

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

③ インスリン分泌不全の感受性遺伝子のゲノム探索

安田 和基 Kazuki Yasuda (国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター代謝疾患研究部長)

● key words ゲノムワイド関連解析 (GWAS) / TCF7L2 / KCNQ1 / 非コード領域 / オミックス

はじめに

多因子遺伝病としての2型糖尿病の遺伝因子は急速に解明されてきた。ここではインスリン分泌不全の感受性遺伝子という視点から、その探索の現状を俯瞰したい。

I. 多因子遺伝子病としての2型糖尿病感受性遺伝子

1 疾患感受性遺伝子

ゲノムは体の基本構造を決める「設計図」であるが、個人差(ゲノム多様性)があることが知られていた。多因子遺伝病では、効果の比較的弱いゲノム多様性が疾患の「危険因子」となり、それが複数存在して「遺伝的背景」が形作られる。このタイプの遺伝因子は「疾患感受性遺伝子」と呼ばれ、その本体は、一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)に代表されるような、集団内で広く共有されるゲノム多様性、と考えられている。2型糖尿病はその代表的な疾患である。

2 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の登場

多因子遺伝病の解析では、疾患感受性遺伝子の頻度が、

患者群と対照(非罹患者)群とでは統計学的に異なることを利用する「関連(または相関)解析」(association study)が用いられる。対象遺伝子の点からは、病態から疾患への寄与が想定される分子を調べる「候補遺伝子アプローチ」が長く行われてきたが、疾患の遺伝の全体像を説明するには程遠かった。

これに対して全ゲノムを対象として、多数(10万~100万)のSNPマーカーを用いて関連解析を行う、「ゲノムワイド関連(相関)解析(genome-wide association study: GWAS)」による遺伝因子の同定が2007年頃より次々と報告され、疾患遺伝子研究のブレイクスルーとなった。再現性の高さ(普遍性)や個々の効果の小ささ(オッズ比1.1~1.4程度)など、GWASで得られた遺伝因子の特徴を表にまとめた。詳細は別稿に譲る。

3 2型糖尿病感受性遺伝子とインスリン分泌不全

2型糖尿病では、さまざまな疾患の先陣を切ってGWASが適用され、現在までに90を超える遺伝因子が報告されている。これらのリスクアレルとインスリン分泌、インスリン感受性との関連を調べると、多くの因子がインスリン分泌低下に関連すること¹⁾が知られている(図1)。特に、肥満・インスリン抵抗性が特徴と考えられていた白人の糖尿病でも、得られた遺伝因子の多くがインスリン分泌低下