

1

特集 糖尿病性腎症 — 成因解明と寛解をめざした治療戦略 —

糖尿病性腎症疾患感受性遺伝子はどこまで解明されたか

前田士郎

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

長期間血糖コントロール不良にもかかわらず腎症の進展がほとんどない、逆に比較的コントロール良好あるいは罹病期間が短いにもかかわらず腎症が進行している、こういった症例が糖尿病臨床の場において、しばしば経験される。疫学研究の結果からも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がその詳細は未だ十分には解明されていない。一方、ヒトゲノム研究の進歩により配列、1塩基多型 (SNPs)、ハプロタイプ地図の情報が次々と整備され全ゲノム領域を網羅した大規模な感受性遺伝子探索が実現可能となり、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。糖尿病性腎症に関しても同様の手法による解析が始められており、そこで本稿では糖尿病性腎症の遺伝因子探索の現状について、最近の知見をふまえ概説する。

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、腎症の頻度は20年から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¹⁾ (図1)。このことから腎症に罹患する患者は糖尿病患者のなかでも比較的限られた症例であることが示唆されている。さらに糖尿病性腎症の家族内集積が1型糖尿病²⁾ (図2)、2型糖尿病³⁾ 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が関与することは確実と考えられている。しかしながら糖尿病性腎症の疾患感受性遺伝子は複数存在し (図3)、また個々の感受性遺伝子の効果は弱く、さらに環境因子が複雑に関与することから、その同定は長らく困難な状況が続いていた。

疾患感受性遺伝子探索手法の変遷

数年前まで感受性遺伝子探索には病因論に基づく候補遺伝子解析とマイクロサテライトマーカーといわれる繰り返し多型を用いた連鎖解析の2つの手法が主流であった。

略語解説

SNPs: single nucleotide polymorphisms / SLC12A3: solute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3, thiazide-sensitive sodium-chloride co-transporter / ELMO1: genes involved in engulfment and cell motility 1 / NCALD: neurocalcin δ / EMT: epithelial to mesenchymal transition / GoKinD: genetics of kidneys in diabetes

