

特集 糖尿病の遺伝素因の解明研究

多遺伝子型 (polygenic) 糖尿病の解析

① 1型糖尿病感受性遺伝子のゲノム探索

能宗 伸輔 *Shinsuke Noso* (近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科講師)

池上 博司 *Hiroshi Ikegami* (近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科主任教授)

● key words 1型糖尿病／多因子疾患／全ゲノム関連解析／候補遺伝子アプローチ／連鎖解析

はじめに

発症に遺伝要因が関わる疾患は、単一遺伝子疾患と多因子疾患に大別される。1つの遺伝子変異が疾患の表現型に強い影響を与え発症する単一遺伝子疾患は、遺伝子変異を有する個体が高率に発症し淘汰されるため、変異そのものが次世代に受け継がれにくく、一般人口における遺伝子変異の頻度と有病率は低くなると考えられる。したがって、発症への寄与度が高い責任遺伝子変異の一般集団における頻度は、必然的に低くなる (rare variant)。一方、糖尿病など有病率の高い疾患 (common disease ありふれた疾患) の多くは、疾患の表現型に与える影響が小さい遺伝子変異 (発症への寄与度が低い変異) が複数集積し、さらに生活習慣などの環境要因が加わって初めて発症する多因子疾患であると考えられ、一般集団にも一定以上の頻度で認められるありふれた変異 (common variant, マイナーアリル頻度 > 5%) が発症に関わると考えられている (common disease-common variant仮説)。Common diseaseに対して疾患感受性を有するcommon variantは、その周辺領域と連鎖して過去数世代にわたってハプロタイプを組んで子に伝達されるため、1つのハプロタイプにつき目印となる限られた変異 (タグSNP) についてタイピングを行い、疾患群に高頻度に認められる変異を限定すれば、疾患感受性遺

伝子座を同定することが可能である。2003年にヒトゲノム計画が完了し、2つのリファレンス配列について30億塩基対のヒトゲノム配列が決定され公開された。全ゲノムをカバーする1,000万カ所以上の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) 情報と、国際HapMapプロジェクトによるハプロタイプブロック情報をもとに、マイクロアレイ技術を駆使することにより、2000年代には多数のSNPを一度に解析することが可能な環境が整った。このような背景から、common diseaseの疾患感受性遺伝子座同定的手段として、全染色体上に分布するcommon variantを、多数の患者・対照群で比較して、関連する遺伝子座を絞り込む全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が盛んに行われることになった。

1型糖尿病は、膵ランゲルハンス島のインスリン分泌細胞 (膵β細胞) に、T細胞などの免疫細胞が特異的に浸潤し、破壊することによって、インスリン分泌能が枯渇し発症する臓器特異的自己免疫疾患であり、その発症に環境因子と複数の遺伝子変異が関わる多因子疾患の1つと考えられている。2009年に報告された、欧米における1型糖尿病に関するGWASのメタ解析では、40カ所以上の疾患感受性遺伝子座が同定され (図1)¹⁾、1型糖尿病が多遺伝子型 (polygenic) 糖尿病であることが示されている。