

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

第6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

合併症遺伝子の最新情報：細小血管症

Key Word

糖尿病性腎症, 糖尿病網膜症, ゲノムワイド関連解析

執筆



前田 士郎 (Maeda Shiro)
理化学研究所ゲノム医科学研究センター
内分泌代謝疾患研究チーム チームリーダー

1985年滋賀医科大学 卒業、滋賀医科大学 第3内科 入局、1990年滋賀医科大学大学院 修了、医学博士、滋賀医科大学 第3内科 助手 (1993～1996年ミシガン大学 病理学教室 研究員)、2000年理化学研究所遺伝子多型センター 研究員、2001年同センター 糖尿病性腎症関連遺伝子研究チーム チームリーダー、2008年より現職 (2008年順天堂大学医学部大学院 スポーツロジーセンター 客員教授 兼任、2012年聖マリアンナ医科大学 代謝内分泌内科 客員教授 兼任)。**【研究分野】** 遺伝子探索を中心とした糖尿病および糖尿病性腎症の病因解明。

はじめに

糖尿病性腎症などの細小血管合併症の進展には個人差があると多くの糖尿病臨床医が感じている。すなわち、同じ血糖コントロール状況であっても一定の罹病期間で腎症が比較的早く進行する症例もあれば、まったく進行しない症例も存在する。さらに網膜症と比較し、腎症の進展は一部の症例に限られることも報告されていることから、糖尿病性腎症の発症進展にはなんらかの遺伝子の関与が強く示唆されている。このような個人

差を規定しているのは、特定領域におけるヒトゲノム配列の個人差 (遺伝子多型) と考えられる。一方、全ゲノム領域を網羅した大規模な感受性遺伝子探索 (ゲノムワイド関連解析; GWAS) が可能となり、2型糖尿病などではすでに多くの疾患感受性遺伝子解明が達成されている¹⁾。GWASが登場するまで、2型糖尿病などのありふれた疾患の感受性遺伝子領域同定は困難を極めていたが、GWASの普及により、疾患感受性遺伝子研究は

一気に加速し大きな転機を迎えたと言える。しかし、糖尿病性腎症などの糖尿病合併症に関するGWASは、2型糖尿病研究などと比較すると遅れをとっている感は否めず、糖尿病性腎症の疾患感受性遺伝子領域のほとんどは現時点では明らかとなっていない。そこで本稿では、GWASを中心としたゲノム研究および、糖尿病性腎症を始めとした糖尿病性細小血管合併症の感受性遺伝子領域探索の現状について最新の情報を紹介する。

糖尿病性腎症の遺伝素因

糖尿病性腎症の発症進展になんらかの遺伝因子が関与することは、過去の疫学研究の結果から示唆されている。1型糖尿病において糖尿病性腎症および網膜症の累積頻度と糖尿病罹病期間との関係を調べた結果では、

網膜症の頻度は罹病期間とともに直線的に増加するのに対して、腎症の頻度は20～25年で全体の30%前後で頭打ちとなり以後の発症はほとんどないことが知られている (図1)²⁾。さらに、糖尿病性腎症の家族内集積

が1型糖尿病, 2型糖尿病ともに認められていることから、糖尿病性腎症の発症進展にはなんらかの遺伝因子の関与が強く示唆されている。

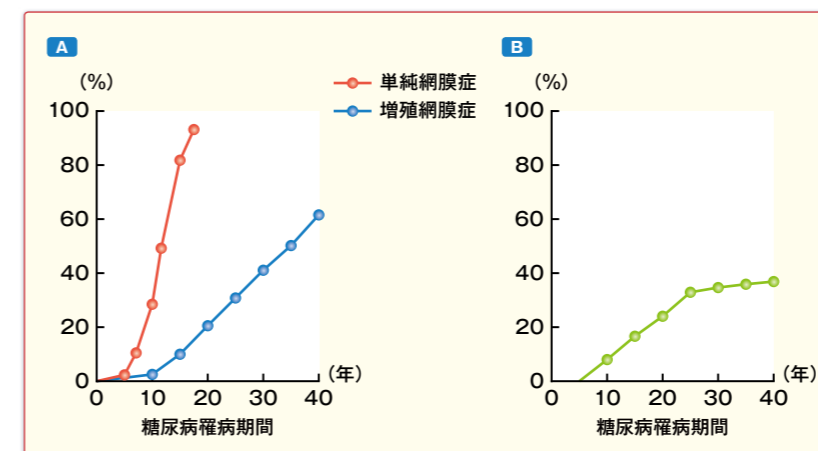


図1 糖尿病性細小血管障害の累積頻度 (文献2一部改変)
A: 網膜症 / B: 腎症
網膜症の頻度は罹病期間とともに直線的に増加し、単純網膜症はほとんどの症例で発症している (A)、一方腎症の頻度は20～25年で全体の30%前後となり、頭打ちとなっている (B)。

GWAS以外の糖尿病性腎症遺伝子解析

多くの候補遺伝子内の多型と糖尿病性腎症との関連が調べられているが、結論は導きだされないままとなっている。アンジオテンシン変換酵素遺伝子 (ACE) のイントロン16に存在する insertion/deletion (I/D) 多型は、血中 ACE 活性や組織内の ACE 発現と関連すると報告され (図2)³⁾、最も精力的に解析が行われている。これまでの報告を総合すると、D対立遺伝子を持つ症例では腎組織内 ACE 発現量が多く、腎症疾患感受性に寄与していると推察される³⁾。一方、強力な2型糖尿病関連

遺伝子として同定された *KCNQ1* 領域の SNPs と糖尿病性腎症との関連

が認められている (図3)⁴⁾。興味深いことに、感受性対立遺伝子は2

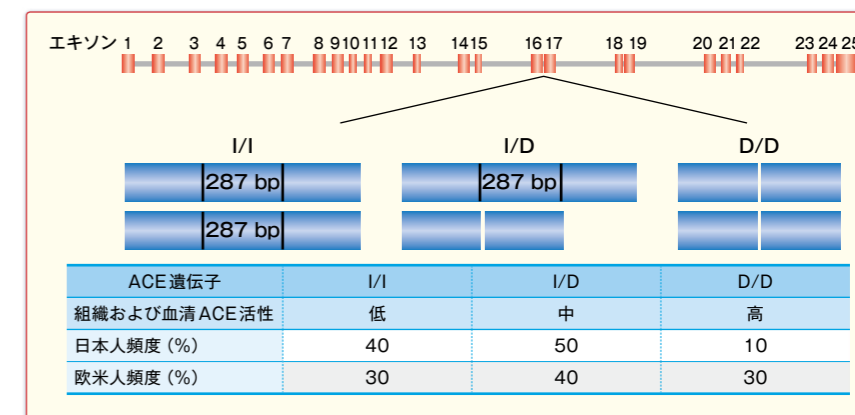


図2 ACEの挿入欠失 (insertion/deletion; I/D) 多型
イントロン16内で287 bpの配列が欠失していると (deletion; D)、組織および血清 ACE 活性が高いとされている。日本人ではD対立遺伝子頻度は欧米人に比べて低い。