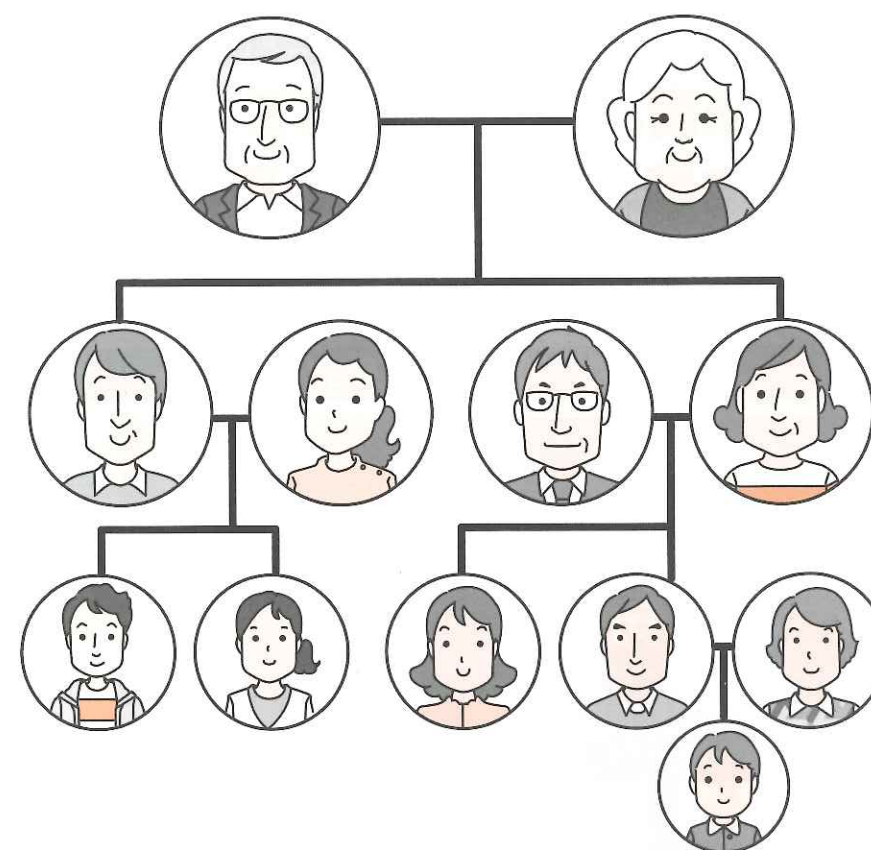


糖尿病の病と遺伝の話

「糖尿病は遺伝するだろうか」
「もしかして、うちは糖尿病家系？」
そんな疑問をお持ちの方も
いらっしゃるかと思います。
その疑問にお答えすべく、
岐阜大学医学部附属病院の
堀川幸男先生に糖尿病の本質と原因を
整理した上で、遺伝との関係について
解説していただきました。



岐阜大学医学部附属病院
糖尿病代謝内科 医療連携センター
遺伝子診療部 准教授
岐阜大学大学院 医学系研究科
内分泌代謝病態学 臨床教授
ほりかわ ゆきお
堀川幸男

遺伝とは？

親子がよく似ているのはなぜでしょうか。顔の特徴だけではなく、身長、特技、性格まで似ている親子もいるでしょう。このように、子どもは親からさまざまな特徴を受け継いでいますが、このことを遺伝といいます。

ヒトの体は成人で37兆個の細胞から成り立っており、その一つひとつの細胞が細胞核を持ち、その中に遺伝情報が刻まれています。遺伝情報の一つの単位が遺伝子であり、ヒトの体を作り、生命活動を行うために、いつ・どこで・どのくらい・どのようなたんぱく質を作るかを決める設計図の役割を果たしています。

