

## 糖尿病の遺伝素因

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

イワサキ ナオコ  
岩崎 直子

（受理 平成23年1月24日）

## Genetics of Diabetes

Naoko IWASAKI

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We had a significant advantage during recent two decades in identifying the causative mutations and susceptible polymorphisms in genes responsible for the development of diabetes. These findings elucidate the pathogenesis of diabetes mellitus through the functional analysis of those genes. Genetic basis of diabetes mellitus consists of autosomal dominant type younger-onset diabetes including MODY, maternally inherited diabetes due to mitochondrial gene mutation and complex trait disease including both type 1 and type 2 diabetes mellitus. We describe clinical presentations of MODY and mitochondrial diabetes as well as the identification of KCNJ15 gene as a newly identified type 2 diabetes susceptibility genes. Finally, we show the current status and issues to be solved of genetic counseling in diabetes field for better understanding of a clinical application of genetic test.

**Key Words:** MODY, MIDD, susceptibility gene, genetic counseling

## 糖尿病の遺伝素因—成因分類との関連性

糖尿病と糖代謝異常は「糖尿病と糖代謝異常の成因分類」に示したように4種類に分類されている (Table 1)<sup>1)</sup>. ここに示した、「I. 1型」, 「II. 2型」, 「III. その他の特定の機序, 疾患によるもの」の中の「A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの」, および「B. 他の疾患, 条件に伴うもの」の中の (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことが多いもの, はいずれも遺伝因子が関与している (Table 2)<sup>1)</sup>. 2010年に「糖尿病と糖代謝異常の成因分類」が改訂され, 「III. A.」には新たにインスリン遺伝子, Kir6.2遺伝子, SUR1遺伝子が含まれた. これら3者は新生児糖尿病の原因となる.

一方, 遺伝学の立場から見れば, 糖尿病は Figure のように「1型」, 「2型」のような多因子病, 「A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの」のような単一遺伝子病ないし母系遺伝病に分けることが出来る. さらに, この Figure には表されていないが「(7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うこと多いもの」には染色体異常症による疾患などが含まれる.

本稿ではこれらの中から, 筆者らが主として解析を行ってきた MODY, ミトコンドリア糖尿病ならびに2型糖尿病について述べる (Figure).

## 若年発症成人型糖尿病 MODY

## (maturity onset diabetes of the young)

## 1. MODYの定義と種類

MODY (maturity onset diabetes of the young) は1975年に提唱され, ①25歳未満でNIDDMが診断され, ②少なくとも3世代に遺伝歴があり, ③同胞の約半数に糖尿病を認める, の3条件を満足する糖尿病と定義された. 言い換えれば, 常染色体性優性遺伝を特徴とするが, 当時 MODY は2型糖尿病に含まれていた. その後, 遺伝子解析技術の発展により1996年以降に MODY の原因遺伝子が相次いで同定され, その結果糖尿病の成因分類が改訂された. すなわち1999年の改訂では「III. その他の特定の機序, 疾患によるもの: A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの」というカテゴリーが新規に追加され, その下分類として「(1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常, (2) インスリン作用の伝達機構に関わ

**Table 1** Etiological classification of diabetes mellitus and glucose metabolism disorders

I. Type 1 (destruction of pancreatic $\beta$ -cells, usually leading to absolute insulin deficiency)
A. Autoimmune
B. Idiopathic
II. Type 2 (ranging from predominantly insulin secretory defect, to predominantly insulin resistance with varying degrees of insulin secretory defect)
III. Due to other specific mechanisms or diseases (see Table 2 for details)
A. Those in which specific mutations have been identified as a cause of genetic susceptibility
(1) Genetic abnormalities of pancreatic $\beta$ -cell function
(2) Genetic abnormalities of insulin action
B. Those associated with other diseases or conditions
(1) Diseases of exocrine pancreas
(2) Endocrine diseases
(3) Liver disease
(4) Drug- or chemical-induced
(5) Infections
(6) Rare forms of immune-mediated diabetes
(7) Various genetic syndromes often associated with diabetes
IV. Gestational diabetes mellitus

Those that cannot at present be classified as any of the above are called unclassifiable.

