

## 座長のことば

1985年 東京大学医学部卒業。同附属病院、東芝中央病院で研修。  
1987年 東京大学第3内科入局。同附属病院、虎の門病院、朝日生命糖尿病研究所で診療、研究。  
1995年 米国ジョスリン糖尿病センター、サウスウェスタンメディカルセンターに留学。  
1998年 東京大学糖尿病・代謝内科  
1999年 自治医科大学大宮医療センター助手  
2001年 同センター講師を経て、国立国際医療センター内分泌代謝科勤務。  
2002年 国立国際医療センター内分泌代謝科医長  
2007年 同センター糖尿病・代謝症候群診療部糖尿病科医長  
現在に至る

日本内科学会（総合内科専門医、指導医）  
日本糖尿病学会（専門医、研修指導医）  
日本内分泌学会  
日本病態栄養学会（評議員）  
日本臨床栄養学会（評議員）  
日本臨床栄養協会（評議員）  
など



梶尾 裕

糖尿病の患者さんが増えています。皆さんの中、ご自分が糖尿病になりやすいかどうか関心のない方はいらっしゃるのではないのでしょうか。また、糖尿病の方は合併症の進行が気になるところです。

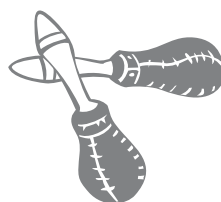
糖尿病、とくに2型糖尿病は代表的な「生活習慣病」として、その発症や進行には食生活の変化や適切な運動の不足、肥満が大きく関わっています。国民健康・栄養調査によると、生活習慣の変化に伴い、平成18年には糖尿病が強く疑われる人は約820万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約1,050万人、合わせて約1,870万人まで達していると推定されています。さらに、疫学研究の結果、生活習慣は、糖尿病のなりやすさとともに糖尿病の合併症とも深い関係があることがわかってきました。生活習慣への介入は、糖尿病の発症や進展、さらに心疾患や腎臓疾患といった合併症の減少に大いに役立つと考えられています。

もともと、糖尿病になりやすさは生活習慣だけの問題ではありません。もともと遺伝的に糖尿病になりやすい人が生活習慣の変化や肥満をきっかけとして糖尿病になると考えられています。これまで糖尿

病の遺伝については限られた一部のものしかよくわかっていませんでした。最近のめざましい研究の結果、糖尿病のなりやすさを決めている遺伝子が少しずつ判明し、糖尿病の発症には複数の遺伝子が関わっていることが具体的にわかってきました。

さらに、糖尿病のなりやすさとして母体内での胎児の発育遅延も注目されています。年配者や男性と対照的に若い女性にはダイエットでやせている方を多く認めます。妊婦さんが過度にダイエットした結果、低栄養で小さく産まれた赤ちゃんは、将来、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病になる可能性が高まるとの報告があり、遺伝、生活習慣に次ぐ「第三の」原因として考えられています。

今回、第7回糖尿病市民セミナー・東京では、糖尿病のなりやすさや合併症との関わりについて、各先生のご専門の最新的话题を提供していただきます。安田先生には糖尿病発症の遺伝素因について、福岡先生には胎児子宮内環境と生育史について、磯先生には生活習慣の糖尿病や合併症への関わりについてお願いしました。皆さんの日頃の生活に少しでもお役に立てれば幸いです。



## 「糖尿病になりやすいとしたら？ —氏か育ちか自分自身か—」

### 糖尿病になりにくい？なりやすい？ —遺伝素因とは何か—

昭和62年3月 東京大学医学部卒業  
昭和62年6月 東京大学医学部附属病院内科研修医  
昭和63年6月 東芝中央病院（現. 東芝病院）内科  
平成元年6月 東京大学医学部第三内科入局（糖尿病グループ：現. 糖尿病代謝内科）  
平成元年7月 東京女子医科大学糖尿病センター  
平成2年7月 米国シカゴ大学生化学／ハワードヒューズ医学研究所（Graeme I. Bell教授）  
平成5年2月 東京大学医学部第三内科医員（糖尿病・門脇孝先生グループ）  
平成7年6月 朝日生命糖尿病研究所（現. 朝日生命成人病研究所）研究員  
平成10年4月 千葉大学医学部遺伝子病態学講座客員助教授（平成15年3月まで。平成12年からは併任）  
平成12年4月 国立国際医療センター研究所 代謝疾患研究部部長  
現在に至る



