

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

③ 高度なインスリン抵抗性を示す糖尿病の遺伝素因の解明

細江 隼 *Jun Hosoe* (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

植木浩二郎 *Kohjiro Ueki* (国立国際医療研究センター糖尿病研究センター長)

● key words インスリン抵抗性／インスリン受容体異常症／遺伝子変異／脂肪萎縮症／糖尿病

はじめに

糖尿病とは、インスリン作用不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群であり、その発症において遺伝因子と環境因子が関与する。日本糖尿病学会による糖尿病診断基準検討委員会から2012年に報告された「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」では、糖尿病は成因に基づいて大きく4つに分類されている。インスリン作用の伝達機構や脂肪細胞分化などに関与する遺伝子における変異が原因となり、高度のインスリン抵抗性を惹起して糖尿病を含めた臨床症状を呈する病態が存在する。このようにして発症する糖尿病は前記の成因分類によると、「その他の特定の機序、疾患によるもの」のうち、単一遺伝子病として「インスリン作用の伝達機構に関わる遺伝子異常」が同定されたもの、もしくは「その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの」に位置づけられる。前者に分類される疾患として、インスリン受容体異常症やタイプAインスリン抵抗症類縁疾患などがあり、後者に分類されるものには脂肪萎縮症(リポジストロフィー)などが挙げられ、本稿ではこれらの疾患について特徴を解説する。なお、前記の高度のインスリン抵抗性を認める単一遺伝子病・遺伝的症候群については、原因遺伝子が存在するパスウェイ上の遺伝子領域において、コモンディジーズである2型糖

尿病発症と関連するバリエーションが複数同定されてきていることから、2型糖尿病と共通する発症メカニズムの存在が示唆される。前記の単一遺伝子病・遺伝的症候群の遺伝素因解明は、2型糖尿病の発症メカニズムを明らかにして治療法開発を目指す上でも有用であることが期待される。

I. インスリン受容体異常症

インスリン作用発現の第一歩として細胞表面のインスリン受容体と結合することにより、インスリン受容体 β サブユニットのチロシン残基がリン酸化されて活性化され、細胞内にインスリンシグナル特異的にシグナルが伝わる¹⁾。同遺伝子の変異によってインスリン受容体の機能に障害が生じることにより、著明なインスリン抵抗性を特徴とするインスリン受容体異常症を発症する²⁾。この疾患には、インスリン受容体の機能障害の程度に応じて重症度が異なる複数の臨床病型が認められ、インスリン受容体異常症A型(タイプAインスリン抵抗症, OMIM# 610549)、Rabson-Mendenhall症候群(OMIM# 262190)、妖精症(Leprechaunism, Donohue症候群, OMIM# 246200)の順に重症度が大きくなる。インスリン受容体異常症A型は、中年期以降まで生存し、多毛、多嚢胞性卵巣、黒色表皮腫などを認め³⁾、前記の理学所見の他に高血糖に伴う口渇な