

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07867

研究課題名（和文）新生児糖尿病の分子基盤解明と診断・治療戦略の構築

研究課題名（英文）Elucidation of the Molecular Basis of Neonatal Diabetes and the Development of Its Diagnostic and Therapeutic Strategies

研究代表者

鈴木 滋（Suzuki, Shigeru）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：80516394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：新生児糖尿病（NDM）は、生後6か月以内に発症する稀な疾患で、遺伝的要因が大きく関与しています。本研究では日本人NDMの遺伝的背景を網羅的な遺伝子解析により示し、要因毎の臨床像を明らかにしました。インスリン注射から経口薬内服への切り替えにより極めて良好な血糖コントロールが得られる要因の頻度が高いこと、遺伝的要因によらない未熟児の一過性の高血糖との鑑別点を特定しました。以上に基づき、NDMの遺伝子診断アルゴリズムを提唱しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、日本人新生児糖尿病（NDM）の遺伝的背景と臨床像を明らかにし、精密医療の実践へ貢献する重要な成果をもたらしました。遺伝子解析により、NDMの原因遺伝子を特定し、遺伝子型と表現型の関連性を解明しました。これにより、インスリン分泌機構の理解が深まり、他の人種との比較研究や糖尿病全般への応用の可能性が広がります。診断アルゴリズムの提唱により早期診断と適切な治療が可能となり、患者の生活の質を向上させると共に、医療資源の有効活用にも寄与します。

研究成果の概要（英文）：Neonatal Diabetes Mellitus (NDM) is a rare disease that manifests within the first six months of life, predominantly due to genetic factors. This study comprehensively analyzed the genetic background of Japanese patients with NDM, elucidating the clinical features associated with each genetic cause. We found a high frequency of cases where excellent glycemic control could be achieved by switching from insulin injections to oral medications. Additionally, we identified distinguishing factors between transient hyperglycemia in premature infants not caused by genetic factors and NDM. Based on these findings, we proposed a genetic diagnostic algorithm for NDM.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：新生児糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児糖尿病 (Neonatal Diabetes Mellitus, NDM) は、単一遺伝子異常による糖尿病に分類される糖尿病の 1 つであり、生後 6 か月以内に発症する糖尿病のほとんどを占める。

これまで、NDM は臨床経過から以下の 3 つに大別されてきた。1. インスリン治療が生涯にわたり必要となる新生児永続性糖尿病 (Permanent NDM, PNDM)、2. インスリン分泌が自然回復する新生児一過性糖尿病 (Transient NDM, TNDM)、3. 糖尿病以外の合併奇形等を有する症候性 (Syndromic) 発症頻度は約 10 万出生に 1 人とまれであるが、近年、原因遺伝子の同定が急速に進んでおり、その数は 20 を超える。原因遺伝子毎の発症機序の違いも解明されつつあり、病態に応じた治療や合併症などの知見が得られつつある現状である。例えば、膵細胞の ATP 感受性カリウムチャネルはグルコース応答性インスリン分泌に重要な因子であり、これを構成する KCNJ11 遺伝子、ABCC8 遺伝子変異においては、インスリン注射からスルホニルウレア薬内服への変更が可能となる症例が多いことが明らかとなった。また同遺伝子変異の一部の症例においては、同遺伝子が脳にも発現していることから精神運動発達遅滞を呈するが、変異体の *in vitro* 機能障害の程度と臨床的重症度は相関することが判明している。このように、NDM は原因遺伝子を確定させることが患者の治療や予後推定に有用であるため、病因に応じた個別化医療が可能とされる疾患群であり、より詳細な遺伝子型 - 表現型を明らかにすることにより、precision medicine を実践しうる疾患と考えられる。

申請者はこれまで日本における NDM 患者の臨床像、遺伝子変異を明らかにしてきた。また、NDM 患者の治療効果の指標としての血糖コントロールマーカーとしてグリコアルブミン (GA) の有用性を報告してきた。その過程において、さらなる病態理解や今後の precision medicine の実践のために、以下の問題点を見いだした。

1. 遺伝子診断アルゴリズムの未確立、および既知遺伝子変異の同定されない症例の存在
2. NDM と未熟児における一過性高血糖の鑑別指標の未確立
3. 原因遺伝子毎の診断後の治療経過を含めた治療予後データの欠如