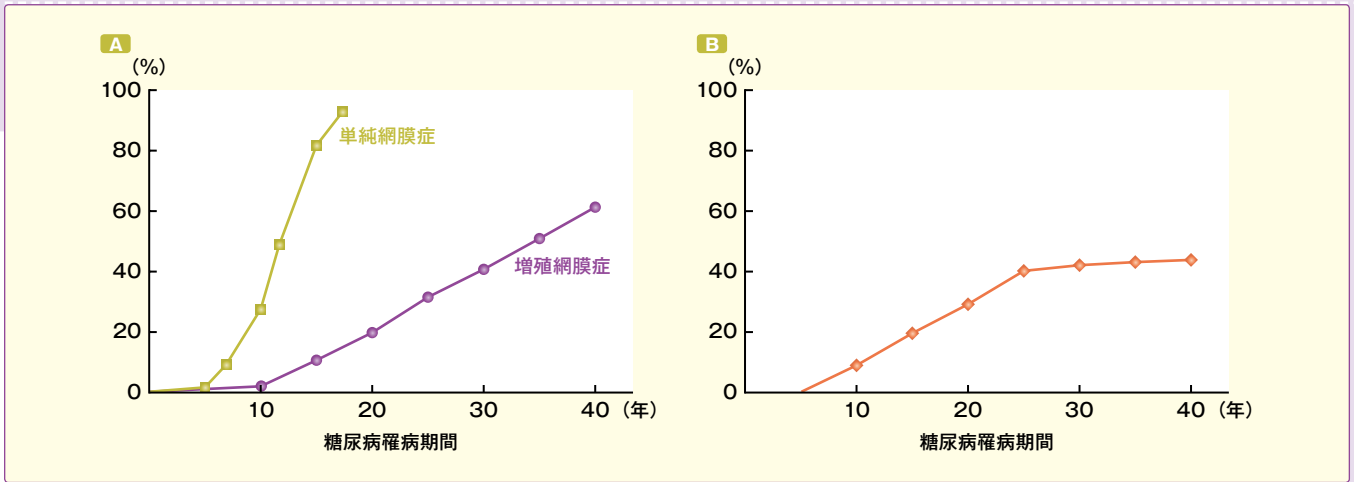


図1 糖尿病細小血管障害の累積頻度(文献1引用改変)
A: 網膜症 / B: 腎症

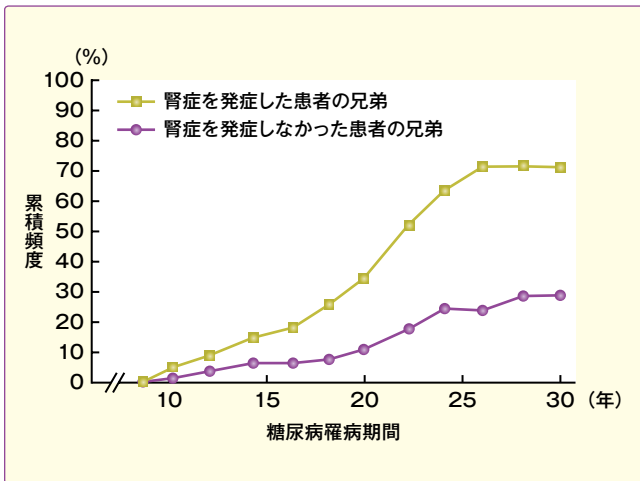


図2 糖尿病性腎症の家族内発生(文献2引用改変)

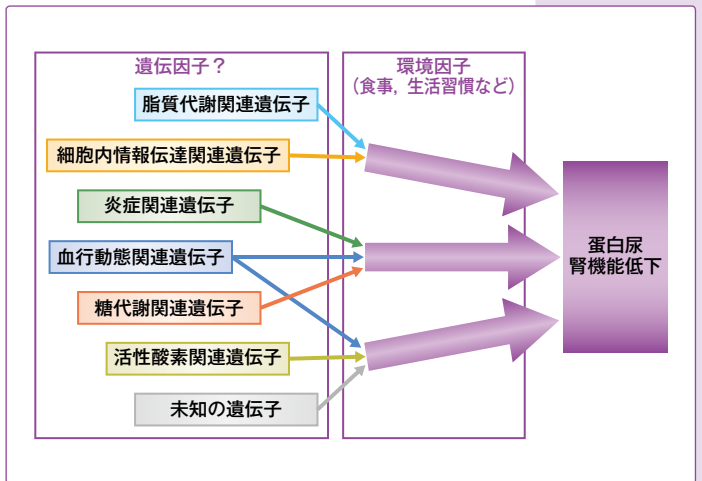


図3 糖尿病性腎症と遺伝因子および環境因子

候補遺伝子解析

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子など糖尿病性腎症の成因にかかわることがすでに知られている遺伝子内の遺伝子多型と糖尿病性腎症との関連をみるものであり、多くの候補遺伝子と腎症との関連が報告されてきた(表1)。

代表的なものにレニン・アンジオテンシン系遺伝子があり、なかでも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、最も精力的に解析が行われている(図4)。2型

糖尿病患者ではDD genotypeと腎症の発症進展との関連が報告されており、とくに日本人ではその傾向が強いようである。このI/D多型と糖尿病性腎症との関連はメタアナリシスの結果でも確認されており⁴⁾、現時点では最も有力な腎症感受性遺伝子のひとつと考えられる。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ものと考えられる。またこのI/D多型とアンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン1型受容体遺伝子多型を組み合わせると腎症疾患感受性の判定により有用であることが示唆されており、疾患感受性遺伝子型の保有数が多いほど腎症の危険率が増すとされている(図5)⁵⁾。

最近、欧米人での比較的大規模な候補遺伝子解析が行われ、UNC13B遺伝子が有力な糖尿病性腎症感受性遺伝