ヒトには2万5000個程度の遺伝子があります。遺伝子は、DNA（デオキシリボ核酸）という化学物質がつながってできています。DNAを構成する塩基という成分には4種類あり、それぞれA（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、C（シトシン）と呼ばれており、AとT、GとCが結合して塩基対を成し（図1）、DNAの二重らせんを形成しています。ヒトは片親から32億塩基対を受け継ぎます。また、遺伝子は染色体という箱のようなものに入れられています。染色体はヒモのような形をしていて、ヒトは22種類の常染色体と性染色体を各2本ずつ持っていますが、それは母親と父親から1本ずつ受け継ぐからです。

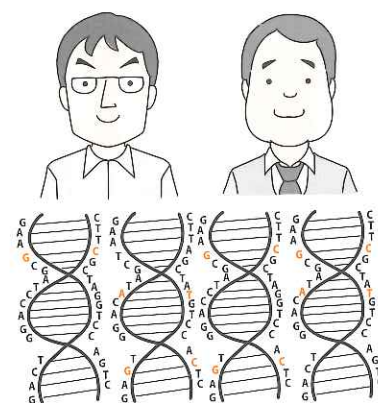


図1 DNAの多様性が一人ひとりの個性につながる

同じですが、別人であることは一目瞭然です。同じヒトでも一人ひとり異なる個性を持っている、つまり多様性が存在しており、これに遺伝子が深く関係しているのです（図1）。

糖尿病は遺伝する？

「うちは糖尿病の家系だ」とか、「親が糖尿病だから、そのうち自分も糖尿病になると思っていた」という話を聞いたことがある方がおられるかもしれません。この話が正しいかどうかを判断するためには、まず糖尿病という病気の本質と原因について理解することが必要です。

糖尿病という病気を簡単に説明すると、以下ようになります。糖尿病とは、インスリンのはたらきが低下することによって慢性的に高血糖の状態となり、それによるさまざまな障害が起きる病気である。インスリンのはたらきが低下する原因はさまざまで、糖尿病と一口にいても実は多くの

I. 1型糖尿病★

II. 2型糖尿病★

III. 特定の機序・疾患による糖尿病

A. 原因遺伝子が分かっているもの

- ①膵（すい）臓のβ（ベータ）細胞（インスリン分泌細胞）のはたらきに関する遺伝子の変異★
- ②インスリン作用に関わる遺伝子の変異★

B. 他の病気などの影響によるもの

- ①膵臓の病気
- ②ホルモンの病気
- ③肝臓の病気
- ④薬や化学物質によるもの
- ⑤感染症
- ⑥免疫によるまれなもの
- ⑦染色体の病気など★

IV. 妊娠糖尿病★

図2 成因による糖尿病の分類

★＝遺伝が関係するもの

遺伝子検査については、単一遺伝子疾患と多因子遺伝性疾患で分けて考える必要があります(図4)。まず単一遺伝子疾患の場合ですが、この遺伝子を「原因遺伝子」と呼びます。22ページ図5に示すような特徴が認められる場合は、単一遺伝子疾患による糖尿病の可能性があるため、主治医と相談の上、遺伝子検査を検討する必要があります。また、遺伝子検査で原因遺

遺伝子検査で どんなことが分かる?

染色体の病気であるダウン症候群、ターナー症候群、プラダーウィリー症候群などにおいて糖尿病が合併しやすいといわれています。

●染色体の病気に伴う糖尿病

しかし、これらの報告されている個々の遺伝子が糖尿病発症に影響する効果は非常に小さく、2型糖尿病の遺伝素因の大部分は現在でもよく分かっていません。

遺伝子検査で原因遺伝子や、染色体の病気における染色体異常は、病気の発症となる「決定因子」です。遺伝子検査や染色体検査により糖尿病の原因が確定することになります。

それに対して、多因子遺伝性疾患である1型糖尿病や2型糖尿病の場合、糖尿病の発症に関係する個々の遺伝子変異は「危険(リスク)因子」であり、遺伝子検査をしても糖尿病の原因が分かるわけではありません。単一遺伝子疾患の原因遺伝子に対し、多因子遺伝性疾患の場合は「感受性遺伝子」と呼びますが、前に述べたように、個々の遺伝子変異の持つ影響力は非常に小さいのです。2型糖尿病

