

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

⑥ 糖尿病合併症発症の感受性遺伝子のゲノム探索

前田 士郎 *Shiro Maeda* (琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座教授/
琉球大学医学部附属病院検査・輸血部部長)

● key words 糖尿病性腎症 / 糖尿病網膜症 / 糖尿病神経障害 / ゲノムワイド関連解析 / SNP

はじめに

糖尿病性腎症の発症には家族内集積が認められること、およびAfrican, Mexican, American Indianなどで発症頻度が高いなど人種差が認められることから、何らかの遺伝要因が関与するとされている。臨床現場においても、同じ罹病期間、血糖コントロール状況にあっても腎症や網膜症の発症・進展に差が認められることは多くの糖尿病診療医が経験している。ゲノムワイド関連 (相関) 解析 (genome-wide association study : GWAS) の導入により、多くのcommon diseaseの感受性遺伝子領域同定が達成されており、2型糖尿病では90以上の感受性遺伝子領域が同定されている¹⁾。しかしながら、糖尿病性腎症に関しては遺伝要因の関与が強く示唆されているにも関わらず2型糖尿病ほどの成果は得られていないのが現状である。本稿では糖尿病性腎症を中心に糖尿病合併症疾患感受性遺伝子研究の現状について、GWASの報告を中心に最新の知見を踏まえ概説する。

I. わが国における糖尿病性腎症GWAS

われわれは日本人2型糖尿病症例での糖尿病性腎症GWASにより $SLC12A3$ ²⁾, $ELMO1$ ³⁾, $NCALD$ ⁴⁾, $ACACB$ ⁵⁾の4領域を同定した。 $NCALD$ 以外の領域については日本人以外でも糖尿病性腎症との関連が報告されている。 $SLC12A3$ は腎臓の遠位尿細管に特異的に発現しているサイアザイド感受性Na-Cl共輸送体をコードしており全身血圧あるいは糸球体内圧の調節に関与すると考えられる。韓国人2型糖尿病末期腎不全との関連も報告されているがリスクアレルは一致していない。 $ELMO1$ については、複数の民族で腎症との関連が報告されているが報告により関連の認められるSNP (single nucleotide polymorphism) は一定ではない。機能解析では細胞外基質の蓄積などを介して腎症進展に関与することが示唆されている。しかしながら、 $SLC12A3$, $ELMO1$, $NCALD$ に関しては、腎症との関連はゲノムワイド水準の関連 ($p < 5 \times 10^{-8}$) を得るには至っていない。一方、 $ACACB$ はアセチルCoAをマロニルCoAに変換する酵素Acetyl coenzyme A carboxylase β をコードしており、最も強い関連を認めたSNP (rs2268388) はゲノムワイド水準の関連を示した。さらに、rs2268388と糖尿病性腎症との関連は中国人2型糖尿病集団、インド