

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

第4回 1. テーラーメイド医療に必要な基礎知識

2. 遺伝子解析

2型糖尿病遺伝子解析の最新情報

Key Word

- ・ SNP
- ・ ゲノムワイド相関解析 (GWAS)
- ・ *KCNQ1*
- ・ rare variant

執筆



安田和基 (Yasuda Kazuki)
 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 代謝疾患研究部 部長
 1987年 東京大学 医学部 卒業、東京女子医大糖尿病センター、米国シカゴ大学生化学 (G.I.Bell 教授)、朝日生命糖尿病研究所、千葉大学 医学部 遺伝子病態学講座を経て、2000年 国立国際医療研究センター研究所 代謝疾患研究部 部長 (2010年独立行政法人化に伴い組織変更)。【研究分野】 糖尿病・代謝疾患の分子生物学的遺伝子解析および病態マーカー探索。

はじめに

2003年になされたヒトゲノム配列解読は、ヒト生命科学・医学における最大の成果のひとつとされている。それ以来、ヒトゲノムには予想以上に「多様性 (個人差)」が存在することが明らかになりつつある。ゲノムの多様性は、体格や性格、能力を含め、個人のさまざまな特徴の

基盤と考えられるが、病気の罹りやすさ (疾患感受性) や薬の効きやすさ (反応性) にも関係する。2型糖尿病の遺伝素因の全貌は、つい最近までほとんどわかっておらず、「遺伝学者の悪夢 (geneticists' nightmare)」と呼ばれていた。ところがここ数年、疾患遺伝子解析に

おいて、ゲノム全体を一気に解析する、「ゲノムワイド相関 (関連) 解析 (GWAS)」という方法が利用できるようになり、現在までに少なくとも40~50程度の2型糖尿病遺伝因子が報告されている。本稿では、こうした研究の現状を紹介する。

多因子遺伝子病としての2型糖尿病

一般に疾患の原因は、主に遺伝子により生まれつき決定されている部分 (遺伝因子) と、後天的・外的原因による部分 (環境因子) の2つに大別される。糖尿病を含むほとんどの疾患は、両者が複雑に組み合わさって発症し、患者によってその組み合わせの内容もさまざまである (図1)。

ある疾患への遺伝子の関与を示唆する疫学的事実はいくつかあるが、「一卵性双生児での一致率が二卵性より高い」が遺伝子の関与の決め手とされる。2型糖尿病では、診断基準や報告にもよるが、一卵性双生児での一致率は50~80%に及び、二卵性の10~30%よりかなり高い。一方で、一卵性での一致率が100%でないことや、近年糖尿病が急増している事実は、環境因子の関与を示している。

糖尿病は非常に不均一な病態である。臨床的に「2型糖尿病」として

診療されている症例のうち、1~数パーセントは単一遺伝子の異常により引き起こされていると考えられている。この場合、遺伝子の効果が強く、疾患の「決定因子」となって、ほとんど環境因子の寄与なしに発症しうる。これらについては、本連載の別稿 (第2回、本誌2012年6月号) を参照してほしい。

2型糖尿病は、原則として一人の

患者に複数の遺伝因子と環境因子が関与する「多因子遺伝病」である。その個々の遺伝因子の効果は弱く、疾患の「リスク因子」であり、「疾患感受性遺伝子」と呼ばれる。その本体は、ヒトゲノムの個人差 (多様性) のうち、とくにSNP(s) (single nucleotide polymorphism(s); 一塩基多型) が主体と考えられる。

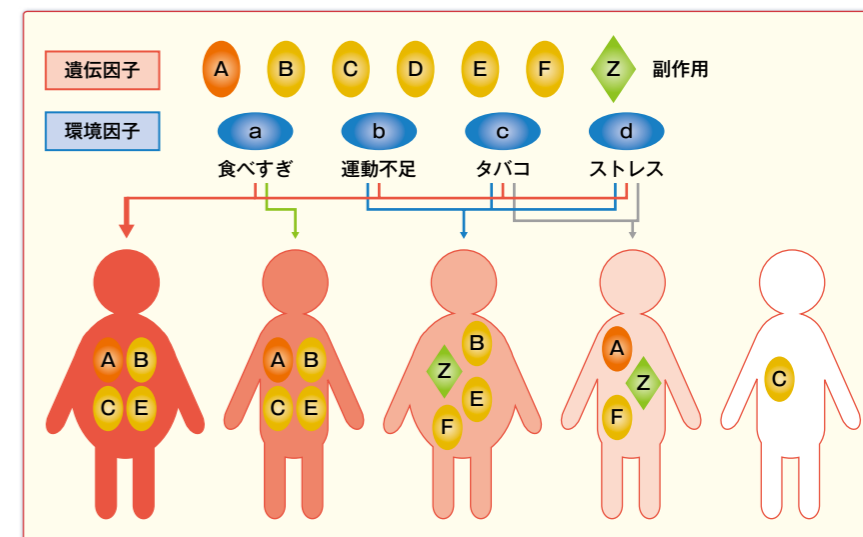


図1 多因子遺伝病の遺伝因子

候補遺伝子解析から

従来の糖尿病の遺伝因子研究の中心は、糖・エネルギー代謝に関する基礎的知見から、病気への関与が予想される遺伝子を調べる「候補遺伝子アプローチ」であり、また、アミノ酸変化を伴う変異が主に注目されていた。これまで多くの候補遺伝子が解析されてきたが、異なる研究で

必ずしも結果の再現性が十分でなく、糖尿病の遺伝の全体像を説明するにはほど遠い。日本人でよく研究されている代表例を取り上げる。

PPAR γ

脂肪組織の分化増殖を制御する転写因子である peroxisome

proliferators-activated receptor γ (PPAR γ) は、インスリン抵抗性改善薬の標的分子でもある。このPPAR γ をコードする *PPARG* 遺伝子の脂肪組織特異的な γ 2 アイソフォームの活性低下型 Pro12Ala (12番目のアミノ酸プロリンがアラニンに置換する) 多型について、日