

特集 糖尿病の遺伝素因の解明研究

遺伝素因と環境素因の相互作用

① 糖尿病罹患体質への食生活と運動の影響 —疫学的解析から—

児玉 暁 Satoru Kodama (新潟大学大学院医歯学総合研究科生活習慣病予防検査医学講座助教)

曾根 博仁 Hirohito Sone (新潟大学大学院医歯学総合研究科血液・内分泌・代謝内科学分野教授)

● key words ゲノムワイド関連解析 (GWAS) / 疾患感受性遺伝子 / risk allele / DPP / Finnish DPS

はじめに

わが国における糖尿病の蔓延が叫ばれて久しい。「2012年度の国民栄養調査」によれば、糖尿病が強く疑われる者と糖尿病の可能性を否定できない者の合計は約2,050万人と推計されている。糖尿病は、腎透析導入や成人失明の主要な原因疾患であり、冠動脈疾患や脳卒中など動脈硬化性疾患の強い危険因子であるため、糖尿病の早期発見・治療はきわめて重要である。さらに糖尿病にかかる医療費は、糖尿病とその合併症にかかる直接的治療費だけでも年間約4兆円(世界第4位)と推計され¹⁾、糖尿病の蔓延は医療経済上も大問題である。そのため糖尿病対策は、早期治療のみならず、その予防に力点をおくことが欠かせない。

多くの疾患は、環境要因と遺伝素因の両方がさまざまな割合で関与して発症すると考えられる(図1)。糖尿病においても同様で、戦後の糖尿病患者の急増を鑑みれば、主に肉食中心の欧米型の食生活や運動不足などの環境要因がきわめて重要であることが明らかである一方、遺伝素因も重要であることが双生児研究(twin study)により裏付けられている。たとえば、わが国の報告では、双生児の一方が糖尿病にかかった場合にもう一方も糖尿病に罹患する確率(一致率)は、二卵性双生児では40%であるが、一卵性

双生児では83%にのぼる²⁾。

従来の糖尿病遺伝素因の解明法は、糖尿病発症のメカニズムに関与する遺伝子を逐次同定する、候補遺伝子アプローチが主体であった。しかし、糖尿病が多因子遺伝であることを考えれば、こうしたアプローチは、疾患の遺伝的背景の全体像をとらえるには不十分である。近年、全ゲノムに分布する遺伝子多型、特に、十万~数十万種の単一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を対象に、疾患感受性遺伝子を同定するゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)が普及し、糖尿病の大部分を占める2型糖尿病においても、現時点において、関連する遺伝子部位が83カ所同定されており³⁾、今後、さらに多くの疾患感受性遺伝子の発見が期待されている。

糖尿病の予防戦略の1つとして、スクリーニング検査により糖尿病発症リスクが高いと判定された者を対象に集中的な生活指導を行うことで、国レベルでの糖尿病患者数減少に結び付けるという手法が考えられる。しかし、数え切れないほどの疾患感受性遺伝子が同定されている現在においても、これらを用いた糖尿病発症高リスク者の検出能力は必ずしも十分ではない。実際、GWASで発見された多くの糖尿病疾患感受性遺伝子を組み入れても、肥満、高血圧など既知の糖尿病発症リスク因子に上乘せできる発症予測能の向上はごくわずかであることが明らかにされている⁴⁾。