The occurrence of diabetes-specific complications has not been confirmed in some of these conditions.

る遺伝子異常」が位置付けられた<sup>2)</sup>. MODY の原因遺伝子は当初 6 種類で<sup>3)</sup>, MODY2 遺伝子以外はすべて転写因子をコードし, 膵の発生・分化・維持に関連しており最終的に  $\beta$  細胞機能の障害に至ることから, 「(1) 膵  $\beta$  細胞機能にかかわる遺伝子異常」に含まれた. 従来からインスリン遺伝子異常症は異常インスリン血症の原因として知られ, 高インスリン血症を特徴とするが, 耐糖能障害の程度が軽いため糖尿病の原因遺伝子とは扱われていなかった. ところが, インスリン遺伝子変異を有するも血中インスリンレベルは逆に低下し, その上で MODY の表現型を示す家系や孤発症が最近報告され注目を集めている<sup>4)</sup>. さらに慢性膵炎と糖尿病を合併する carboxyl ester lipase (CEL) 遺伝子異常例も MODY の表現型を示す場合があることが明らかにされた<sup>5)</sup>. MODY は通常ヘテロ変異で発症するが, 特殊なケースとしてグルコキナーゼ遺伝子変異例 (MODY2)<sup>6)</sup>と IPF-1 遺伝子変異例 (MODY4)<sup>7)</sup>で, ホモ変異例が報告されている. 両者ともに重症であり新生児糖尿病の病態を示す. また, 同一家系内に MODY1 と MODY3 が混在する興味深い症例も報告されている<sup>8)</sup>.

## 2. 東京女子医大における MODY 研究

筆者は東京女子医科大学糖尿病センターに通院中の患者の中から上記の定義に合致する 12 家系を選び, それらの臨床的特徴について 1990 年に本雑誌に報告した<sup>9)</sup>. その後, これらのうち 9 家系から DNA を収集し, 5 家系で原因遺伝子を特定したが, その中

には MODY5 (世界で 1 例目; Family No. 6)<sup>10)</sup>, MODY1 (日本で 1 例目; Family 7)<sup>11)</sup>ならびに MODY3 (日本で 1 例目; Family 8, 10)<sup>12)</sup>が含まれていた (Table 3). また, 2 番目の家系は HNF-3 $\beta$  遺伝子変異が認められた. HNF-3 $\beta$  遺伝子は MODY の候補遺伝子であるが, 家系内での伝達が確認されておらず, 現時点では MODY 遺伝子として取り扱われていない<sup>13)</sup>. これら MODY 症例の原因遺伝子は hepatocyte nuclear factor family に属し, 主として膵  $\beta$  細胞, 肝臓, 腎臓で発現していることから, 変異が同定された症例について肝機能および腎機能の指標となる臨床検査データについて検討した. その結果, MODY5 は MODY1 や MODY3 とは異なり, 肝機能および腎機能障害の合併が認められることを 1998 年に報告した<sup>14)</sup>. 今日では腎機能障害が MODY5 に特徴的であることは広く周知されている. さらに MODY 症例を収集し, 本学糖尿病センターで検討した MODY1 から 6 の出現頻度と主な臨床的特徴を Table 4 に示す. この検討においては MODY3 の頻度が最も高かったが, 本邦において同様の検討を行った報告は認められないため, 筆者らの施設の成績が日本における MODY の頻度としてしばしば引用されている. 一方, 英国においても我々と同様に MODY3 の頻度が最も高いことが報告されている. Table 5 に 2005 年以前に筆者らが経験した 10 例の MODY3 症例の臨床的特徴をまとめた. 1 症例目は, MODY3 遺伝子に変異が認められた 2 型糖尿病症例

