

# テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

## 第7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 ：大血管症（動脈硬化）

### Key Word

- ・糖尿病性大血管症
- ・genome wide association study (GWAS)
- ・single nucleotide polymorphism (SNP)

### 執筆



#### 片上直人 (Katakami Naoto)

大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 / 代謝血管学寄附講座 助教

1996年 滋賀医科大学 医学部 卒業。大阪大学医学部附属病院 第一内科 勤務。1997年 大阪警察病院 内科 勤務。2004年 大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科学 卒業。大阪大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 勤務（医員）。2011年より現職。



#### 山崎義光 (Yamasaki Yoshimitsu)

大阪大学先端科学イノベーションセンター 招聘教授、株式会社サインポスト 代表取締役

1976年 大阪大学 医学部 卒業。1979～81年 トロント大学 留学。1987年 大阪大学 医学部（第一内科）助手。1999年 大阪大学大学院 医学系研究科 助教授。2004年 大阪大学医学部附属病院 栄養マネジメント部 副部長。2005年 大阪大学医学部附属病院 病院教授。2006年より現職。



#### 下村伊一郎 (Shimomura Ichirou)

大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授

1989年 大阪大学 医学部 医学科 卒業。大阪大学 第2内科学 入局。1993年 大阪大学大学院 医学博士課程 修了。市立豊中病院 内科 医員。1995年 テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター 分子遺伝学講座 研究員。1999年 同 Assistant Professor。2001年 大阪大学大学院 医学系研究科 分子制御内科学・未来開拓学術研究推進事業 リサーチアソシエイト。2002年 大阪大学大学院 生命機能研究科・医学系研究科 病態医学 教授。2004年より現職。

### はじめに

動脈硬化性疾患は、糖尿病、高血圧、脂質異常症など多くの生活習慣病によって引き起こされる

complex disease である。その発症・進展には、さまざまな環境因子と遺伝因子が関与していることは以

前からよく知られており、候補遺伝子関連解析やゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ;

GWAS) などの手法を用いて、動脈硬化性疾患関連遺伝子 (多型) の探索が精力的に行われてきた。その結果、多種多様な遺伝子 (多型) が動脈硬化性疾患に関連することが報告されてきた。

一方、糖尿病は動脈硬化のきわめて重要なリスク因子である<sup>1)</sup>と同時に、それ自体が多因子疾患であり、多数の環境因子や遺伝因子の影響を

受けている。このため、非糖尿病患者に発症する動脈硬化性疾患と糖尿病患者に合併した動脈硬化性疾患 (糖尿病大血管症) では、リスクとなる遺伝子多型の寄与度が異なる可能性がある。したがって、“糖尿病大血管症の遺伝素因”を明らかにするには、厳密には、一般集団のコホートを用いて糖尿病大血管症の発症にかかわる遺伝素因を探索する必要があ

る。残念ながら、このような研究はまだ行われていないが、対象を糖尿病患者に絞って動脈硬化性疾患の発症に関連する遺伝子多型を探索する研究はいくつか行われている。

本稿では、動脈硬化性疾患の遺伝素因について概説すると同時に、糖尿病患者における動脈硬化性疾患の遺伝素因について明らかになってきたことを述べたい。

### 動脈硬化性疾患関連遺伝子の探索と同定

若年発症の心血管病の家族歴がある場合には、家族歴がない場合と比較して心血管病に罹患しやすいことが疫学的にも確認されており、動脈硬化性疾患の発症に遺伝素因が関与することは明らかである。このため、従来、主として候補遺伝子関連解析による動脈硬化性疾患関連遺伝子 (多型) の探索が精力的に行われてきた。さらに、2007年以降はGWASによる動脈硬化性疾患関連遺伝子の探索も行われるようになった。その結果、多種多様な遺伝子 (多型) が動脈硬化性疾患に関連することが明らかになってきた。

### 候補遺伝子アプローチによる動脈硬化性疾患関連遺伝子の探索と同定

候補遺伝子アプローチは、動物モデル、遺伝子発現解析、位置的アプローチなどの情報から疾患の発症にかかわる可能性があるとして予測される既知の遺伝子 (候補遺伝子) を選定

し、遺伝子変異と疾患との関連を検討する方法である。

冠動脈疾患、脳梗塞、末梢動脈疾患 (peripheral artery disease ; PAD) などを引き起こす動脈硬化の進展には、耐糖能障害、脂質異常、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、炎症、酸化ストレス、血栓促進傾向など、多数のリスク因子が関与している。そこで、これらのリスク因子と関連する遺伝子を候補遺伝子とし、当該遺伝子上に存在する一塩基変異多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) などを用いて動脈硬化性疾患との関連を探索するケースコントロール関連分析が、数千件以上も行われてきた。

その結果、冠動脈疾患関連遺伝子や脳梗塞関連遺伝子としては、糖・脂質代謝に関連するもの、肥満・インスリン抵抗性に関連するもの、血管機能・血圧に関連するもの、炎症に関連するもの、酸化ストレスに関連するもの、血小板機能・凝固線溶

に関連するものなど、きわめて多くの遺伝子が報告されている。代表的なものを表1、表2に示す。ただし、これらの遺伝子のなかで疾患との関連をメタ解析や前向き試験などによって十分に検証したものはまだ少なく、多くの遺伝子に関しては今後検証作業を進めていく必要があると思われる。

### GWASによる動脈硬化性疾患関連遺伝子の探索と同定

候補遺伝子アプローチは、機能が判明している遺伝子を対象とするため、その遺伝子 (多型) の機能解析へのアプローチは比較的容易である。ただし、あくまでも既知の遺伝子が対象であるため、未知の遺伝子は検索の対象から漏れるという方法論上の限界がある。そこで近年、全ゲノム領域に配置した数十万ものSNPを用いて網羅的に相関解析を行うGWASが急速に進められるようになってきた。その結果、新