

## 特集 ( 多因子性疾患の遺伝解析と臨床応用 )

## 遺伝子異常と糖尿病

## Maturity-onset diabetes of the young を中心に

武田 純

群馬大学生体調節研究所調節機構部門遺伝情報分野

## Maturity-onset diabetes of the young associated with mutations in HNF-transcription factors

Jun Takeda

Laboratory of Molecular Genetics, Department of Cell Biology

Institute for Molecular Genetics, Gunma University

## はじめに

糖尿病は遺伝素因が濃厚な疾患である。しかし、遺伝素因のみならず生活環境因子も発症に対して複雑に関与するので(生活習慣病),その発症機構を解明することは容易ではない。しかし、近年の分子遺伝学の急速な発展によって、ゲノム全域のサーチにより単因子および多因子疾患の責任遺伝子座がマップされ、遺伝子そのものも単離されつつある。

MODY (maturity-onset diabetes of the young) は常染色体優性遺伝で若年発症する 2 型糖尿病であり、主たる病態は膵β細胞のインスリン分泌不全である<sup>1</sup>。その臨床像は日本人の一般 2 型糖尿病のそれに類似しており、通常はやせ型でインスリン抵抗性を認めない。MODY は単一の遺伝子異常に起因するが、重症度や合併症が多様であるので原因遺伝子は複数存在する。1991 年に米国ミシガン州のドイツ系大家系を用いた連鎖解析によって最初の MODY 遺伝子座が第 20 番染色体上にマップされた(MODY 1)。しかし、MODY 1 はまれなタイプであったのでマップ領域を狭めて遺伝子を同定するには至らず、遺伝子単離は MODY 3 遺伝子の同定まで待たざるを得なかった。現在では 5 種類の MODY 遺伝子が同定されている<sup>2,7</sup>。

## 1. MODY 3 遺伝子の同定

1996 年に連鎖解析によって第 3 の責任座位が第 12 番染色体上にマップされた。MODY 3 は比較的重症の糖尿病を呈し経口剤やインスリン治療を要する症例が多い。すでにマップされている MODY 1 も類似の臨床

像を示したので原因遺伝子の機能は相互に類似すると予想された。MODY 3 マップ領域の詳細な解析によって Hepatocyte nuclear factor 1α (HNF 1α) をコードする遺伝子の異常が MODY 3 の成因であることが明らかになった<sup>2</sup>。HNF 1α は POU ホメオドメインを有する転写因子であり、アルブミン遺伝子などの肝特異的な遺伝子発現の調節因子として同定されたが、その後の解析により肝以外にも膵、小腸、腎でも発現していることが示された。HNF 1α が転写因子であることから、これらの糖代謝において重要な組織の機能障害、特に膵β細胞のインスリン分泌における重要遺伝子の発現が障害されることによって MODY が発症すると推定される。

欧米では MODY 3 は約 25~50% を占め、グルコキナーゼ異常である MODY 2 に次ぐ高頻度である。一方、本邦の MODY の調査では 15~20% において HNF 1α 遺伝子異常が見い出されており、既知の MODY の中で最も頻度が高い<sup>8,9</sup>。一方、成人発症の 2 型糖尿病においてもスクリーニングされたが、同遺伝子異常は全体の 0.5% 以下であろうと推定されており、HNF 1α 遺伝子異常は 2 型糖尿病の主たる成因ではないと結論されている。現在までの MODY スクリーニングによって未発表も含め世界中で約 100 種類の HNF 1α 遺伝子異常が見い出されており、このうち約 30 種類は日本人家系において発見されている(図 1)。これらの異常は遺伝子全域にわたって見い出されており、同一異常が民族を超えて多数観察されることから、HNF 1α 遺伝子は変異のホットスポットが多い遺伝子であると考えられる。