**Table 2** Diabetes mellitus and glucose metabolism disorders due to other specific mechanisms and diseases

A. Those in which specific mutations have been identified as a cause of genetic susceptibility	B. Those associated with other diseases or conditions
(1) Genetic abnormalities of pancreatic $\beta$ -cell function. Insulin gene (abnormal insulinemia, abnormal proinsulinemia, neonatal diabetes mellitus) HNF 4 $\alpha$ gene (MODY1) Glucokinase gene (MODY2) HNF 1 $\alpha$ gene (MODY3) IPF-1 gene (MODY4) HNF 1 $\beta$ gene (MODY5) Mitochondria DNA (MIDD) NeuroD1 gene (MODY6) Kir6.2 gene (neonatal diabetes mellitus) SUR1 gene (neonatal diabetes mellitus) Amylin Others (2) Genetic abnormalities of insulin action Insulin receptor gene (type A insulin resistance, leprechaunism, Rabson-Mendenhall syndrome etc.) Others	(1) Diseases of exocrine pancreas Pancreatitis Trauma/pancreatectomy Neoplasm Hemochromatosis Others (2) Endocrine diseases Cushing's syndrome Acromegaly Pheochromocytoma Glucagonoma Aldosteronism Hyperthyroidism Somatostatinoma Others (3) Liver disease Chronic hepatitis Liver cirrhosis Others (4) Drug- or chemical-induced Glucocorticoids Interferon Others (5) Infections Congenital rubella Cytomegalovirus Others (6) Rare forms of immune-mediated diabetes Anti-insulin receptor antibodies Stiffman syndrome Insulin autoimmune syndrome Others (7) Various genetic syndromes often associated with diabetes Down syndrome Prader-Willi syndrome Turner syndrome Klinefelter syndrome Werner syndrome Wolfram syndrome Ceruloplasmin deficiency Lipotrophic diabetes mellitus Myotonic dystrophy Friedreich ataxia Laurence-Moon-Biedl syndrome Others

The occurrence of diabetes-specific complications has not been confirmed in some of these conditions.

であるが、本例を除く9症例の糖尿病診断時年齢は平均14.4歳であった。食事負荷試験で評価したインスリン分泌能は、下段に示した正常日本人における75g経口糖負荷試験時のインスリン値(参考値)と比較して低い傾向が認められる。調査時点において9例中2例が食事療法、4例が経口血糖降下薬(OHA)、3例がインスリン治療中であった。9例中8例が小中学校在籍中に糖尿病と診断されているこ

とから、学校検尿で糖尿病を疑われ、片親に糖尿病があり、肥満を伴わず、GAD抗体が陰性の場合には積極的にMODY3を疑う必要がある。なお、MODY3遺伝子変異は世界で200種類以上報告されている。

