

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21790965

研究課題名（和文）新生児糖尿病の網羅的な病因・病態の解明と分子診断アルゴリズムの作成

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular etiology and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus

研究代表者

鈴木 滋 (SUZUKI SHIGERU)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：80516394

研究成果の概要（和文）：日本人新生児糖尿病 65 例中、53 例（81.5%）の原因遺伝子を同定した。染色体 6q24 異常、KCNJ11 遺伝子変異がともに約 30% で認められ、前者は一過性糖尿病の、後者は永続性の主たる原因であるとともに、ABCC8 遺伝子、INS 遺伝子、GATA6 遺伝子、FOXP3 遺伝子が日本人患者で認められた。6 番染色体部分ダイソミーが一過性糖尿病を招くこと、GATA6 遺伝子異常が先天性心疾患、内臓奇形を合併する腭形成不全を来すことを見いだした。

研究成果の概要（英文）：Molecular basis for 53 out of 65 Japanese patients with neonatal diabetes mellitus were identified. Chromosome 6q24 abnormalities have exclusively been concerned with transient neonatal diabetes with incidence of 30%. KCNJ11 gene mutations were identified with most of patients with permanent neonatal diabetes mellitus. ABCC8 gene, INS gene, GATA6 gene and FOXP3 gene mutations were also causative gene for Japanese patients. We firstly reported that partial uniparental paternal disomy of chromosome 6 caused transient neonatal diabetes. In addition, we identified the GATA6 mutations in the patients with pancreatic agenesis, congenital heart disease and congenital gastrointestinal tract anomaly.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：新生児，糖尿病，遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

新生児糖尿病は、乳児期早期に発症するインスリン依存性糖尿病と定義され、その発症頻度は出生 30～50 万人に 1 人と稀な疾患である。2000 年以降、本症の責任遺伝子として、膵臓の発生やインスリン分泌に関わる遺伝子が同定され、その数は 12 に及び、本症

は、単一遺伝子疾患群であると理解されるようになってきている。原因の同定により、臨床的に以下の重要な点も明らかとなってきた。これまで本症の治療はインスリン投与が唯一であるとされていたが、KCNJ11 遺伝子および ABCC8 遺伝子異常では、スルホニルウレア内服へ変更することにより良好な血

糖コントロールが得られるようになる症例が存在する。また、原因毎の臨床像の違いが明らかになりつつある。

我々は、これまで日本人 31 名を対象に、染色体 6q24、KCNJ11、ABCC8、FOXP3 遺伝子について解析を行い、症例の約 70% に原因を特定し、それぞれの臨床的特徴を明らかにした。しかし、残り約 30% の症例では、その責任遺伝子に変異が認められなかった。2008 年に至り、欧米において INS 遺伝子が新たな責任遺伝子として同定された。

## 2. 研究の目的

新生児糖尿病は、未だ、約 30% は原因不明であるが、インスリン分泌や膵臓発生に関わる分子が数多く同定されている現況を鑑みると、原因不明症例において、これらの遺伝子変異が同定される可能性を有している。本研究では、新生児糖尿病において、疾患候補遺伝子を網羅的に解析し、病因別に臨床像を解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

これまで集積した症例も含め、3 年間で 65 例の新生児糖尿病患者を対象とした。

### (2) 分子遺伝学的解析

既知遺伝子として、KCNJ11 遺伝子、ABCC8 遺伝子、INS 遺伝子、PDX1 遺伝子、染色体 6q24 解析を行った。これら既知遺伝子に変異を認めない場合症例のうち、2 例の膵形成不全症例に対し、次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンスを行った。

### (3) 臨床像の解析

糖尿病の病型、発症時期、出生時体格、随伴症状等についてデータを収集し、遺伝子毎に比較検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 分子遺伝学的解析

65 例中、53 例 (81.5%) に何らかの遺伝子異常を同定した (図 1)。頻度が高いのは、6q24 異常が 21 例 (32.3%)、KCNJ11 遺伝子変異が 20 例 (30.8%)、ABCC8 遺伝子異常が 5 例 (7.7%) であった。欧米において、INS 遺伝子変異の頻度は、KCNJ11 遺伝子変異に次ぐと報告されているが、今回の検討では 2 例 (3.1%) と多くはなかった。

新生児永続性糖尿病および一過性糖尿病の各病型における原因遺伝子の頻度を図 2 に示す。

今回、新規責任遺伝子として、GATA6 遺伝子変異を同定した。この変異は、膵形成不全 3 例中 2 例に認められた。このうち 1 例は、膵形成不全の既知原因遺伝子である PDX1 遺伝子変異は否定されたため、次世代シーケンサーを用いた網羅的な責任遺伝子解析を

