

### 執筆



山縣和也 (Ymagata Kazuya)

熊本大学大学院 生命科学研究部 病態生化学分野 教授

1987年 大阪大学 医学部 卒業, 1991年 大阪大学大学院 医学研究科 (第二内科) 博士課程修了, 1993～1996年 米国シカゴ大学 生化学分子生物学部門, 1998年 日本学術振興会特別研究員 (PD), 2000年 大阪大学大学院 医学系研究科 助手, 2007年より現職。【研究分野】糖尿病の遺伝因子, インスリン分泌機構, 転写因子

### はじめに～単一遺伝子による糖尿病～

一般の糖尿病は、多数の遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する。通常の2型糖尿病の発症に関与する遺伝子とは、「糖尿病のなりやすさ (=発症感受性)」を規定しているものであり、TCF7L2やKCNQ1遺伝子はその代表例である。しかし、一部の糖尿病は、ある特定の遺伝子の異常の有無で発症するかしないかがほぼ決定されてしまう。このようなタイプの糖尿病が単一の遺伝子異常による糖尿病であり、MODYは、単一遺伝子の異常によって発症する糖尿病の代表である。

表1 MODY原因遺伝子

	MODY1	MODY2	MODY3	MODY4	MODY5	MODY6
遺伝子	HNF-4 $\alpha$	グルコキナーゼ	HNF-1 $\alpha$	IPF-1	HNF-1 $\beta$	NeuroD
染色体	20q	7p	12q	13q	17q	2q
日本における発生頻度	まれ	まれ	多い (-15%)	まれ	まれ	まれ

maturity-onset diabetes of the young (MODY) は、TattersallおよびFajansにより提唱された糖尿病の原因遺伝子であり、常染色体優性遺伝形式をとり、通常25歳までの若年で発症することが特徴である。人種差はあるが、全糖尿病の数%はこの範囲に入ると考えられている。現在までに6種類の確実なMODY原因遺伝子が同定されている。

筆者らは、膵 $\beta$ 細胞に発現している転写因子hepatocyte nuclear factor (HNF) ファミリーの遺伝子異常でMODY1, 3, 5が発症することを明らかにした<sup>1-3)</sup>。グルコキナーゼ遺伝子 (MODY2) 以外の5種類の原因遺伝子はすべて転写因子病であるといえる (表1)。

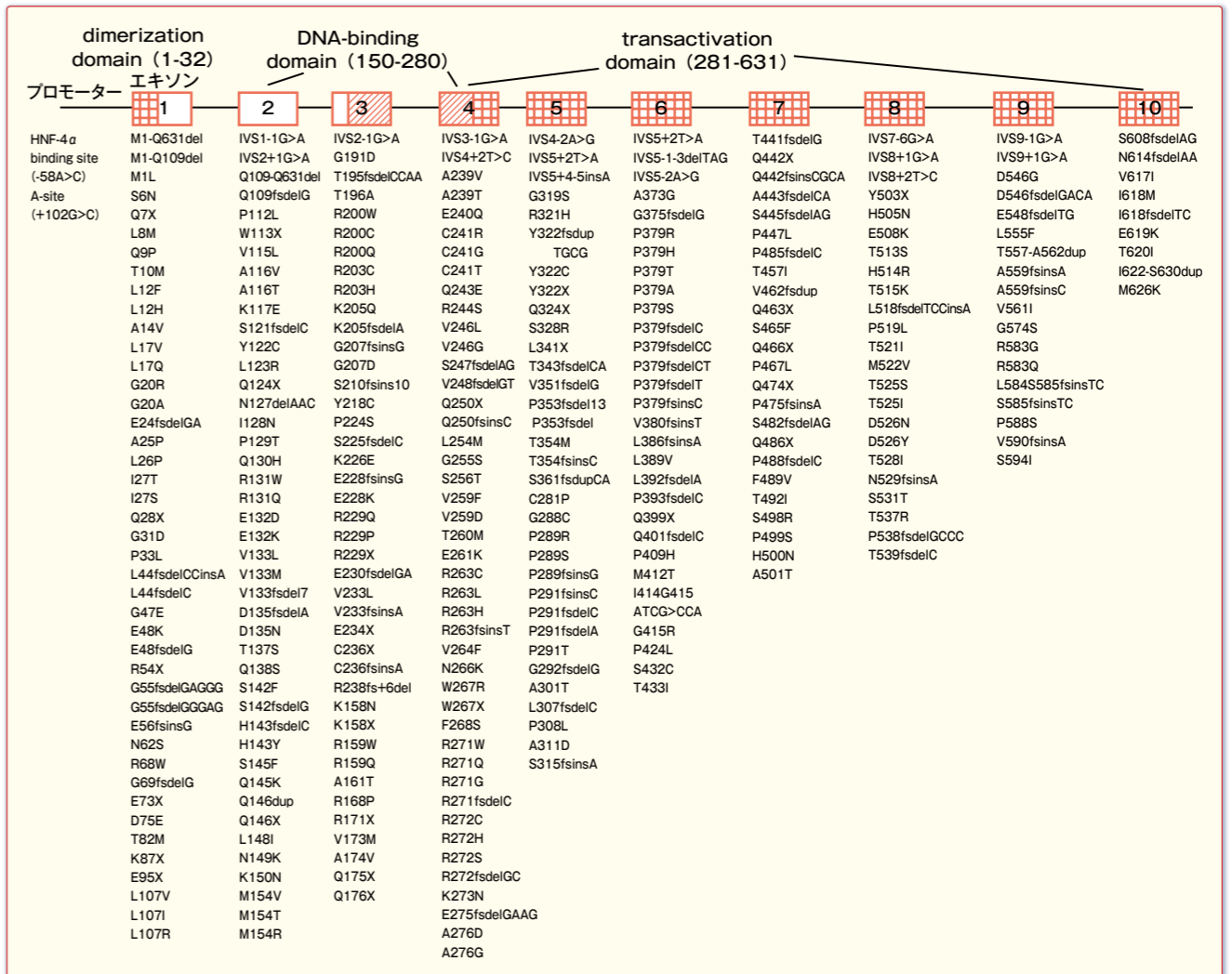


図1 HNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常

### HNF-1 $\alpha$ /MODY3

#### 病態の特徴

HNF-1 $\alpha$ は、肝臓、腎臓、小腸、膵臓などに発現する転写因子である。筆者らが同定したHNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常によるMODY3は、MODYのなかで最も頻度の高いものである。最近の全ゲノム解析の結果、HNF-1 $\alpha$ の遺伝子多型は、通常の2型糖尿病の疾患感受性にも関与していることが明らかになり、HNF-1 $\alpha$ はMODYのみならず、2型糖尿病の

遺伝素因である。

現在までに報告されているHNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常について図1に示す。遺伝子のいずれの領域においても変異が同定されているが、転写活性領域のフレームシフト変異であるP291fsinsC変異は最も頻度の高い遺伝子変異である。

MODY3/HNF-1 $\alpha$ 異常型糖尿病の基本的な病態はインスリン分泌不全であり、肥満は通常認めない。図2

は、MODY3患者のOGTT時における血中CPR値の変動を示したものである。グルコース刺激に対して、インスリン分泌の増加が認められない。

#### 診断

図3に、日本人MODY3の1症例を示す。発端者は、学校検診で尿糖を指摘された13歳の児童である。BMIは17とやせており、自己抗体は陰性であったが、臨床的には1型糖