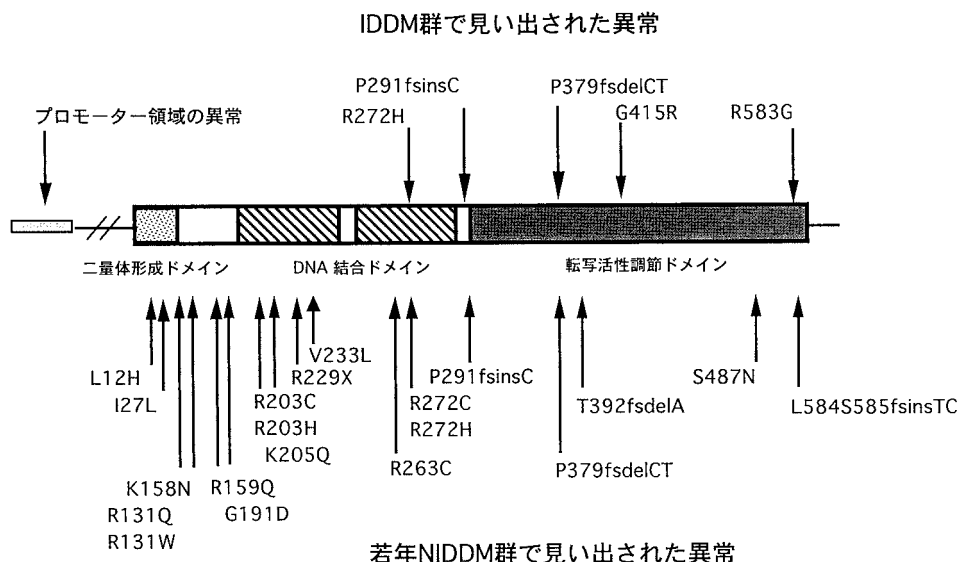


図1 日本人の糖尿病患者で見いだされた HNF 1 $\alpha$  遺伝子異常  
 HNF 1 $\alpha$  は N 端から順に、ダイマー形成ドメイン、DNA 結合ドメイン(POU ホメオドメイン)、転写活性ドメインで構成される。ダイマー形成ドメインを介して、ホモダイマーまたは HNF 1 $\beta$  とヘテロダイマーを形成する。アミノ酸は一文字表記で示した。fsdel; 欠失( deletion )によるフレームシフト変異。fsins; 挿入( insert )によるフレームシフト変異。X; 終止コドン。

### 2. MODY 3 の臨床像

MODY 3 は比較的重症のインスリン分泌不全を呈し、インスリン治療例も多い。この観点からインスリン依存型( IDDM )もスクリーニングされ、多数の遺伝子異常が同定されている<sup>8</sup>。これらの症例は、重症の MODY 3 が若年でインスリン治療を要したことから 1 型糖尿病と診断されたと思われる。しかし、口渴、多飲多尿、急激な体重減少で発症した典型例もみられ、鑑別には注意を要する。この重症タイプは、自己抗体が陰性であること、両親の一方が糖尿病であることから自己免疫タイプの 1 型糖尿病とは鑑別される。合併症に関しては、MODY 3 は網膜症の頻度が高く進行も早いので、早期診断による厳重管理が重要である。同一遺伝子の異常であっても、また同一変異を共有する家系内でさえ重症度や合併症は多様に観察される。HNF 1 $\alpha$  は転写調節ヒエラルキーの上位に位置するので、標的遺伝子の効果が環境因子に呼応して多様となる可能性が考えられる。また、健常アリル由来の因子の多様性や HNF 1 $\alpha$  機能の修飾因子の存在の可能性も考慮すべきである。

筆者らが見出した症例の大半は学校健診によって最初に尿糖陽性が気付かれている<sup>9</sup>。HNF 1 $\alpha$  は腎においても発現している。変異を有する症例では近位尿細管の機能障害が存在するので、糖の再吸収障害によって尿糖が容易に出現するものと考えられる。この場合、経口糖負荷試験では必ずしも糖尿病型を示すわ

