

## 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

# ④ アジア人型感受性遺伝子 *KCNQ1*欠損マウス を用いた病態解析

浅原俊一郎 *Shun-ichiro Asahara* (神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学)

木戸 良明 *Yoshiaki Kido* (神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学/  
神戸大学大学院保健学研究科病態解析学領域病態代謝学分野教授)

● key words 膵β細胞/*KCNQ1*/インプリンティング/p57

### はじめに

現在、世界中で2型糖尿病患者が急増しており、国際的な問題となっている。特にわが国をはじめとした東アジアにおける2型糖尿病患者数は、世界の成人糖尿病人口の1/3以上を占めるといわれており、2030年にはさらに約1.5倍に増加すると見込まれている。こうした問題に対応するため、糖尿病発症の遺伝因子を探るべく、近年ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が盛んに行われている。GWASによって、これまでに多くの2型糖尿病感受性遺伝子が報告されているが、その中でも特にオッズ比が高い分子の1つが*KCNQ1*である。*KCNQ1*は、2008年にわが国の異なる2つのグループから、独立したGWASの結果により同定された新規2型糖尿病感受性遺伝子である。これらの報告以降、東アジアだけでなく、世界中の多くの施設から*KCNQ1*リスクアレルによる耐糖能異常に関する報告が為されているが、その発症メカニズムに関してはいまだ十分にわかっていない。そこで本稿では、自験データを含めいくつかの既報を基に、現在考えられる2型糖尿病発症における*KCNQ1*の役割について概説したい。

### I. *KCNQ1*とは

2008年の報告において、11番染色体に存在する*KCNQ1*遺伝子のイントロン15にきわめて強く2型糖尿病発症と相関するSNP (single nucleotide polymorphism, 一塩基多型) が同定された<sup>1)2)</sup>。そのオッズ比は1.4前後であり、*TCF7L2*を除くほとんどの2型糖尿病感受性遺伝子が1.1~1.2であることを考えると、非常に高いオッズ比といえる。また、その後も世界各国の施設から、*KCNQ1*遺伝子のSNPに関する報告が相次ぎ<sup>3)4)</sup>、現在は*TCF7L2*と並んで最も重要な2型糖尿病感受性遺伝子と考えられている。実際に、*KCNQ1*遺伝子のリスクアレルはインスリン分泌不全を介して耐糖能異常を呈することが、続報によって明らかになっている<sup>5)6)</sup>。

*KCNQ1*は、6回膜貫通型の電位依存性カリウムチャネルの1つであり、再分極に関与する分子であることが知られている。心筋細胞では特に有名で、*KCNQ1*遺伝子上の膜貫通領域などに変異が存在すると、*KCNQ1*の機能が障害されることにより (loss of function)、心筋細胞における再分極が遅延することによってQT延長症候群を呈することが報告されている<sup>7)</sup>。また逆に、*KCNQ1*の機能が亢進するような変異が存在することも明らかになっており