これらを解決することは、NDM の新たな疾患概念の確立に寄与するのみならず、患者ケア、治療のフォローアップに極めて有用な情報を提供しうる。

2. 研究の目的

1. 遺伝子診断アルゴリズムの作成と新規原因遺伝子の同定
2. 新生児糖尿病の生化学的診断基準やバイオマーカーの探索
3. 原因遺伝子毎の臨床像ならびに予後の解明とフォローアップへの応用

3. 研究の方法

【遺伝子解析と臨床像解析】

これまで原因の同定されていない症例に加え、新規発症例に対し染色体 6q24、KCNJ11 遺伝子、ABCC8 遺伝子スクリーニングをまず行い、異常を認めない場合に、NDM を含む単一遺伝子糖尿病原因遺伝子および膵細胞機能に関わる候補遺伝子の約 40 遺伝子を搭載したパネルを用いて、targeted next generation sequencing を行う。

症例の発症頻度、臨床像 (発症時期、診断時のインスリン分泌の程度、合併症など) 遺伝子解析コストを検討し、最適な診断アルゴリズムを作成する。

【NDM の生化学的診断基準やバイオマーカーの探索】

上記遺伝子解析で遺伝子変異の同定されない未熟児における一過性高血糖と NDM と確定した患者において、GA 値や C-ペプチド、インスリン値、発症時期を検討し、両者を鑑別するカットオフ値の設定を行う。

4. 研究成果

1. 網羅的遺伝子解析結果

研究期間中に 25 例の NDM 症例 (PNDM 8 例、TNDM 17 例) の解析を行った。PNDM においては、解析対象遺伝子に変異は同定されなかった。そのうち、1 例は Trisomy 21 であった。2019 年に Trisomy 21 が NDM に高頻度に見いだされた報告がイギリスよりなされ (1)、本邦でもそれが裏付けられた結果と考えられた。また、1 例はその後、解析対象外であった NARS 遺伝子に変異が同定された (2)。NARS2 はミトコンドリアアスパラギル tRNA シンターゼ 2 をコードし、常染色体潜性の聴覚障害 (OMIM # 618434) および複合的リン酸化欠損 24 型 (COXPD24) (OMIM # 616239) の原因であるが、本症は KATP (KCNJ11 および ABCC8 遺伝子) の重度の病原性変異によって発症する NDM のサブタイプである発達遅延とてんかんを伴う DEND を示すことが明らかとなった。TNDM の 10 例は異常が同定されず、そのうち 9 例は早産低出生体重を合併していた。1 例に ABCC8 遺伝子の既報変異が同定され、6 例に 6q24 異常異常が同定された。6q24 異常の 1 例は父由来の triplication を有しており、父由来の 6q24 コピー数の増加が発症に至ることがより明確となった (3)。これまで申請者が解析してきた全例をまとめると、PNDM では 35 例中、17%の原因は不

明であり、50%が KCNJ11 遺伝子変異で ABCC8, INS, GATA6, FOXP3, NARS がそれに続くことが明らかとなった。また、TNDM においては早産極低出生体重を除く 42 例中、78.6%が 6q24 異常で、KCNJ11 および ABCC8 変異がそれぞれ 9.5%であった。

