

5

特集 小児・思春期糖尿病患者の治療と支援

単一遺伝子異常による 糖尿病

奥野美佐子

兵庫医科大学 小児科

単一遺伝子異常による糖尿病は、糖尿病全体の数パーセントを占め、決して多くはない。しかし、原因遺伝子を特定することで、予後の推定とともに、治療法の変更や血糖管理方針の適切化を行うことが可能となることもある。1型糖尿病や2型糖尿病の典型的な臨床像とは異なる経過を呈することや、濃厚な家族歴が診断のきっかけとなることがあるが、糖尿病発症時にすべての臨床症状が揃っているわけではないことや、複雑な遺伝形式のため、家族歴を有さない症例が存在することに注意が必要である。糖尿病を診療する臨床医は、非典型的な発症様式や、糖尿病合併症としては非典型的な臓器障害の合併を認めた場合、単一遺伝子異常による糖尿病を念頭に置き、鑑別を行うことが重要である。近年、各疾患群の病態についての分子遺伝学的検討が進められており、これに基づく新しい治療法の開発が望まれる。

はじめに

単一遺伝子異常による糖尿病は糖尿病患者集団の5%未満とされ、決して多くはない。しかし、原因遺伝子を同定することにより、治療管理方針を適正化できる可能性があり、主な病型の概要を知り、可能なかぎり鑑別診断を行うことが望ましい。

単一遺伝子異常による糖尿病は①maturity-onset diabetes of the young; MODY, ②ミトコンドリア糖尿病, ③新生児糖尿病, ④インスリン受容体遺伝子異常による糖尿病などに大別される。このうち、①MODY, ②ミトコンドリア糖尿病, ③新生児糖尿病は、膵β細胞機能に関与する遺伝子が原因となっていることが多い(図1)。本稿では、臨床所見を中心に各疾患群について概説する。

MODYについて

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) は、1964年にFajansらが“maturity-onset type diabetes of childhood or of the young”として、初めて使用した概念である。当初は若年発症で肥満が目立たず、優性遺伝する2型糖尿病類似の病態とされた。その後、遺伝子解析の進歩により、1990年代よりMODYの原因遺伝子が多数報告されるようになった¹⁾。現在は14種類の病型が報告されている(表1)。MODYのうち、頻度が高い病型として、HNF1A-MODY (MODY3), GCK-MODY (MODY2), HNF4A-MODY (MODY1), HNF1B-MODY (MODY5)が挙げられる²⁾。

HNF1A-MODY (MODY3)

遺伝子診断されるMODYのなかでは最も多い。HNF1Aは肝臓や膵臓に発現する転写因子で、膵β細胞

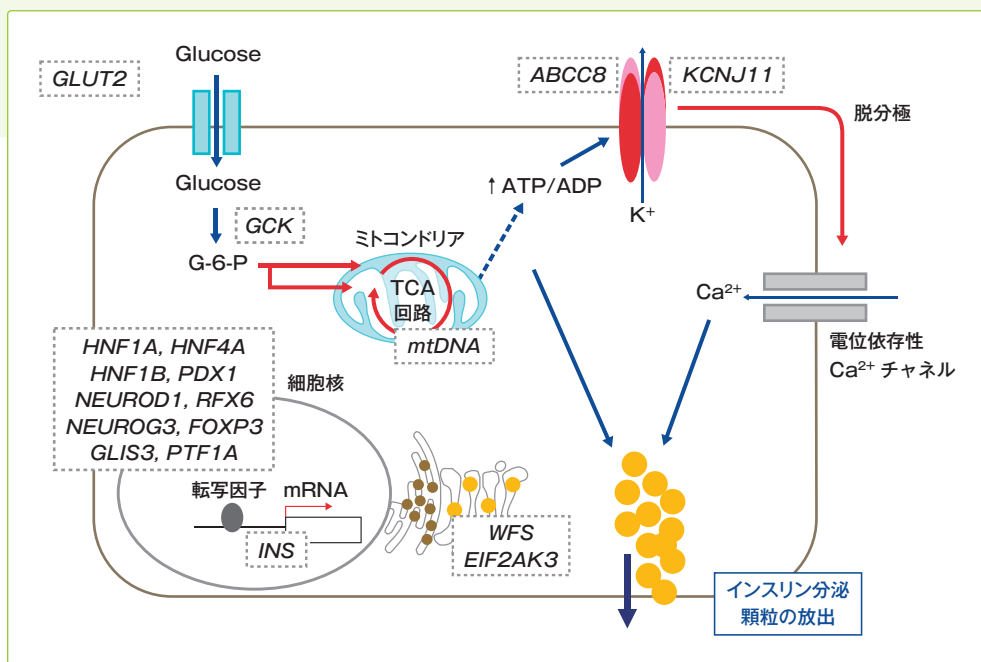


図1 膵β細胞におけるインスリン分泌

表1 これまでに報告されたMODYの病型

病型	遺伝子	病態	治療
MODY1	HNF4A	膵β細胞機能低下 新生児高インスリン血症	SU薬 GLP-1受容体作動薬やインスリン
MODY2	GCK	膵β細胞機能低下 空腹時高血糖	妊娠時以外は治療介入不要
MODY3	HNF1A	膵β細胞機能低下	SU薬 GLP-1受容体作動薬やDPP-4阻害薬 インスリン
MODY4	PDX1/IPF1	膵β細胞機能低下 膵β細胞無形成	SU薬 インスリン
MODY5	HNF1B	膵β細胞機能低下 膵低形成、腎奇形	インスリン 少数症例ではSU薬が有効
MODY6	NEUROD1	膵β細胞機能低下 成人発症型	食事療法やSU薬 インスリン
MODY7	KLF11	膵β細胞機能低下 2型糖尿病に類似	インスリン
MODY8	CEL	膵外分泌内分泌調節	インスリン 経口糖尿病薬
MODY9	PAX4	膵β細胞機能低下 ケトアシドーシス発症あり	インスリン 経口糖尿病薬
MODY10	INS	緩徐進行性のインスリン分泌低下 永続型新生児糖尿病	食事療法 インスリン
MODY11	BLK	インスリン分泌低下 肥満	インスリン 経口糖尿病薬
MODY12	ABCC8	永続型新生児糖尿病 一過性新生児糖尿病	インスリン 経口糖尿病薬
MODY13	KCNJ11	膵β細胞機能低下	インスリン 経口糖尿病薬
MODY14	APPL1	奇形 発育遅延	インスリン 経口糖尿病薬

ではインスリン合成や分泌に重要な遺伝子群を制御する。このため、HNF1A-MODYは、インスリン分泌能の低下を伴う糖尿病として発症することが多い。高度の高血糖をきたすことが多く、糖尿病合併症の発症頻度は、1型糖

尿病や2型糖尿病と同等とされる。このほかHNF1Aは、腎尿細管においてグルコースの再吸収を担うナトリウム/グルコース共輸送体2 (SGLT2) の転写促進因子でもある。したがって、HNF1A-MODYでは、SGLT2の発現低下