### 3. ゲノム構造異常による MODY

本学に遺伝子医療センターが設立された2006年以降、遺伝カウンセリングを筆者が担当したMODY患者9例のうち8例に遺伝子解析を行った。その結

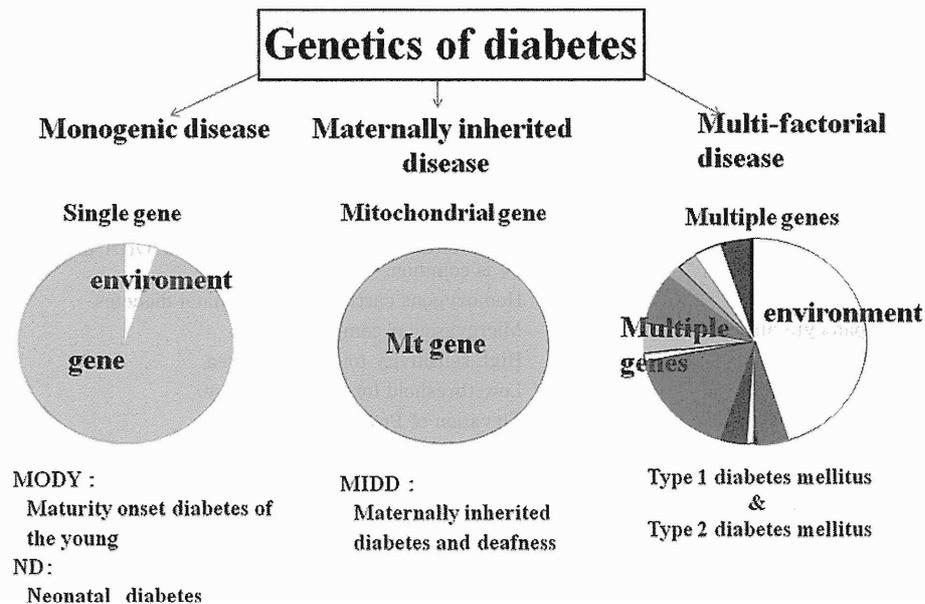


Figure Genetics of diabetes

MODY and neonatal diabetes are typical monogenic disease and only 5% of environment factors and 95% of genetic factors are contributed the development of diabetes.

Mitochondrial diabetes including MIDD (maternally inherited diabetes and deafness) and MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) are inherited associated with 3243 A to G mutation in the mitochondrial gene, and clinical manifestation is widely varies according to heteloplasmy rate within each organ.

Type 1 and type 2 diabetes are multifactorial disease which develops based on interaction of genetic background that consisted of SNPs in the multiple susceptible genes with small effect size in addition to environmental factors.

Table 3 12 MODY families and microvasucular complications

Family	Number of MODY	Mutation	Retinopathy				Nephropathy			
			Absent	SDR	PDR	Blind	Absent	Incipient	Overt	ESRD
1	2	?		2	1		2	1		
2	1	HNF-3 $\beta$ <sup>13)</sup>		2	2		2	1		
3	1	?			1			1		
4	1	?	1				1			
5	2	?	1	1	1		2	1		
6	2	HNF-1 $\beta$ <sup>10)</sup>	2		3		2			2
7	2	HNF-4 $\alpha$ <sup>11)</sup>			2	2	2			1
8	1	HNF-1 $\alpha$ <sup>12)</sup>			1	1		1		1
9	1	(Not tested)	1		1	1	1			
10	2	HNF-1 $\alpha$ <sup>12)</sup>	2				2			
11	1	(Not tested)	1	1	1		2			
12	2	(Not tested)	3		1		2			

Clinical characteristics of microvascular complications of 12 families of clinically diagnosed MODY are shown.

Nine families were analyzed for causative genes and mutations in MODY genes were identified in five families among them.

SDR: simple diabetic retinopathy, PDR: proliferative diabetic retinopathy.

果, 5/8 症例 (62.5%) で変異が同定されたが, その内訳は MODY3 が 4 例, MODY5 が 1 例で (残る 3 例は不明), やはり MODY3 の頻度が高かった. MODY5 例は通常の塩基配列決定法によって同定できる変異ではなく, 最近着目されているゲノム構造

異常例で, フランス人 MODY において報告された HNF-1 $\beta$  遺伝子全体を含んだ約 1.3Mb 領域と全く同じ領域の片アレル欠失を有する症例であった<sup>15)16)</sup>. このようなゲノム構造異常を見出すためには MLPA 法 (multiplex ligation-dependent probe amplifica-

Table 4 Six MODY genes and clinical presentations

MODY	Gene name	Clinical presentations	Prevalence at Diabetes Center
1	HNF-4 $\alpha$ : Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$	Microvascular complications, decreased levels of TG, Apolipoprotein AII, CIII, Lp (a). OHA or insulin therapy is common.	1/57
2	GCK: glucokinase	Mild form of diabetes, not progressive. Onset often seen in child food. Diet or OHA therapy is common. Homozygous carrier shows neonatal diabetes.	0/57
3	HNF-1 $\alpha$ : Hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$	Microvascular complications. High sensitivity to Sulphonylurea Low threshold for urinary glucose. Elevation of Proinsulin/ insulin.	6/41
4	IPF-1: Insulin promoter factor-1	Homozygous carrier shows neonatal diabetes and agenesis of pancreas.	0/57
5	HNF-1 $\beta$ : Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$	Uro-genital malformations and dysfunctions. Renal cysts are very common.	1/57
6	NeuroD1/Beta2: Nerogenic differentiation 1	Low prevalence in worldwide.	0/57
—	CEL: Carboxyl ester lipase	Autosomal dominant type of chronic pancreatitis and diarrhea, with some cases associated with diabetes.	—
—	Insulin	Clinical presentations are widely distributed from type 1b diabetes, MODY to familial hyperinsulinemia.	—

