

# 糖尿病罹患体質の解明戦略 — 集団ゲノムと個人ゲノム —

井ノ上逸朗 *Ituro Inoue* (国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門教授)

● key words GWAS / 次世代シーケンサー / 儉約遺伝子仮説 / 腸内細菌

## はじめに

*Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”*

By James Neel (1962)

本稿は「糖尿病の遺伝素因の解明研究」と題する特集の最初の稿ということで、ある程度総論的なことを期待されているとして進めていきたい。箴言を最初に記載することは体裁を期待してのことであるが、糖尿病の遺伝要因についていわゆる体質的な要因と進化的要因を考え儉約遺伝子仮説を唱えたJames Neelの言葉を示した。2型糖尿病は典型的な多因子疾患であり、遺伝要因のみならず食事などの生活習慣が大きく関与する。遺伝要因に関して、体質という漠然とした言葉がタイトルに使われるゆえんでもある。2型糖尿病はインスリン分泌不全、インスリン抵抗性そしてやせ型、肥満型と病型も一様ではない。異なるサブタイプの存在があるので、通常遺伝要因同定は困難となる。近年のゲノム全域アソシエーションスタディ (genome-wide association study : GWAS) はわずかな効果しかない遺伝要因の検出を可能とし、膨大な検体数で検討することにより、遺伝要因からの病型分類も可能となっている。また糖尿病は人類の進化的歴史とも関連し、James Neelは糖尿

病を例として儉約遺伝子仮説を唱えた。体質という言葉や儉約遺伝子仮説は現代的なゲノム解析により消失しつつあるというのが実感である。短い総説の中ですべてを網羅することは不可能であるが、最新の知見を加え、2型糖尿病の遺伝学について考えたい。

## I. Nightmare からの覚醒

1976年にJames Neelは「Diabetes Mellitus -A Geneticist's Nightmare」という論文を米国人類遺伝学会誌に発表した<sup>1)</sup>。グロビン異常症の遺伝様式を明らかにしていた功績や広島、長崎の原爆被害調査委員長を務めた後、ミシガン大学に人類遺伝学講座を世界で初めて開設したNeelであるが、糖尿病の遺伝学についてはどのようにアプローチしていいかわからない状況であり遺伝学者の悪夢と称した。一気に時代を進めて、現在の状況について説明する。GWASというフォースにより2型糖尿病の感受性遺伝子座は続々と同定されている。50~100万カ所のSNP (single nucleotide polymorphism) を一気に解析できるSNPChipの開発とともに膨大な検体収集がそこにあることも触れなければならない。多くの多因子疾患の中で糖尿病は最もよく研究されている疾患であり、かつ多くの遺伝要因が検出されている。遺伝病的なMODY (maturity-onset diabetes of the young)、新生児糖尿病から中間型、そしてcommonなタ