



特集 全容が解き明かされつつある糖尿病遺伝素因

# その他の単一遺伝子異常による糖尿病から、環境要因の遺伝素因への影響まで

安田和基

杏林大学 医学部 糖尿病・内分泌・代謝内科

単一遺伝子病としての糖尿病のうち、他稿で十分触れられていないものとして、RFX6, GATA6, PPAR  $\gamma$  など転写因子異常によるもの、Wolcott-Rallison症候群など転写因子以外で膵 $\beta$ 細胞機能障害をきたすもの、視床下部性肥満、早老症、染色体異常、インプリンティングの異常、などを取り上げる。これらは、頻度はまれであるが、糖尿病の病態に新たな視点を与えてくれる。遺伝因子と環境因子の相互作用について、ここでは、「俊約遺伝子」の概念、環境因子が表現型に影響を与えるメカニズムとしてのエピゲノム、さらにその代表と考えられる Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)学説について紹介する。

## はじめに

単一遺伝子異常による糖尿病は、糖尿病全体のなかでは頻度は少ないが、的確な診断がその患者の診療方針決定や予後予測に直結するだけでなく、糖尿病一般の病態の理解にも新たな情報を与えてくれる。ここでは、他臓器の異常を伴う症候性の糖尿病も含め、ここまでの章を補う形で概説する。染色体異常では通常複数の遺伝子の量的変異が生じるため、厳密には単一遺伝子異常ではないが、やはりここで紹介する。一方、糖尿病の成因において、遺伝因子と並ぶもう1つの柱である環境因子については、いまだに明らかでない部分が非常に多い。ここでは遺伝因子との相互作用や、エピゲノムの観点から簡単に触れてみたい。

## その他の遺伝子異常による糖尿病

### 転写因子の異常によるもの

膵 $\beta$ 細胞の発生・分化過程には、さまざまな転写因子が関与するが、それらのヘテロあるいはホモの異常により、MODYや新生児糖尿病をはじめとした若年発症の糖尿病が生じる。これは、糖尿病における膵 $\beta$ 細胞の重要性を再認識させるとともに、糖尿病を転写因子病としてとらえる新たな視点を与えてくれた。一方、インスリン作用臓器の単一の転写因子異常では、肥満や過食を伴う症候性の異常として糖尿病を伴うことがある。

### RFX6

RFX6は、腸管、胆道系の発生に重要な転写因子であるが、膵 $\beta$ 細胞の発生にも関与する。このRFX6変異

により、新生児糖尿病、膵低形成、小腸閉鎖、胆のう無形成ないしは低形成などを伴うMitchell-Riley症候群(NCBIのOMIMデータベース#615710)が生じる<sup>1,2)</sup>。生後1～数日以内に糖尿病を発生し、胆汁うっ滞を合併していると本症候群を疑うきっかけとなる。膵外分泌腺を含む膵全体の異常を示す場合と、膵内分泌細胞に限局した発生異常を示す場合があり、遺伝子変異の部位の違いに起因すると考えられている。このヘテロ接合体では、MODY様の若年発症糖尿病を呈することもある<sup>3)</sup>。

### GATA6

GATAファミリーと呼ばれる転写因子群(GATA1～GATA6)は、さまざまな臓器や細胞の発生に重要な役割を果たすが、このうちGATA4とGATA6が膵 $\beta$ 細胞の機能や発生に重要であることが知られていた。ヒトにおいてはGATA6変異が、無膵症(とそれに伴う新生児低血糖症)の最も多い原因遺伝子とされており、多くは心臓の奇形を伴う(congenital heart defects and other congenital anomalies; HDCA, OMIM #600001)<sup>4,5)</sup>。GATA6のヘテロ変異は、膵無形成から成人発症糖尿病まで幅広いスペクトラムの糖尿病を呈するとされている。糖尿病に膵無形成・低形成や心臓や腎の構造異常を伴っていると、GATA6変異を疑うきっかけとなる。

### PPAR $\gamma$

PPAR  $\gamma$ は、脂肪組織の発生分化のマスター遺伝子であり、成熟脂肪細胞においては、その発現・活性が脂肪細胞の機能や増殖を介して全身のインスリン感受性に大きな影響を与える。臨床的にはPPAR  $\gamma$ アゴニストであるチアゾリジン薬が、インスリン抵抗性改善薬として使用されている。

このPPAR  $\gamma$ をコードするPPARGの遺伝子異常のうち、恒常的に機能が亢進した(constitutive active)変異では、高度の肥満を呈するが、インスリン感受性は比較的保たれ、耐糖能異常は高度ではない。一方で、興味深いことに、機能喪失型(loss-of-function)変異では脂肪組織の量と質の低下により、脂肪萎縮性(lipoatrophy)

糖尿病を生じる<sup>6)</sup>ことが知られている(本特集の別章参照)。これは、脂肪組織の量よりも質が、代謝異常に強くかわることを示し、PPAR  $\gamma$ の活性を増大させるチアゾリジン薬が、肥満を誘導しやすいものの糖尿病のコントロールに使用されることとも関連が深い。

### 転写因子以外の異常によるもの

#### Wolcott-Rallison症候群

Elongation initiation factor 2 alpha kinase 3(EIF2AK3)の変異により、Wolcott-Rallison症候群(OMIM #226980)を生じる<sup>7)</sup>。常染色体劣性遺伝であり、新生児～乳児期にかけて、インスリン欠乏型の糖尿病を呈するほか、遅れて骨端異形成、成長遅延(白血球異常)を示す。

EIF2AK3は、PERKあるいはPEKとも呼ばれるリン酸化酵素(キナーゼ)だが、小胞体ストレス(ERストレス)センサーとして重要な分子の1つであり、この遺伝子異常により、膵 $\beta$ 細胞の小胞体ストレス調節機構が破綻し、膵 $\beta$ 細胞の量が著減する。遺伝子変異の部位により表現型に差があることが知られており、キナーゼ活性が残る変異体では、糖尿病の発症が比較的遅いとされている<sup>8)</sup>。

また、きわめてまれであるが、PERKの機能にかかわるp58<sup>PK</sup>をコードするDNAJC3の変異で、膵 $\beta$ 細胞障害と神経変性を認める症例、eIF2  $\alpha$ のリン酸化を制御するCREPをコードするPPP1R15B変異で、膵 $\beta$ 細胞障害と小頭症を認める症例がそれぞれ報告されている(図1)<sup>9)</sup>。これらは、本特集の別稿でも述べられているように、Wolfram症候群や、Ins2遺伝子異常によるAkitaマウスなどと同じく、膵 $\beta$ 細胞がERストレスに対して脆弱であることを示すと考えられる。

#### TRMA症候群

Thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA)症候群(OMIM #249270)は、巨赤芽球性貧血、糖尿病、感音性難聴を三徴とする、常染色体劣性遺伝の疾患で、チアミントランスポーターであるSLC19A2の遺伝子異常による。糖尿病としては新生児糖尿病の表現型をとる