Table 5 Clinical characteristics of patients with MODY3 in Japanese subjects

Mutation	Glucose *		Insulin *		Age at diagnosis (Yr)	Duration without insulin after diagnosis
	0'	30'	0'	30'		
	(mmol/L)		(pmol/L)			
G191D	6.2	9.1	45.6	146.4	64	(Diet)
K205Q	5.1	10.5	31.2	221.4	17	(Diet)
P379fsdelCT	10.2	15.0	50.4	128.4	15	(OHA)
L584S585fsinsTC	—	—	—	—	13	less than 1 year
R263C	7.4	12.9	18.0	32.4	28	(Diet)
T392fsdelA	—	—	—	—	16	18 years
R131Q	—	—	—	—	9	18 years
L12H	6.1	11.3	174.0	240.6	9	(OHA)
E275	13.7	—	—	—	10	(OHA)
D284fsdelG	4.8	6.5	18.0	36.0	13	(OHA)
Normal Japanese	4.9	7.9	53.4	228.0		
Control (n = 50)	$\pm 0.5$	$\pm 1.8$	$\pm 18.1$	$\pm 180.0$		

Mean age at diagnosis of MODY 3 is  $14.4 \pm 5.9$  years of age for subjects excluding one late-onset subject with G191D mutation.

OHA: oral hypoglycemic agent.

Glucose and insulin values are derived from meal tolerance tests. Normal Japanese data were derived from 75 g oral glucose tolerance test of 50 subjects with normal glucose tolerance as a reference (data are shown with mean  $\pm$  SD).

tion) やアレイ CGH 法 (array comparative genomic hybridization) が用いられる。筆者らは日本で 1 例目の同症例を報告した<sup>17)</sup>。先にも述べたように、MODY5 は腎機能障害や腎嚢胞を初めとする泌尿生殖器系の奇形を合併することが多いことから臨床的診断は容易であるが、塩基配列決定法で変異が認め

られなくとも、配列がすべてホモであるような場合には遺伝子全体の欠失を伴うゲノム構造異常を疑うべきである。ゲノム構造異常による MODY5 や先に述べたインスリン遺伝子変異例では孤発例が珍しくない。これらの症例は突然変異によって MODY 遺伝子に機能障害が生じるために糖尿病を発症する

**Table 6** Clinical presentations of 8 subjects with 3243A to G mutation in the mitochondrial gene who developed end-stage renal disease

Subject	1	2	3	4	5	6	7	8
Sex	F	M	M	M	F	M	F	M
Present age (years)	(49) <sup>a</sup>	(41) <sup>a</sup>	42	60	(47) <sup>a</sup>	(50) <sup>a</sup>	50	41
Height (cm)	148.0	159.6	159.2	151.0	140.0	155.6	149.5	156.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.1	15.1	20.1	20.1	18.9	17.5	17.0	15.9
Maximum BMI	18.3	20.8	20.9	22.4	20.9	19.8	18.8	18.6
Current treatment	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin
Complications								
Neuropathy	+	+	+	+	+	+	+	+
Retinopathy	PDR	PDR	PDR	SDR	PDR	PDR	PDR	PDR
Detection of proteinuria (years)	27	33		39		27	27	
Age at diagnosis of diabetes (years)	39	27	27	40	29	22	22	20
Age at start of dialysis (years)	43	40	37	53	47	45	47	38
Duration between diagnosis of diabetes and start of dialysis (years)	4	13	10	13	18	23	23	18
Age at diagnosis of deafness (years)	36	NA	36	NA	25	40	42	31
Muscle biopsy (RRF)	+	+	NT	NT	+	+	+	NT
Brain CT/MRI				NT				NT
Calcium deposits	+	-	-		+	-	-	
Atrophy	+	+	+		+	+	+	
Infarction	+	-	+		+	-	+	
Stroke-like episodes	+	+	-	-	+	+	+	-
MELAS	+	+			+	+	+	
Maternal diabetes	+	+	-	-	+	-	+	+
Family history of renal dysfunction	+	-	+	+	-	-	-	+

ESRD: End stage renal disease, BMI: body mass index, RRF: ragged-red fibers, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, MELAS: myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, NA: not available, PDR: proliferative diabetic retinopathy, NT: not tested.

