

特集 糖尿病の遺伝素因の解明研究

少遺伝子型 (oligogenic) 糖尿病の解析

① MODYの病態とモデル動物の解析

山縣 和也 Kazuya Yamagata (熊本大学大学院生命科学研究部病態生化学分野教授)

● key words MODY / HNF1A遺伝子 / HNF1B遺伝子 / HNF4A遺伝子 / グルコキナーゼ遺伝子

はじめに

一般の糖尿病は多数の遺伝因子と環境因子の相互作用により発症するが、一部の糖尿病は単一の遺伝子異常により発症する。MODY (maturity-onset diabetes of the young) は、TattersallおよびFajansにより提唱された疾患概念であり、単一遺伝子異常による糖尿病の代表である。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、通常25歳までの若年で発症することが特徴である。人種差もあるが、全糖尿病の1~2%はこの範疇に入ると考えられている。現在までに10種類以上のMODY原因遺伝子が報告されているが、このうち頻度の高い原因遺伝子はHNF1A (MODY3), HNF1B (MODY5), HNF4A (MODY1), GCK (MODY2) である¹⁾。本稿では、これらの遺伝子異常による糖尿病の病態およびモデル動物の解析により明らかになった発症機序について紹介する。

I. HNF1A遺伝子異常による糖尿病 (MODY3)

HNF1A遺伝子は肝臓、腎臓、小腸、膵臓などに発現する転写因子HNF1 α をコードしている。筆者らはポジショナルクローニングの手法を用いて、MODY3の原因遺伝子がHNF1Aであることを同定した²⁾。HNF1A遺伝子異常によるMODY3は、MODYの中で最も頻度の高いものである。遺伝子変異はいずれの領域においても同定されている

が、転写活性領域のフレームシフト変異であるP291fsinsC変異は頻度の高い遺伝子変異である。同変異はdominant negative変異として働く。

1 MODY3の病態および臨床的特徴

HNF1A遺伝子異常によるMODY3の基本的な病態は、インスリン分泌不全であり、肥満は通常認めない。本遺伝子変異は高い浸透率を示し、主に10~20代までに糖尿病を発症する。若年発症であること、インスリン分泌不全が強いことなどから、しばしば1型糖尿病と診断されている場合がある。若年発症の糖尿病でGADなどの自己抗体が陰性の場合、本症の存在を念頭におく必要がある。HNF1 α はCRP (C-reactive protein) の遺伝子発現を制御しており、MODY3患者では高感度CRP (hs-CRP) が低値を示すことが臨床的に重要な点であり、診断の参考になる (図1)³⁾。確定診断には、DNA解析による遺伝子診断が必要である。

HNF1A遺伝子異常による糖尿病は食事療法ではコントロール不十分であり、多くの患者は、経口血糖降下薬やインスリンによる治療を受けている。欧米においては少量のスルホニル尿素 (SU) 薬による治療が推奨されているが、日本人の症例ではインスリン分泌の著明な低下を認めるものがしばしば認められ、インスリン治療が必要な症例が多い⁴⁾。CPR (C-peptide) などでインスリン分泌能を評価・把握し、必要なら速やかにインスリンによる治療を行うことが望ましい。