安田 和基

平成12-17年、厚生労働省ミレニアム  
プロジェクト（糖尿病）を担当  
日本内科学会専門医  
日本糖尿病学会指導医・評議員  
日本臨床分子医学会・評議員

皆さんは、「体質」とか「遺伝」ということばを聞いて、どのようなイメージをもつだろうか。「生まれながらにもつ性質」「親から受け継いだもの」として、顔かたちや体格、性格や得意不得意なことを思いうかべるかもしれない。一方「自分ではどうにもならない、仕方がないもの」などという諦め半分のイメージを持つ人もいるかもしれない。そして、その一部として病気の体質ということを思い浮かべる人もいるだろう。

では、「糖尿病の体質」というようなものはあるのだろうか。

糖尿病は十分な治療がなされないと、合併症などにより生命の危険やQOL（生活の質）の低下を招き、WHO（国際保健機構）でも克服すべき人類最大の疾病の一つに指定して取り組んでいる。糖尿病患者は全世界的に増加しているが、日本人はむしろ、遺伝的に糖尿病になりやすい民族と考えられ、最近の調査でも糖尿病を否定できない人は1,870万人で、4年間で15%も増加している。周りを見回してみても、たいして太っていないのに糖尿病になる人もいれば、暴飲暴食をしても糖尿病にならない人もいる。すなわち同じような生活環境、生活習慣でも、確かに糖尿病になりやすい人、なりにくい人がいる。このように、糖尿病の大部分を占め、主に成人で発症する2型糖尿病の発症には、生活習慣とともに、遺伝的な要因（なりやすい体質）が強く関係していることがわかっている。

さて、ヒトの体は、さまざまな臓器、さらに非常に多くの細胞によって作られているが、体を組み立てるのに非常に重要な部品はタンパク質であり、その作られ方は「遺伝子」というかたちで決められている。遺伝子は約3万前後あり、その情報は「ゲノム」に書きこまれ、すべての細胞が共通に受け継いでいる。「ゲノム」というと難しそうだが、要は体の設計図そのものである。ヒトのゲノム（DNA情報）は、30億もの文字の並び（塩基配列という）で構成されており、2002年にその全てが解読されたことから、ヒトの体の秘密、さらに病気の遺伝的な原因も、一気にわかるのではないかと期待された。

いわゆる古典的な「遺伝病」では、異常な遺伝子をもつと生活習慣にほとんどかわらず病気が起きる。これは、一つの遺伝子の異常で病気が起こることから、「単一遺伝子病」タイプともいう。糖尿病のなかにも、このようなタイプの糖尿病もあり、その原因となる遺伝子については、研究が進歩してかなり解明されてきた。こうした患者さんでは、原因となる遺伝子がわかると治療法の上で参考になることも多いが、おそらく糖尿病全体の数%程度しか占めないと思われる。

一方、一般の糖尿病の体質は、はるかに複雑である。病気そのものが遺伝するのではなく、糖尿病の「なりやすさ」が、両親から少しずつ受け継がれる。また、一つの遺伝子ではなく、いくつもの遺伝子の

変化が合わさって「糖尿病になりやすい体質」を形成するため「多因子遺伝病」とも呼ばれる。したがって、ご家族の中に糖尿病で治療中の人が多い場合もあれば、家族の中に誰も糖尿病の人がいないのに一人だけが糖尿病になることもありえる。