<sup>a</sup> Age at death, <sup>b</sup> Evident at first visit.

が、遺伝が認められなくとも MODY や新生児糖尿病の臨床像を示す。

臨床における MODY 遺伝子診断の意義としては、MODY の病型が明らかになること、MODY1 や MODY3 は SU 薬に対する感受性が高いことから遺伝子診断によってインスリン治療から経口薬治療への切り替えが考慮できるなどのメリットがある<sup>18)</sup>。

#### ミトコンドリア異常症としての糖尿病

ミトコンドリア遺伝子の変異や欠失が原因となる疾患をさす。糖尿病領域で扱われるミトコンドリア遺伝子異常症の中では 3243 (A→G) 点変異による maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) と mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) が代表的である<sup>19)20)</sup>。母系遺伝、両側性感音性難聴(糖尿病の診断に先立つことが多い)、インスリン分泌低下、低身長、やせ形の体型が極めて特徴的で臨床的に疑うのは容易である。さらに、ミトコンドリア異常症では尿細管障害や尿タンパクなどの腎機能障害が糖尿

病に先だって認められる場合があり、糖尿病とは独立した腎障害の原因になっている可能性がある。そこで、筆者らは糖尿病で透析中の患者 135 名に対してスクリーニングした結果、9 名 (5.9%) に 3243 (A→G) 点変異を認め、一方、対照とした糖尿病を有さない透析患者 92 名中には認めなかった<sup>21)</sup>。糖尿病全体の中で同変異陽性者の頻度は 1% と報告されているので<sup>19)</sup>、同変異は末期腎障害のリスクを 6.5 倍上昇させると考えられた。変異陽性者 8 例の臨床像を Table 6 に示した。先に述べた感音性難聴、低身長、痩せ型の体型などの合併が認められ、これらの特徴が臨床診断において有用である<sup>21)</sup>。

#### 多因子病としての 2 型糖尿病

##### 1. 2 型糖尿病感受性遺伝子の同定

2 型糖尿病は「2 型糖尿病遺伝子」の「変異」によって発症するのではなく、複数の「2 型糖尿病感受性遺伝子」の「多型 (SNP)」の組み合わせによって発症リスクが規定される。そのリスクはさらに年齢、肥満度、運動量などの環境因子による修飾を受ける。2 型糖尿病の感受性遺伝子の解析法には大別して罹患

同胞対法に代表される連鎖情報を考慮した方法と、考慮しない全ゲノム症例-対照関連解析がある。筆者らは、前者の方法を用いて本学糖尿病センター通院中の2型糖尿病同胞例164組を用いて解析し、2型糖尿病感受性座位が染色体21番上に存在することを報告した<sup>22)</sup>。患者の平均BMIは $23.0 \pm 3.0$ と肥満がなく、この領域には既知の糖尿病関連遺伝子が存在しないことから、肥満を合併する白人2型糖尿病とは異なった新規の糖尿病遺伝子が同定される可能性があった。その後、同領域に存在するKCNJ15遺伝子のエクソン4に存在するSNP(rs3746876)が2型糖尿病のリスクを1.76倍上昇させることを、東京大学人類遺伝学教室との共同研究によって突き止めた<sup>23)</sup>。KCNJ15遺伝子のリスクアレルの出現頻度は日本人一般集団では3.1%であったが、デンマーク人においては0.81%と極めて稀であることから、デンマーク人2型糖尿病では本遺伝子の発症における寄与が小さいことを明らかにし、人種による遺伝素因の差異を指摘した。Stolermanらによる2009年のreviewでは2型糖尿病感受性遺伝子の数は17種類とされており、うち、 $\beta$ 細胞機能や膵の発生に関連する機能を持つと考えられている遺伝子は13種類と多数を占めている<sup>24)</sup>。これらの遺伝子のオッズ比(odds ratio: OR)は1.09~1.42であり、うち、日本で同定されたKCNQ1遺伝子のORが最大である。次いでTCF7L2遺伝子の1.37が続く。これらの成績と比較すると、筆者らの報告したKCNJ15遺伝子のORは1.7と明らかに寄与が大きいことがわかる。KCNJ15遺伝子はヒト $\beta$ 細胞で発現し、リスクアレルを有する個体ではその遺伝子発現レベルが高く、インスリン治療に移行する患者の割合が高いことを認めた。以上から本遺伝子も $\beta$ 細胞機能に関連した作用を有すると考えられ、解析を継続中である。