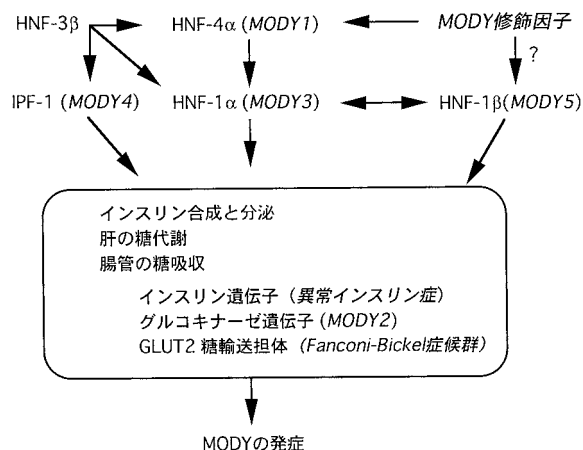


図2 HNF カスケードの異常と MODY の発症  
 HNF 転写因子は、糖代謝に重要な肝、膵 $\beta$  細胞、小腸、腎において重要な機能を有すると考えられる。

けではなく、境界型と判定される場合も多い。したがって、早期に MODY 3 を診断するには、学校検尿は有効である。

### 3. MODY 修飾因子の同定

HNF カスケードの障害によって MODY が発症することが示された。これら 5 種類の原因遺伝子は日本人 MODY では全体の約 20% を占めるに過ぎず、大半は依然未知であることは述べた。したがって、未知の因子を見出すには、このカスケード内を探索することは有効である。

HNF 1 $\alpha$  結合蛋白群が MODY 関連候補として検討された結果 結合因子が同定されていない(オーファン)核内レセプターの一つが MODY の修飾因子であることを筆者らは見出した。この発現分布の大半も、HNF 1 $\alpha$ , HNF 1 $\beta$ , HNF 4 $\alpha$  と一致するので、これらの因子と協調して機能するものと推定される。現在までに報告された既知 MODY はすべてやせ型でインスリン分泌不全を主たる病態とする。一方、この修飾因子を有する MODY 症例では、すべて軽度の肥満を合併しインスリン抵抗性が認められた。興味深い点は、家族調査によるとこの修飾因子の異常が単独で存在する場合は、単に軽度の肥満、または過体重を呈するに過ぎないことである。すなわち、インスリン抵抗性に発展するためには糖尿病遺伝子が同時に遺伝している必要がある。この点において「修飾因子」である。さらに、修飾因子を有する MODY 症例は、母親が妊娠時に糖尿病ではないにもかかわらず巨大児として生まれている。したがって、このオーファンレセプターは胎生期における発達や組織の成熟分化に関与しているものと想像される。この因子の機能解析や結合因子の探索は現在進行中である。

#### おわりに

現在までに 5 種類の MODY 遺伝子と 1 種類の修飾因子が HNF カスケードから見い出された。このことから、MODY は「HNF 異常型糖尿病」という範疇で捉えることができよう(図 3)。MODY は若年発症と遺伝様式を除けば日本人の一般 2 型糖尿病と臨床像が類似することから、未知の MODY を同定することは 2 型糖尿病の成因解明において大きく貢献することは疑い

ない。新たな MODY 候補遺伝子を獲得するためには、このカスケードをさらに探索することが必要であろう。

#### 文 献

1. Fajans SS: Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 1990; 13: 49-64.
2. Yamagata K, et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 1996; 384: 458-460.
3. Vionnet N, et al: Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 721-722.
4. Yamagata K, et al: Mutations in the hepatic nuclear factor 1 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996; 384: 455-458.
5. Stoffers DA, et al: Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to *IPF1*. *Nat Genet* 1997; 17: 138-139.
6. Horikawa Y, et al: Mutation in hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$  gene (TCF 2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-385.
7. Nishigori H, et al: Frameshift mutation, A 263 fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$  gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47: 1354-1355.
8. Yamada S, et al: Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor (HNF) 1 $\alpha$  gene in Japanese subjects with IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1643-1647.
9. Yamada S, et al: Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  gene in Japanese subjects with early-onset NIDDM and functional analysis of the mutant proteins. *Diabetes* 1999; 48: 645-648.

( 受付 : 1999 年 6 月 14 日 )  
( 受理 : 1999 年 7 月 12 日 )