それでは、こうした一般の2型糖尿病の「体質」はどのようなものなのだろうか。実は、先に述べたヒトゲノム解読にともない、30億もの文字列のうち、かなり個人差（遺伝子多型）のあることがわかってきた。そのうち最も多く見られる個人差が、文字の並びが1つだけ異なるもので、一塩基多型（SNP、スニップ）と呼ばれ、少なくとも1,000万カ所くらいあることもわかっている。多くの遺伝子多型・SNPは何も影響は起こさないが、一部は個人の外見や性格、更にさまざまな「体質」を決めていると考えられる。つまりSNPは、病気のなりやすさや薬の効きやすさ・副作用などにも関係していると考えられている。

また進化の視点から考えてみると、厳しい生存競争を生き抜くためには、せっかく摂取したエネルギーを浪費せずに蓄え、血糖が簡単には下がらない「体質」の方が有利だった可能性がある。こうした体質は集団の中で保存され受け継がれるが、「飽食」の時代になると、肥満や糖尿病をはじめとする「生活習慣病になりやすい体質」に早変わりしてしまう可能性がある。これを「儉約遺伝子説」と呼ぶが、現在多くの人々が「糖尿病になりやすい体質」をもつ事実を説明する可能性があり注目されている。

このような糖尿病の「なりやすさ」にかかわる遺伝子の研究は、非常に困難であった。長年多くの研究がなされてきたにもかかわらず、なかなか一致した結果が得られず、「遺伝学者の悪夢」という言葉で呼ばれたことがあるほどである。

ところがようやく最近、糖尿病に確実にかわりのあるSNPが報告され、注目されている。これは、科学の進歩により、全く新しい研究方法（ゲノムワイド相関解析と呼ばれる）が可能になったことによる。欧米人については、ここ1,2年、「TCF7L2」という遺伝子を代表として、2型糖尿病になりやすくする遺伝因子がいくつか報告されていたが、日本人をはじめとした東アジア人では、そのような遺伝子は知られていなかった。東アジア人はもともと、欧米

白人と比較して、肥満を伴わなくても糖尿病になりやすく、血糖を下げるホルモンであるインスリンの膵臓からの分泌が少ないことが知られていたため、東アジア人における糖尿病遺伝因子にどのような特徴があるのか、その本体の解明が待たれていた。

日本で国家プロジェクトとして推進されてきた「ミレニアムプロジェクト」を中心とした大規模共同研究により、最近私たちは「KCNQ1」という遺伝子のSNPが、2型糖尿病発症に関連した非常に重要な遺伝子であることを明らかにした。この遺伝子から作られるタンパクは、細胞のカリウムイオンの出入りを制御するチャンネルというタンパク質の一つで、これまで心臓疾患との関係が詳しく調べられていたが、糖尿病との関係は全く知られていなかった。世界的にみても、「KCNQ1」は、これまで知られてきた糖尿病遺伝子のなかで、「TCF7L2」という遺伝子と並んでもっとも効果が強いものであり、日本人で最も重要な遺伝因子の一つであることは疑いない。このほかにも欧米で報告された遺伝子も、日本人でも糖尿病に関連があることがわかってきており、さらに新たな遺伝子がないかどうか研究を進めているところである。

糖尿病は、発症以前からの予防、あるいは発症してから各個人の病気の特徴に合わせたきめの細かい治療が重要である。日本人で最も重要な糖尿病遺伝因子の一つが同定されたことから、こうした研究が進めば、今後診断・予防への応用や、新たな治療法の開発に役立つ可能性が期待される。例えば、ハイリスクの個人、すなわち「より糖尿病になりやすい人」を早期に発見して、生活習慣の指導や必要な治療を行うことができれば、糖尿病の予防・減少・合併症の抑制につながるであろう。また、糖尿病患者さんそれぞれに、最も適した安全な治療法が選択できるであろう。こうした「個別化医療・予防」が可能になるのは、まだもう少し先になるが、糖尿病になりやすい体質を決める遺伝子がわかりはじめたことで、ようやく現実味が出てきたといえる。

最後になりますが、こうした研究には、非常に多くの施設の患者さん、及び医療関係者に御協力いただきました。この場を借りて感謝申し上げますとともに、今後もこのような御協力をお願いする次第です。