## 2. 環境要因と遺伝要因の相互作用

2型糖尿病の発症は複数のSNPから構成される遺伝素因と環境因子によるが、このような遺伝子情報から発症はどの程度説明できるのだろうか。文部科学省のミレニアムプロジェクトにおいて、日本人2型糖尿病の発症予測が11種類の遺伝子情報に基づいて検証された。我々は両親から1個ずつ併せて2個のアレルを継承するので、11種類の遺伝子から得られるアレル数は計22個になる。リスクアレル数が多いほど糖尿病を発症しやすくなると予想されるが、期待通りリスクアレル数が多いグループほど有意に発症リスクが高かった。すなわち、保有リスク

アレル数0~6個の集団の発症リスクを1とした場合、リスクの推移は、7個のリスクアレルを有する群では1.41, 9個で2.24, 11個で4.02, 13個で5.38, 14個以上では11.03であった( $p = 5.4 \times 10^{-53}$ )。遺伝子情報を加えない年齢、性、BMIの情報を用いた予測率は63%であり、ここに11種類の遺伝子情報を加味しても72%に留まり、100%には及ばなかった<sup>25)</sup>。このように環境因子に遺伝情報を加味すれば予測率は改善されるが、当初想定されていた予測率には及ばなかった。その説明として環境因子とした家族歴やBMIには実は既に遺伝情報が含まれる事実が指摘されており、より精度の高い予測のためには環境因子の構成成分を吟味することや、さらに他の遺伝子を検討する必要がある。

## 遺伝子検査に関する倫理的側面

遺伝子検査で得られる遺伝情報は、不変性、共有性、予見性という一般検査には認められない3つの特徴を有している。不変性とは一生変化することのない情報であるという点、共有性とは遺伝情報が血縁関係にある者の情報にもなっている点である。つまり遺伝子検査を受けたのは個人であっても、結果的にはその一族全体を診断していることになる。予見性とは、未発症の患者に対して将来発症する確率を予測できるという点である。このような特殊性ゆえ、遺伝子検査は通常の検査では要求されない特別の配慮が要求されることになる。遺伝子検査には研究目的で行われる場合と臨床場面で行われる場合があるが、いずれを行う場合も倫理的な配慮が要求されている。

本学遺伝子医療センターではカウンセリングなしに単一遺伝子病であるMODYやMIDDの遺伝子診断を受けたために、心理不安や医療への不信感を抱いた患者のカウンセリングを担当することもある。一方で、十分なカウンセリングの実施後であれば、患者は遺伝子変異が見つかって前向きに受け止めることが出来る<sup>15)</sup>。また、1型や2型糖尿病のような多因子疾患の遺伝子診断では、発症リスクが判るのであって、高リスクの遺伝子型を有していても将来必ず発症するという意味ではなく、予測的診断、罹病性診断、感受性診断ともよばれる。臨床応用に先だって、感度・特異度・陽性的中率により有用性が実証されている必要があり、発端者の遺伝子変異が明らかな家系の健常な血縁者を対象とする単一遺伝子病の発症前診断と混同してはならない。今後遺伝子関連検査は急速な広まりが期待されているが、

その基盤の整備, すなわち正しい判断と手順に基づいた情報提供システムの構築が急がれる.