2. 染色体 6q24-TNDM の遺伝学的および臨床的特徴

pUPD6 は 20 例、6q24 重複は 10 例、エピソード変異は 3 例で、ZFP57 遺伝子変異は同定されなかった。6q24 重複の 4 例において、TNDM 既往のない父が 6q24 重複を有し、うち 2 例は非メチル化 6q24 重複であった。全症例の在胎週数は 37.4 (36.1~39.4) 週、出生体重 SDS は -1.9 ± 1.1 、診断日齢は 6 (2~10)、診断時血糖は 398 (277~520) mg/dL、寛解日齢は 59 (32~92) であり、合併奇形として巨舌は 38.7%に認められた。これらの項目は、遺伝学的病型間で有意差は認めなかった。在胎週数や出生体重 SDS と診断日齢、血糖に相関は認められなかった。診断時糖尿病症状を呈したものは 8 例 (25%) であり、診断日齢 (9.5 [8.5~12.5] [n=8])、診断時血糖値 (647 ± 424 mg/dL [n=8]) および寛解日齢 (92 [62~161] [n=7]) は、高血糖のみで診断される例より有意に高かった (診断日齢 5.0 [0.5~7.5] [n=23]; $p < 0.05$ 、診断時血糖 356 ± 124 [n=23]; $p < 0.01$ 、寛解日齢 39 [30~61] [n=21]; $p < 0.01$)。発症時に糖尿病性ケトアシドーシスを認めたのは 1 例のみであったが (日齢 22、血糖 1587mg/dL、pH 6.860) 死亡の転帰となった。以上より、日本人 6q24-TNDM の遺伝学的特徴として pUPD6 の割合が高く、エピソード変異例が少なかった。エピソード変異の少ない要因の 1 つとして ZFP57 遺伝子変異が認められないことが考えられた。また、6q24 重複例は不完全浸透が一定数認められる可能性が示唆された。遺伝子型 - 表現型相関は認められなかったが、診断が遅い場合には重症化や遷延する可能性が示唆された。

3. 早産極低出生体重に伴う TNDM (Transient idiopathic hyperglycemia, TIH) と遺伝子異常による TNDM の鑑別

遺伝学異常の否定された TIH 7 例 (在胎 25.5 [中央値] (23.2-28.3) [範囲] 週、診断日齢 11.0 (1-30)、寛解日齢 43.5 (21.0-112.0)) と TNDM 29 例 (在胎 38.0 (29.4-40.4)、診断日齢 7 (0-45)、寛解日齢 43.5 (21.0-112.0)) の診断時血糖値、診断時 IRI、診断時血清 C ペプチド (CPR) を比較検討した。診断時血糖値は TIH 248 (186-378) mg/dL が有意に低く ($P = 0.036$, TNDM 370 (174-1587) mg/dL)、IRI (TIH 10.0 (4.6-56.5) μ U/mL vs. TNDM 1.4 (1.0-4.8) μ U/mL, $P < 0.0001$) と CPR (TIH 1.59 (1.30-1.88) μ U/mL vs. TNDM 0.34 (0.030-0.70) μ U/mL, $P = 0.013$) と TIH が有意に高値であった。IRI は 5 をカットオフとすると感度 100%、特異度 83.3%、CPR は 1 をカットオフとすると感度特異度ともに 100%であった。

4. 治療効果と予後

KCNJ11 および ABCC8 遺伝子は KATP チャネルをコードしスルホニルウレアであるグリベンクラミドへのインスリンからの切り替えが有効であることが報告されており、長期有効性が持続することが多いと報告されているが 10%弱は思春期以降にインスリン再開を余儀なくされており、不応となる場合のグリベンクラミド調整方法については明らかではない (4,5)。今回、1 歳時に KCNJ11-TNDM と診断しインスリンからグリベンクラミドへの変更が成功していた例において、思春期の増悪に対し、体重あたりの初期投与量までの増量が有効であることを明らかとした (6)。このことは、病態に応じた原因療法が長期に可能であることを示しており、インスリン再開を回避できることが示唆された。

5. 遺伝子診断アルゴリズムの提唱

以上の成果から、生後 6 か月以内発症の糖尿病は NDM として遺伝子診断を行うことが必須と考えられ、インスリンからスルホニルウレアへの変更可能な KCNJ11, ABCC8 遺伝子検査を可及的速やかに行う。これらが陰性の場合、6q24 のメチル化感受性 MLPA 法を行う。先天奇形等の疾患を併存する場合には、遺伝子パネル解析による網羅的解析が必要となる。早産極あるいは低出生体重児においては、TIH の可能性が高いが、TNDM との鑑別のため、インスリンあるいは CPR を測定し IRI 5 あるいは CPR 1 を参考に遺伝子検査の実施を検討する。

引用文献

1. Johnson MW et al. Trisomy 21 Is a Cause of Permanent Neonatal Diabetes That Is Autoimmune but Not HLA Associated. *Diabetes* 2019;68:1528-1535
2. Yagasaki H et al. Compound heterozygous variants of the NARS2 gene in siblings with developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2466-2471
3. Suzuki S et al. Paternally derived chromosome 6q24 triplication causes neonatal diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2023;96(suppl 2):91
4. Bowman P et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):637-646

