

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 ② Wolfram症候群と糖尿病

田部 勝也 *Katsuya Tanabe* (山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講師)

谷澤 幸生 *Yukio Tanizawa* (山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学教授)

● key words Wolfram症候群 / *WFS1* 遺伝子 / 糖尿病 / 膵β細胞 / 小胞体ストレス

はじめに

Wolfram症候群は若年発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を主徴とする常染色体性劣性遺伝性疾患である。1938年に家族性の若年発症の糖尿病と視神経萎縮の合併として初めて報告され¹⁾、その後、尿崩症や感音性難聴および多彩な精神神経症を合併することが明らかにされた。主要な4徴候 (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) の頭文字を取ってDIDMOAD syndromeとも呼ばれている。1998年にポジショナルクローニング法により主要な原因遺伝子*WFS1*遺伝子が同定され²⁾、遺伝子診断が可能となった。本稿では、*WFS1*遺伝子の分子遺伝学的特徴に加え、Wolfram症候群における糖尿病の成因について疾患モデル動物である*Wfs1*欠損マウスでの解析結果を中心に最新の知見を含めて解説する。

I. *WFS* の臨床像

Wolfram症候群の典型例では3～8歳で発症するインスリン分泌不全による糖尿病が初発症状となり、遅れて視神経萎縮、尿崩症、難聴や多彩な精神・神経症状をきたす (図1)^{3,4)}。発症すると症状は進行性であり、確立した

治療法もない。患者では、中枢性呼吸不全、誤嚥や自殺などが原因となり早期死亡をきたすことが知られている^{3,4)}。一般に若年発症のインスリン欠乏型糖尿病と視神経萎縮の合併をもってWolfram症候群の診断が行われるが、これに*WFS1*遺伝子解析を組み合わせると診断することが重要である。

II. *WFS1* 遺伝子と分子遺伝学的特徴

*WFS1*遺伝子は第4番染色体短腕 (4p16.1) に存在し、約33kbpにわたる8つのエクソンにより構成される。第8エクソンが最大で、遺伝子産物である*WFS1*蛋白質 (以下、*WFS1*) の68%をコードしている。ヒト*WFS1*は890アミノ酸より構成され、分子量は100.3kDaである。*WFS1*は既知の機能ドメイン構造を有さず、哺乳動物に*WFS1*と相同性をもつ他の蛋白も存在しない。*WFS1*は小胞体に存在する9回膜貫通型の膜蛋白である²⁾。ほぼすべての臓器において遺伝子発現が確認されるが、心臓・膵での発現が多い。一方、組織内での発現には極性がみられ、膵においてはβ細胞特異的に発現し、α細胞には発現されない。われわれの検討ではδ細胞でも発現が示唆される⁵⁾。

日本人では、*WFS*と臨床的に診断された患者の約70%で*WFS1*遺伝子変異が同定されている。このことは、*WFS1*