(1) 単一遺伝子異常による糖尿病

- ① 新生児糖尿病 (KCNJ11, ABCC8など)
- ② MODY (MODY1-13)
- ③ ミトコンドリア糖尿病
- ④ 著明なインスリン抵抗性を示す糖尿病
- ⑤ 糖尿病以外の症状を伴う、まれな症候群

(2) 染色体異常による糖尿病

ダウン症候群、ターナー症候群
プラダーウィリー症候群など

(3) 多因子異常による糖尿病

●1型糖尿病

HLA遺伝子領域

インスリン遺伝子上流の繰り返し配列

●2型糖尿病

KCNQ1, TCF7L2, HHEX

CDKN2B, CDKAL1, UBE2E2

IGF2BP2, HNF1B, SLC30A8

C2CD4A など

遺伝子検査や染色体検査で
糖尿病の原因を確定できる

「決定因子」

遺伝子検査では糖尿病発症の
リスクを推定

「危険因子」
(リスク)

図4 糖尿病発症における遺伝素因と遺伝子検査の意義



図3 病気の種類と遺伝素因・環境素因

ます(すべてが遺伝によるという意味ではありません。以下、詳しく説明します)。図2を見ると分かるように、遺伝が関係する糖尿病には1型糖尿病や2型糖尿病、その他の特定の機序・疾患による糖尿病などが含まれますが、例えばステロイドなどの薬剤やウイルス性肝炎、アルコール性慢性膵炎などが原因で起こる糖尿病は遺伝と原則的には関係しません。

そもそも病気は、環境素因と遺伝素因の相互作用で起きると考えられています。100%遺伝素因が原因である病気から、反対に100%環境素因が原因である中毒やけがまで、おのおのの素因が占める割合は病気の種類によってさまざまです。単一遺伝子により遺伝素因が100%近くの原因を占める病気のことを単一遺伝子疾患、あるいはメンデル遺伝病といいます。一方、ありふれた生活習慣病といわれる糖尿病、高血圧、がん、認知症などは、遺伝素因と環境素因の双方が複雑に影響しあって発症し、遺伝素因には多数の遺伝子が関係すると考えられてお

り、多因子遺伝性疾患と呼ばれます(図3)。

●単一遺伝子疾患による糖尿病

1個の遺伝子の変化(変異)が糖尿病の発症につながります。原因となる遺伝子の変化が非常に大きな影響を及ぼす場合、片親から遺伝子変異を受け継いだだけで発症する「優性遺伝」と、両親のどちらからも遺伝子変異を受け継いだときのみ、その遺伝子機能の低下により病気が発症する「劣性遺伝」があります。さらに、その遺伝子が果たす役割が大きいほど糖尿病の発症年齢が低くなり、生後半年以内に発症する新生児糖尿病や、主に若年で発症するMODY(モディ)と呼ばれるタイプなどが含まれます。ただし単一遺伝子疾患であっても、ある程度は環境素因の影響を受けていると考えられています(①)。

●多数の遺伝子の変化と環境素因による糖尿病(多因子遺伝性疾患)

1型糖尿病と2型糖尿病が含まれます。1型糖尿病における日本人の研究で、一卵性双生児の片方

が1型糖尿病を発症した場合、もう片方の47・3%が発症したのに対し、二卵性双生児では7・6%しか発症しなかったことから、遺伝因子が関与することは明らかであるといわれています(②)。ただし、日本人は欧米と比べて1型糖尿病の有病率が低いこともあり、実際に親子間や兄弟間で共に1型糖尿病発症をみることは、非常にまれです。原因とされる遺伝子には、免疫に関与するHLA(Human Leukocyte Antigen)遺伝子などが同定されています。