行った。すなわち、Agilent SureSelect Human All Exon Kit を用いて、全エクソン領域をキャプチャーし、SOLiD を用いて解析した。結果、22479 個の SNP が同定され、そのうち、1843 個が未報告の SNP であった。Hetero stop codon mutation のスクリーニングにて、GATA6 遺伝子に c.1477C>T, p.Arg493X となる変異を認めた。他の 2 例においても GATA6 遺伝子解析を施行したところ、1 例に c.839\_841delTACinsGTGA を同定した。欧米のグループから、本遺伝子変異は、膵形成不全の約半数に認められることが 2011 年 12 月に報告されたが、我々の検討でも、高頻度であること確認した。

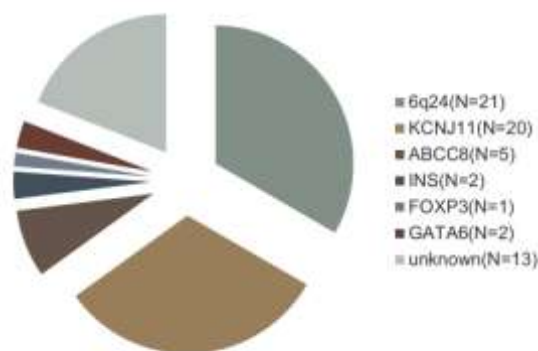


図 1. 新生児糖尿病の分子疫学

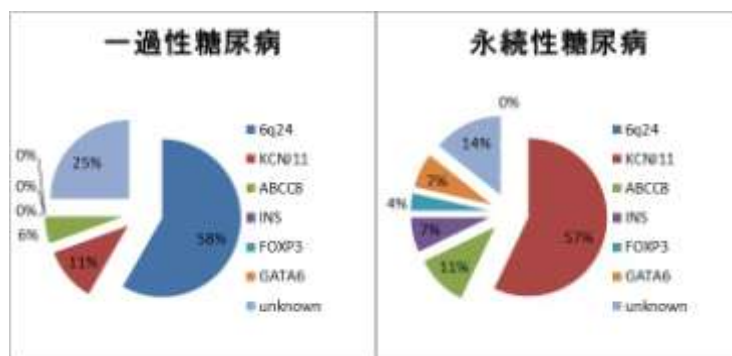


図 2. 病型別原因遺伝子の頻度

6 番染色体解析において、あらたな知見を見いだした。すなわち、新生児一過性糖尿病の一卵性双胎において、6 番染色体部分ダイソミーを同定した (表 1) これまでに、6 番染色体部分ダイソミーと新生児糖尿病との関連の報告は 1 例しか報告がなく、一過性糖尿病と断定し得た症例としては世界初の報告である。

### (2) 臨床像の解析

6 番染色体異常は全例、一過性糖尿病の症例であった。一方、INS 遺伝子変異は全例永続性糖尿病であった。また、KCNJ11 遺伝子変異は、永続性糖尿病に多く、ABCC8 遺伝子変異は一過性糖尿病に多いが、それぞれ一過性および永続性にも認められた。6q24 異常は、

有意に発症年齢が若く、出生時体重が少なかった。KCNJ11 遺伝子変異は精神運動発達遅滞、てんかんを有する患者が約 20%に認められた。

表 1. 新生児一過性糖尿病の一卵性双胎において認められた 6 番染色体部分ダイソミー

Locus	pter-qter	Mb from tel	Father	Twin1	Twin2	Mother	Result
D6S1574	6p25.1	6.01	1,2	2,3	2,3	1,3	Biparental
D6S309	6p24.3	8.22	1,2	2,4	2,4	3,4	Biparental
D6S470	6p24.2	10.63	2,3	1,3	1,3	1,2	Biparental
D6S289	6p23	15.3	2,3	2,3	2,3	1,3	Uninformative
D6S422	6p22.3	20.37	1,3	1,4	1,4	2,4	Biparental
D6S1610	6p21.2	39.26	2,2	1,2	1,2	1,3	Biparental
D6S460	6q14.1	90.58	2,3	2,2	2,2	2,2	Uninformative
D6S462	6q15	90.93	1,3	2,3	2,3	2,2	Biparental
D6S434	6q21	102.4	2,3	2,3	2,3	1,3	Uninformative
D6S287	6q22.31	119.5	1,2	1,2	1,2	1,1	Uninformative
D6S262	6q23.1	131.7	1,2	2,2	2,2	2,2	Uninformative
D6S292	6q23.2	136.3	3,4	4,4	4,4	1,2	Paternal UPD
D6S1569	6q23.3	139	1,4	1,1	1,1	2,3	Paternal UPD
D6S308	6q23.3	141.2	1,2	1,1	1,1	1,2	Uninformative
D6S1654	6q24.3	149.5	1,2	1,1	1,1	1,3	Uninformative
D6S1577	6q25.2	155.4	1,2	1,1	1,1	3,4	Paternal UPD
D6S1581	6q25.3	160.2	2,2	2,2	2,2	1,2	Uninformative

