

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1265 号	氏名	牛嶋 規久美
審査担当者	主査	野村 政壽	(印)
	副主査	八木 幸	(印)
	副主査	兎島 将康	(印)
主論文題目 : Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes (自己抗体陰性インスリン依存性 1 型糖尿病を有する日本人小児 89 例に対する単一遺伝子性糖尿病既知原因遺伝子の網羅的変異解析)			

審査結果の要旨 (意見)

膝島関連自己抗体陰性の日本人 1 型糖尿病患者において、高頻度 (12.4%) に単一遺伝性糖尿病の原因遺伝子に変異がみられることを証明し、自己免疫機序を基盤とする 1 型糖尿病の発症に単一遺伝子変異が関与することを、世界に先駆け明らかにした重要な研究である。日本国内の多施設共同研究により多数の患者を集め研究の精度を上げている点も高く評価される。INS, HNF 群に変異が同定され、β 細胞機能異常の関与が推測されることや、疾患抵抗性 HLA 遺伝子型を有することから、自己抗体陽性の I 型糖尿病とは明らかにその発症様式が異なることが示されている。本研究から、自己抗体陰性の 1 型糖尿病患者において遺伝異常を同定することが患者の治療方針決定や遺伝子カウンセリングに際して必要であることが明らかとなった。さらには、新しい疾患概念の提唱にもつながる極めて重要な研究と言える。今後の研究の発展に期待が寄せられる。

論文要旨

糖尿病のうち、若年発症成人型糖尿病と新生児糖尿病では単一遺伝子変異の関与が大きいことが知られている。一方で、自己抗体陰性 1 型糖尿病の大部分において、β 細胞障害の原因は特定されていない。我々は自己抗体陰性 1 型糖尿病小児における既知単一遺伝子変異の頻度、および変異保有者の臨床的特徴を明らかにするため、自己抗体陰性 1 型糖尿病小児 89 例を対象とし、単一遺伝子性糖尿病既知原因遺伝子 30 の全翻訳領域を次世代シーケンサーで解析した。その結果、11 例 (12.4%) において、疾患原因と考えられる変異が同定された (*INS* 6, *HNF1A* 2, *HNF4A* 2, *HNF1B* 1)。変異陽性群では変異陰性群に比して疾患抵抗性 HLA 遺伝子型を持つ者の割合が有意に高く、診断時の body mass index (BMI) 中央値が高かった。*INS* 変異群と転写因子変異群 (*HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*) の比較では、診断時年齢が *INS* 変異群で有意に低いことが見いだされた。本研究により自己抗体陰性 1 型糖尿病小児症例の 10% 以上が単一遺伝子変異に起因することが初めて明らかとなった。変異陽性患者は全自己抗体陰性 1 型糖尿病患者の中で非特異的な臨床像を呈するが、比較的高率に疾患抵抗性 HLA 遺伝子型と正常 BMI を有することが示唆された。自己抗体陰性 1 型糖尿病患者の中で単一遺伝子性糖尿病を正しく診断することは、治療方針決定や遺伝カウンセリングに有用である。