2型糖尿病の場合では、遺伝率(遺伝素因の割合)は30~70%と推定されています。「連鎖解析」と呼ばれる、家系を利用して原因遺伝子を絞り込む方法や、血糖値に影響すると考えられる機能を持つ遺伝子について調べる「候補遺伝子解析」、さらにはゲノム全体に散在する1塩基の変化を大規模に調べる「ゲノムワイド関連解析」という方法を使って、これまでに90個以上の遺伝子が2型糖尿病発症に影響すると報告されています(③)。

原因遺伝子を同定できることによるメリットは？

●糖尿病の正しい病型を診断できる。

- 遺伝子診断前には1型糖尿病や2型糖尿病と診断されていることが多い。
- 他の関連する病気も説明できる。

●病型に合った適切な治療法を選択できる。

●将来の糖尿病合併症を改善できる可能性がある。

●家族についても、遺伝子検査をするかどうか、治療法を変更するかなどを検討することができる。

図6 原因遺伝子を同定できることによるメリット

- (1) Horikawa Y et al.: Diabet Med 2014; 31:721-727
 (2) Matsuda A et al.: Diabetes Res Clin Pract 1994;24(Suppl):S63-S67
 (3) Bonnefond A, Froguel P. Cell Metab. 2015;21:357-68
 (4) Talmud PJ, et al.: Diabetes. 2015;64: 1830-40
 (5) Song Y et al.: Diabetologia. 2015;58:1220-1230
 (6) Hivert MF et al.: Diabetes. 2016;65:520-526

がることが危惧されます。また遺伝素因に関係なく、生活習慣への介入によって2型糖尿病発症が低下することを示した報告があります。2型糖尿病感受性遺伝子のうち、インスリン抵抗性に関係する17遺伝子に注目して、糖尿病予備群の人に生活習慣への介入あるいはメトホルミンという薬剤投与を行ったところ、どちらも遺伝子変異の多寡に関係なくインスリン感受性が改善したという結果が報告されています⁽⁶⁾。

糖尿病の95%を占めるとされる2型糖尿病患者数は、年々増加しています。これは2型糖尿病発症には、遺伝因子以外に環境因子(生活習慣)が深く関わっている証拠である、と考えることができます。生まれながらの遺伝素因は変えられませんが、環境因子を改善することで、2型糖尿病の発症リスクを下げられることは、科学的に証明されているのです。

生後半年以内に
糖尿病と診断された。

1型糖尿病と
診断されているが、
非典型的な点がある
(親も1型糖尿病と診断されている、診断時に膵臓の自己抗体が陰性で、内因性インスリン分泌が何年も残っているなど)。

難聴を伴う糖尿病が、
母と子どもで
共通している。



若年発症の
糖尿病以外に、
さまざまな病気を伴う。

インスリン抵抗性が
極端に高く、それに伴う
体の所見がある(首の周り
や脇の下の皮膚が黒く、ご
わごわしている)。

子どもの時から
極端な肥満を伴う。



小児期や青年期に2型
糖尿病と診断されている
が、非典型的な点がある
(太っていない、インスリン抵抗
性がない、家族の中に若年発
症の糖尿病患者がいるなど)。

こんなときは
単一遺伝子異常による
糖尿病が疑われます。

図5 単一遺伝子異常による糖尿病が疑われる場合

環境因子との関係は？

の感受性遺伝子を1人につき65個検査をしても、将来の糖尿病発症の約20%しか予測できなかったことが報告されています⁽⁴⁾。

糖尿病発症において、遺伝因子と環境因子がどのように相互作用するかはよく分かっていません。しかし2型糖尿病発症において、環境因子とは生まれる前の子宮内環境も含まれます。子宮内環境が胎児の将来の糖尿病発症に強い影響を与えることを示した米国の研究があります。出生時体重と2型糖尿病発症の影響を比べたところ、出生時体重が2・7 kg未満であった人は、出生時体重が3・6〜4・5 kgであった人に比べ、糖尿病になりやすかった(オッズ比2・15)という結果が報告されています⁽⁵⁾。日本でも、痩せている若い女性(BMI 18・5以下)の割合が増加するに従い、低出生体重児も増加しつつあることが問題となっており、将来の2型糖尿病発生増加につな