#### 文 献

- 1) **Seino Y, Nanjo K, Tajima N et al:** Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol Int* **1**: 2-20, 2010
- 2) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **42**: 385-404, 1999
- 3) **Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS:** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of Maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* **345**: 971-980, 2001
- 4) **Meur G, Simon A, Harun N et al:** Insulin gene mutations resulting in a MODY phenotype: marked differences in clinical presentation, metabolic status and pathogenic effect through ER retention Insulin gene mutation. *Diabetes* **59**: 653-661, 2010
- 5) **Raeder H, Johansson S, Holm P et al:** Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nature Genet* **38**: 54-62, 2006
- 6) **Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A et al:** Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* **344**: 1588-1592, 2001
- 7) **Thomas IH, Saini NK, Adhikari A et al:** Neonatal diabetes mellitus with pancreatic agenesis in an infant with homozygous IPF-1 Pro63fsX60 mutation. *Pediatr Diabetes* **10** (7): 492-496, 2009
- 8) **Beijers HJBH, Losekoot M, Odink RJ et al:** Hepatocyte nuclear factor (HNF) 1A and HNF4A substitution occurring simultaneously in a family with maturity-onset diabetes of the young. *Diabet Med* **26**: 1172-1174, 2009
- 9) 岩崎直子: 日本人 MODY における臨床的特徴に関する研究(12 家系における検討). *東女医大誌* **60**: 908-919, 1990
- 10) **Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al:** Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genet* **17**: 384-385, 1997
- 11) **Furuta H, Iwasaki N, Oda N et al:** Organization and partial sequence of the hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ /MODY1 gene and identification of a missense mutation, R127W, in a Japanese family with MODY. *Diabetes* **46**: 1652-1657, 1997
- 12) **Iwasaki N, Oda N, Ogata M et al:** Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$ /MODY 3 gene in Japanese subjects with early- and late-onset NIDDM. *Diabetes* **46**: 1504-1508, 1997
- 13) **Hinokio Y, Iwasaki N, Furuta H et al:**  $\beta$ -cell transcription factors and diabetes: No evidence for diabetes associated mutations in the hepatocyte nuclear factor-3 $\beta$  gene (HNF3B) in Japanese patients with MODY. *Diabetes* **49**: 302-305, 2000
- 14) **Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O et al:** Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* **21**: 2144-2148, 1998
- 15) **Iwasaki N, Takizawa M, Fujimaki R et al:** Genetic counseling for MODY, MIDD, and other type of diabetes mellitus. *Diabetologia* **53**(Suppl): S117, 2010
- 16) **Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D et al:** Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* **54**: 3126-3132, 2005
- 17) **Iwasaki N, Yamamoto T, Watanabe A et al:** Detection of the whole gene deletion mutation of the HNF-1b gene in Japanese patients with MODY. *Diabetologia* **51**(Suppl): S121, 2008
- 18) **Hattersley AT, Pearsprn ER:** Minireview: Pharmacogenetics and beyond: The interaction of therapeutic response,  $\beta$ -cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology* **147**: 2657-2663, 2006
- 19) **Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y et al:** A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* **330**: 962, 1994
- 20) **Goto Y:** Clinical features of MELAS and mitochondrial DNA mutations. *Muscle Nerve* **3**: 107-112, 1995
- 21) **Iwasaki N, Babazono T, Tsuchiya K et al:** Prevalence of A-to-G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene in Japanese patients with diabetes mellitus and end stage renal disease. *J Hum Genet* **46**: 330-334, 2001
- 22) **Iwasaki N, Cox NJ, Wang YQ et al:** Mapping genes influencing type 2 diabetes risk and BMI in Japanese subjects. *Diabetes* **52**: 209-213, 2003
- 23) **Okamoto K, Iwasaki N, Nishimura C et al:** Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* **86**: 54-64, 2010
- 24) **Stolerman ES, Florez JC:** Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician. *Nat Rev Endocrinol* **5**: 429-436, 2009
- 25) **Miyake K, Yang W, Hara K et al:** Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet* **54**: 236-241, 2009