

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

第3回 I. テーラーメイド医療に必要な基礎知識

2. 遺伝子解析

1型糖尿病遺伝子解析の最新情報

Key Word

- ・ 1型糖尿病
- ・ 遺伝因子
- ・ 疾患感受性遺伝子
- ・ ゲノムワイド関連解析

執筆



栗田卓也 (Awata Takuya)
埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授

1981年 東京大学 医学部 卒業。1986年 自治医科大学 内分泌代謝科 助手。1993年 マサチューセッツ大学 病理学教室 博士研究員。1995年 埼玉医科大学 第四内科 講師。1999年 埼玉医科大学 中央研究施設 RI 部門主任 兼 第四内科 助教授。2005年 同 教授。2008年 埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授。診療科長。2010年 同 運営責任者。



山下富都 (Yamashita Hisakuni)
埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 助教

2003年 埼玉医科大学 医学部 卒業。2005年 埼玉医科大学病院 内分泌・糖尿病内科 助手。2007年より現職。

はじめに

1型糖尿病は、膵β細胞の破壊によるインスリン欠乏により発症するタイプの糖尿病である。1型糖尿病の多くは自己免疫疾患であり、膵β細胞に対する細胞性免疫により発症すると考えられている。単一遺伝子の変異による1型糖尿病として、AIRE 遺伝子変異による多腺性自己免疫症候群1型 (APS-1、あるいは

APECED)¹⁾ や FOXP3 遺伝子変異による IPEX 症候群²⁾ が知られているが、非常にまれであり、一般の1型糖尿病は、複数の遺伝因子 (疾患感受性遺伝子) および環境因子が発症に関与する多因子疾患である。1型糖尿病の感受性遺伝子は、大きく HLA 領域の遺伝子と HLA 以外 (非 HLA) の遺伝子³⁾ に分かれ

る。遺伝学的な解析では、HLA 領域の遺伝子は遺伝因子 (家族集積性) の 50% 程度を説明する強い感受性効果を有しており、その主体は DRB1 遺伝子および DQB1 遺伝子である。一方、これまでに多くの非 HLA 感受性遺伝子座位が同定されたが、それらの感受性効果は弱い。非 HLA 感受性遺伝子領域に関

しては、まず候補遺伝子解析により INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA 遺伝子が同定された。その後、ゲノムに

稠密に分布する 1塩基多型 (SNP) を解析する技術の進歩により、2006年以降に数多くの感受性遺伝子座位

が同定された。本稿では、1型糖尿病感受性遺伝子の現状を述べる。

HLA 遺伝子

第6番染色体短腕 6p21 の約 4000 kb にわたるヒト主要組織適合遺伝子複合体抗原 (MHC) である HLA 領域には、多くの免疫応答・自己寛容に関係する遺伝子が集簇している。そのため多くの自己免疫疾患との関連の報告があるが、1型糖尿病と HLA との関連の報告は 1970年代からなされてきた⁴⁾。現在では、HLA は 1型糖尿病の最大の遺伝因子であり、その本体はクラスII 遺伝子の HLA-DRB1 および HLA-DQB1 であることが判明している。また、HLA との関連は解析されたすべての人種・民族で認められ、モデル動物である NOD マウス⁵⁾、BB ラット⁶⁾ などでも、ヒトの HLA-DRB1, HLA-DQB1 に対応

する MHC クラスII 遺伝子が主要な遺伝因子である (図1)。1型糖尿病に関連する HLA ハプロタイプには民族差がある。白人では DR4 (DRB1*04:01, 04:02 あるいは 04:05)-DQB1*03:02 と DR3 (DRB1*03:01)-DQB1*02:01 が高感受性ハプロタイプであり、とくにそのヘテロで発症リスクが顕著となるヘテロ効果 (一般集団で数%であるのに対して1型糖尿病患者で30~40%) が認められる。一方、日本人では、白人ではほとんどみられない DRB1*04:05-DQB1*04:01, DRB1*08:02-DQB1*03:02, DRB1*09:01-DQB1*03:03 が代表的な感受性ハプロタイプであり、DRB1*04:05-DQB1*04:01 と

DRB1*08:02-DQB1*03:02 の組み合わせではヘテロ効果が認められるが、DRB1*04:05-DQB1*04:01 と DRB1*09:01-DQB1*03:03 にはヘテロ効果が認められない^{7,8)}。代表的な抵抗性ハプロタイプとしては、DRB1*15:01-DQB1*06:02 は共通であるが、日本人では、さらに白人ではまれな DRB1*15:02-DQB1*06:01 が認められる。こうした感受性・抵抗性ハプロタイプの民族差は、一般人口における著明な HLA ハプロタイプ頻度の違いに起因するものであるが、多くの報告のメタ解析では、特定のハプロタイプの効果は報告間ではほぼ同様に認められている (表1)⁹⁾。また、ハプロタイプ間の比較によ

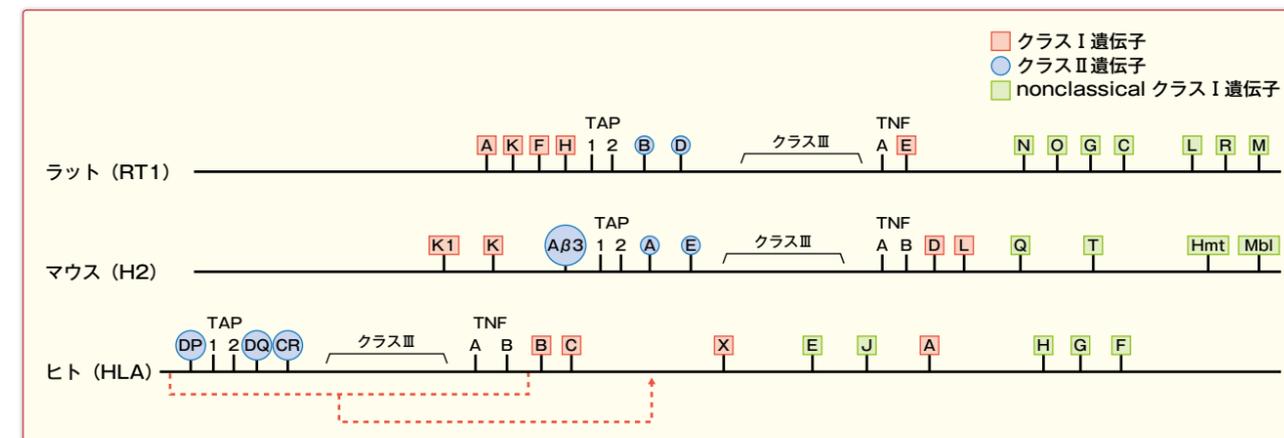


図1 ラット、マウス、ヒトのMHC領域遺伝子(文献33)
ラット、マウスでは、クラスII、クラスIII領域はクラスI領域を分断している(最下段の破線に示す転座によるものと推測されている)。