これは、KCNJ11 が脳や骨格筋に発現しているためと推測され、本疾患を疑う兆候の一つと考えられた。INS 遺伝子変異陽性例の出生時体格や発症時年齢、血糖値は KCNJ11 および ABCC8 遺伝子変異例と同様であった。しかしながら、KCNJ11 遺伝子に特徴的とされている精神運動発達遅滞も INS 遺伝子変異陽性例の 1 例に認められた。このことから、精神運動発達遅滞合併例は必ずしも KCNJ11 遺伝子変異によらないことが示唆された (表 2)。

表 2. 原因遺伝子毎の臨床像比較

	6q24	KCNJ11	ABCC8	INS	不明
症例数	18	14	5	2	7
一過性/永続性	18/0	4/10	2/3	0/2	3/4
発症日齢	7 (0-30)	54 (9-115)	24 (6-50)	93 (54-133)	13 (9-93)
在胎週数	37 (27-40)	39 (34-41)	37 (29-40)	40 (39-41)	37 (27-41)
出生時体重 (g)	1918 (718-2852)	2454 (1986-3028)	2396 (912-2598)	2285 (2080-2490)	2176 (978-2754)
出生時体重 SDS	-1.5 (-3.1 ~ +0.6)	-1.5 (-2.6 ~ -0.4)	-1.6 (-2.4 ~ -1.0)	-2.3 (-3.0 ~ -1.6)	-0.8 (-2.6 ~ +0.7)
発達遅滞	2 (11%)	4 (29%)	0 (0%)	1 (50%)	4 (57%)
てんかん	0 (0%)	2 (14%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (29%)

腭形成不全例のうち、GATA6 遺伝子変異を同定した症例は、いずれも、先天性心疾患および先天性消化管奇形を有していた。これは、欧米からの報告と同様であり、これらの合併奇形を有する腭形成不全症例では GATA6 遺伝子変異である可能性が高いと考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 9 件)

- ① Suzuki S, Koga M, Takahashi H, et al. Glycated albumin in patients with neonatal diabetes mellitus is apparently low in relation to glycemia compared with that in patients with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*, in press. DOI: 10.1159/000337914
- ② Suzuki S, Koga M, Amamiya S, et al. Glycated albumin but not HbA1c reflects glycaemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. *Diabetologia* 54:2247-2253, 2011. DOI:10.1007/s00125-011-2211-8
- ③ Suzuki S, Fujisawa D, Hashimoto K, et al. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia. *Clin Genet* 78:580-4, 2010. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01433.x
- ④ 鈴木滋、鏡雅代、堀内勝行ら 日本人新生児永続性糖尿病および小児期発症インスリン依存性糖尿病患者におけるインスリン遺伝子解析 ホルモンと臨床 2010 年 12 月号 58 巻 12 号 1031-1036
- ⑤ 鈴木滋、藤枝健二：新生児糖尿病、ホルモンと臨床、2010 (2011 年発行) ;58:605-612

〔学会発表〕 (計 12 件)

- ① Suzuki S, Koga M, Takahashi H, et al. Glycated albumin is a useful indicator of glycemic control in patients with neonatal diabetes mellitus. ADA 71st Scientific Sessions, 2011 年 6 月 24-28 日, San Diego
- ② Suzuki S, Maimaiti M, Matsuo K, et al. Clinical implications of a molecular genetic classification for neonatal diabetes mellitus. International Symposium on Pediatric Endocrinology Official ICE 2010 Satellite Symposium, March 31-April 1, 2010, Tokyo.
- ③ Suzuki S, Maimaiti M, Matsuo K, et al. Analysis of Insulin gene mutation in Japanese patients with permanent neonatal diabetes mellitus and child-onset insulin dependent diabetes mellitus, 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto
- ④ Suzuki S, Fujisawa D, Hashimoto K, et al. Partial Paternal Uniparental

Disomy of Chromosome 6 in Monozygotic  
Twins with Transient Neonatal Diabetes  
Mellitus, 8th Joint Meeting of the  
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine  
Society / European Society for  
Pediatric Endocrinology, September,  
9-12, 2009, New York

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 滋 (SUZUKI SHIGERU)  
旭川医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80516394

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし