

# II-1

特集 糖尿病の「体質」：発症する人とならない人の違いはなにか？

## II. 糖尿病の遺伝素因：単一遺伝子病

# MODY

堀川幸男<sup>1,2)</sup>，塩谷真由美<sup>3)</sup>

1) 岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学  
2) 岐阜大学医学部附属病院 医療連携センター  
3) 岐阜大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科

MODYは糖尿病全体の1～5%程度を占めるとされ、糖尿病外来を受診する患者のなかには存在しうると考えながら診療にあたるべきである。MODYを疑った場合には、糖尿病診断のきっかけと年齢、インスリン分泌能の評価、糖尿病家族歴、糖尿病以外の表現型の評価などを行った後、遺伝カウンセリングを経た遺伝子検査が必要となる。糖尿病の成因を正しく診断することは、患者1人のみならず家族についても、病態に適した治療法の選択、予後の改善につながる可能性がある。本稿ではMODY1～6を中心に、原因遺伝子の役割やそれぞれの特徴について概説する。

### はじめに

糖尿病と診断した場合には、その成因についても必ず検討する必要がある。糖尿病の成因にはさまざまあるが(図1)、そのなかには遺伝的要素を有するものが少なくない。糖尿病のなかで大部分を占める2型糖尿病においても、遺伝率は30～70%と推定されており、遺伝的素因は重要な発症因子である。しかし2型糖尿病は、多数の遺伝因子と環境因子が複雑に影響し合って発症する多因子疾患であるために、個々の遺伝子の糖尿病発症に与える影響力は比較的小さい。それゆえ原因遺伝子ではなく、感受性遺伝子と呼ばれる。それに対して、Maturity-onset diabetes of the young〔MODY; OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) #606391〕は、1つの遺伝子の変異によって糖尿病を発症する単一遺伝子疾患の糖尿病であり、その1つの遺伝子が原因遺伝子と

なる(図2)。糖尿病の成因について十分に検討せず、MODY症例を1型や若年発症2型糖尿病と誤って診断することによって、適切な糖尿病治療を提供できない可能性もあり、またその家族や子孫についても、正しい診断の機会が失われることになることを忘れてはならない。

### MODYとは

1974年にTattersallによって、膵β細胞の機能異常により、25歳以下の若年でインスリン非依存性の糖尿病を発症し、常染色体優性遺伝形式を示す症例が発表され、1975年、TattersallとFajansによりMODYという名称が導入された。その後、分子遺伝学的手法の進歩により、1992年に初めてGCK遺伝子が同定され、以降相次いでMODY1、3～6の原因遺伝子が同定された。MODYの原因遺伝子同定に用いられたのは、パラメトリック連鎖解

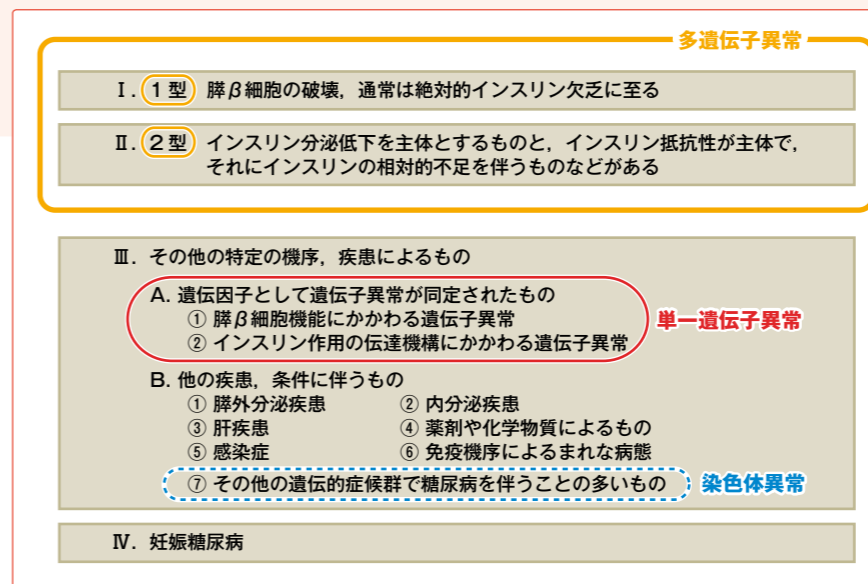


図1 糖尿病の成因分類  
MODYはIII-Aの膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常に含まれる。

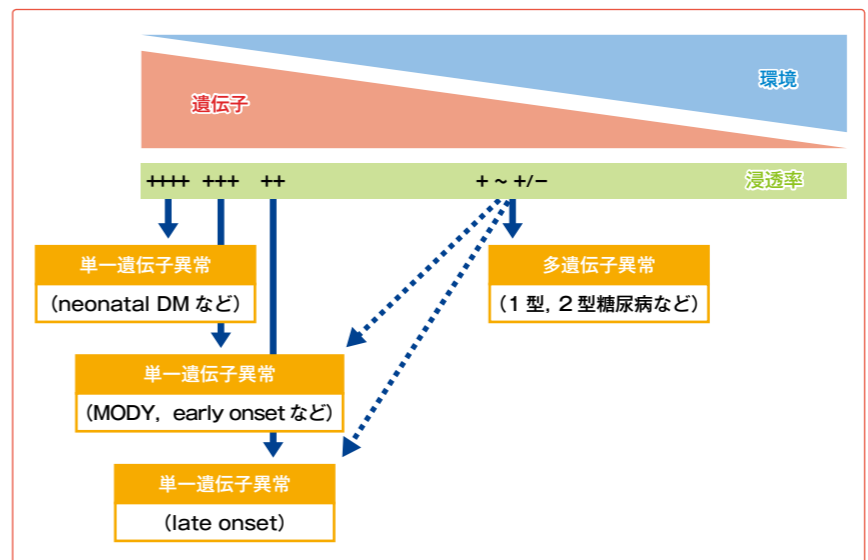


図2 糖尿病表現型と遺伝子の影響についての概念図  
破線矢印は、単一遺伝子異常であっても、2型糖尿病の感受性遺伝子などがBMIや発症年齢などの表現型に影響する場合があることを示す。

析という遺伝統計学的手法で、大きなMODY家系において、ゲノム全体に散在するDNAマーカーと糖尿病の伝わり方の一致あるいは不一致を計算し、原因遺伝子を絞り込んでいく方法である。その後MODY遺伝子は、14番目まで報告されているが(表1)、複数家系による再現性の観点から、一般的にはMODY1～6がMODYとして確立されている。MODYも含め、単一遺伝子異常による糖尿病の原因遺伝子は、膵β細胞のグルコース応答

性インスリン分泌経路に位置するものが多い。そのため、MODY症例はインスリン分泌能が低く、ほとんどが痩せ型の体型を示す。これまでに同定されているMODY遺伝子の変異は、MODY5以外では点変異がほとんどであるが、MODY5ではエクソンの一部欠損あるいは全エクソン欠損が多く、点変異は少ない。そのためMODYの遺伝子検査では、エクソンやプロモーター領域の配列に点変異がないかどうか