

CS8-3 単一遺伝子異常による糖尿病の個別化医療に向けた展望

岩崎直子<sup>1,2,3,4)</sup>, 田中 慧<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>東京女子医科大学 附属成人医学センター糖尿病内科.

<sup>2)</sup>東京女子医科大学 糖尿病・代謝内科, <sup>3)</sup>東京女子医科大学 大学 総合医科学研究所, <sup>4)</sup>東京女子医科大学 ゲノム診療科

遺伝子解析技術の進歩に伴い、臨床場面における遺伝子解析(クリニカルシーケンス)が浸透しつつある。糖尿病の遺伝形式は、多因子遺伝、ミトコンドリア遺伝、メンデル遺伝、染色体異常症のいずれかである。1型糖尿病と2型糖尿病は多因子遺伝、MODY(maturity onset diabetes of the young)を代表とする単一遺伝子異常による糖尿病(monogenic diabetes)はメンデル遺伝、MIDD(maternally inherited diabetes and deafness)とMELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)はミトコンドリア遺伝である。メンデル遺伝とミトコンドリア遺伝による糖尿病は診断確定によって、より適した治療(個別化医療)の選択が可能となり、患者QOL向上に直結することから正確な診断は極めて重要である。

加齢や肥満などの環境要因とは無関係に若年で発症する糖尿病で自己免疫機序が証明できない場合はmonogenic diabetesが疑われる。低身長や感音性難聴を合併していればMIDDが疑われる。MIDDの遺伝学的検査は保険収載であるが、monogenic diabetesに対しては現時点で保険適応が無く、研究としての実施に留まっている点がネックとなっている。遺伝学的診断にあたっては遺伝カウンセリングが必要である。monogenic diabetesは1型糖尿病と誤診されている場合が少なくない。Joslin Diabetes Centerで50年以上インスリン治療を継続した1019名の遺伝学的検討の結果、monogenic diabetesが80名(7.9%)含まれていた。また、GAD抗体陽性かつMODY遺伝子にpathogenic variantを保有する興味深い症例も複数認められた。このように、ゲノム研究によって糖尿病の成因がさらに詳細に明らかにされつつある。

MODY1, 2, 3に対する個別化医療については2014年にConsensus Guidelineが発表され、2021年には、MODY3はクリニカルシーケンスにおける偶発的所見として患者に開示することが推奨された。ミトコンドリア糖尿病に関しても2019年のMELASに対するタウリンの保険適応など、遺伝学的診断の意義は高まっている。ゲノム研究成果の臨床への還元においては臨床遺伝学に関する基本的な理解が求められることから、医学教育モデル・コア・カリキュラム2018年改訂版から臨床遺伝学が学修項目に取り入れられた。

本講演では、単一遺伝子異常による糖尿病の診断の意義と治療オプションを紹介し、個別化医療に向けた課題について共有したい。

CS8-4 糖尿病合併症発症に関わるゲノム領域の同定

今村美菜子<sup>1,2)</sup>, 松波雅俊<sup>1)</sup>, 前田士郎<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座.

<sup>2)</sup>琉球大学病院 検査・輸血部.

過去の疫学研究により家族内集積性が示されていることから、糖尿病網膜症および糖尿病腎症の発症・進展には遺伝的要因が関与すると考えられている。しかし、これらの遺伝的要因の詳細については未だ明らかにされていない。近年のゲノム解析技術の進歩とヒトゲノム情報の整備によりゲノムワイド関連解析(GWAS)が可能となり、従来は困難とされてきたcommon diseaseの遺伝的要因の解明が急速に進んでいる。我々は糖尿病網膜症・腎症の疾患感受性ゲノム領域を明らかにする目的で、日本人2型糖尿病集団を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)を行った。

バイオバンクジャパンに登録されている糖尿病網膜症を合併した2型糖尿病症例5,532名を症例群、網膜症を合併していない2型糖尿病症例5,565名を対照群とし、約580万か所の一塩基多型(SNP)の遺伝型情報を用いたGWASを行うことにより、2つの新規糖尿病網膜症疾患感受性ゲノム領域(STT3B, PALM2)が同定された。さらに、gene-based association analysisによりEHD3遺伝子と糖尿病網膜症との有意な関連が同定された(Imamura M et al. *Hum Mol Genet*, 2021)。

また、糖尿病腎症を合併した2型糖尿病症例2,809名を症例群、腎症を合併していない2型糖尿病症例5,592名を対照群としたGWASにより、肥満と関連することで知られているFTO領域と糖尿病腎症の関連が同定された(Taira M, Imamura M et al. *Plos One* 2018)。

さらに、ゲノム全体における各種形質間の遺伝的な相関(バリエーションの効果量の相関)を推定するLinkage Disequilibrium Score regression(LDSC)を用いて糖尿病網膜症、腎症、その他の様々な形質間の遺伝的な相関の推定を試みた。その結果、糖尿病腎症のリスクとBMIとの有意な遺伝的な相関が示された(Imamura et al. *Hum Mol Genet*, 2021)。

同様な血糖コントロール状況においても糖尿病網膜症や腎症の発症・進展には個人差が存在するが、遺伝的要因の全容が明らかになれば遺伝的リスクに応じた予防対策を講じる精密医療につながると期待できる。また、ゲノム研究により解明された新たな分子標的は治療薬開発において有用な情報となる。このような臨床応用実現のためには、より大規模な解析を行うことで確実な疾患感受性ゲノム領域の情報を蓄積する必要がある。本講演では、我々のグループの研究成果を中心に糖尿病網膜症および腎症の遺伝的要因の解明の現状について概説したい。