5. Bowman P et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(1):35-42
6. Suzuki S et al. Sufficient increment of sulfonylurea without reintroduction of insulin ameliorates pubertal deterioration of glycaemic control in KCNJ11 neonatal diabetes treated with long-term sulfonylurea. *Diabetologia*. 2020;63(8):1659-1661

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yuya Fukuda, Akira Ishii, Hotaka Kamasaki, Shintaro Fusagawa, Kojiro Terada, Lisa Igarashi, Masaki Kobayashi, Shigeru Suzuki, Takeshi Tsugawa	4. 巻 31
2. 論文標題 Long-term sensor-augmented pump therapy for neonatal diabetes mellitus: a case series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Pediatr Endocrinol	6. 最初と最後の頁 178, 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.2022-0005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahide Kokumai, Shigeru Suzuki, Noriko Nishikawa, Hinako Yamamura, Tokuo Mukai, Yusuke Tanahashi, Satoru Takahashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Early Diagnosis of Wolfram Syndrome by Ophthalmologic Screening in a Patient with Type 1B Diabetes Mellitus: A Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Res Pediatr Endocrinol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-4-11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shigeru Suzuki, Takahide Kokumai, Akiko Furuya, Satoru Takahashi	4. 巻 46
2. 論文標題 SGLT2i as a Useful Adjunctive Medication for HNF4A-MODY	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 e74, e75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc22-1573	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shigeru Suzuki1, Kanayo Ochiai2, Yuichi Nishikado	4. 巻 96(suppl 2)
2. 論文標題 Paternally derived chromosome 6q24 triplication causes neonatal diabetes mellitus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Horm Res Paediatr	6. 最初と最後の頁 91, 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000529083	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigeru Suzuki, Tokuo Mukai, Takahide Kokumai, Akiko Furuya, Yusuke Tanahashi, Hiroshi Azuma	4. 巻 63
2. 論文標題 Sufficient increment of sulfonylurea without reintroduction of insulin ameliorates pubertal deterioration of glycaemic control in KCNJ11 neonatal diabetes treated with long-term sulfonylurea	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1659-1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-020-05182-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 滋	4. 巻 52巻増刊
2. 論文標題 【小児疾患診療のための病態生理】代謝栄養性疾患 新生児糖尿病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 734-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鈴木 滋
2. 発表標題 新生児糖尿病の理解を深める
3. 学会等名 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigeru Suzuki
2. 発表標題 Neonatal Diabetes: Etiology, Diagnosis and Management
3. 学会等名 The 12th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigeru Suzuki, Kanayo Ochiai, Yuichi Nishikado
2. 発表標題 Paternally derived chromosome 6q24 triplication causes neonatal diabetes mellitus
3. 学会等名 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology - IMPE2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木 滋、國米 崇秀、古谷 曜子、高橋 悟
2. 発表標題 SU薬の追加治療としてSGLT2阻害薬が有効であったHNF4A-MODYの一例
3. 学会等名 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 滋、古谷曜子、國米崇秀、山村日向子
2. 発表標題 本邦における6q24関連新生児一過性糖尿病の遺伝子型 - 表現型解析
3. 学会等名 第24回小児分子内分泌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木滋、古谷曜子、棚橋祐典、東寛、中村雄一、水島正人、佐野仁美
2. 発表標題 染色体6q24重複を有する父から、両アリルの6q24が1コピーずつ伝達された新生児一過性糖尿病の一例
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 足立周平、石井玲、鎌崎穂高、川崎幸彦、五十嵐リサ、小林正樹、古谷曜子、鈴木滋、棚橋祐典、坂井拓郎、大門佑介、大野真由美、近藤謙次、菊池成佳
2. 発表標題 SAP療法に低グルコース前一時停止機能を併用し管理した一過性新生児糖尿病の2例
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 滋、向井徳男、古谷曜子、棚橋祐典、東 寛
2. 発表標題 思春期の血糖コントロールにグリベンクラミドの大幅な増量を要したKCNJ11遺伝子変異による新生児糖尿病の一例
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------