



ヒトのウイルス糖尿病リスク遺伝子を発見！ -ウイルス糖尿病に対するワクチンの開発、リスク軽減に期待-

概要

九州大学大学院医学研究院の永淵正法教授は、九州大学病院、松山赤十字病院、福岡赤十字病院、南内科、岡田内科、福岡大学医学部附属病院、佐賀大学医学部附属病院、大分大学医学部附属病院との共同研究で、ヒトのウイルス糖尿病（※1）リスク遺伝子を同定しました。これは、糖尿病誘発性ウイルス（糖尿病の原因となる可能性がある感染のもととなるウイルス）に対するワクチン開発につながることを期待される重要な発見です。

平成 27 年 3 月本研究グループは、マウスで、ウイルス感染から体を守るインターフェロン（※2）の働きに必要な Tyk2 遺伝子（※3）の変異が、ウイルス誘発糖尿病の原因になることを突き止め、研究成果を *Nature Communications* に報告しました（平成 27 年 4 月 8 日付プレスリリース参照）。今回、この知見をヒトに応用し、ヒトの TYK2 遺伝子のプロモーター（※4）領域の多型（※5）が 1 型、2 型糖尿病も含め、広く、糖尿病の発症リスクとなり、特にウイルス感染後 1 型糖尿病にかかるリスクが高いことを報告しました。

本研究成果は、2015 年 5 月 9 日（土）に、オンラインの速報版として『Science Direct』に掲載されました。今後、国際学術雑誌『EBioMedicine』に確定版で掲載されます。

背景

近年、国内外での糖尿病患者数は著しく増加しています（全世界推計 3 億 4,600 万人（Nature 2012）、日本推計 1,070 万人（厚生労働省：国民健康・栄養調査 2012））。糖尿病は、過食・運動不足など個人の生活習慣に起因するもので、富裕層の増加＝患者数増加と見られることが多くありますが、最近ではウイルス感染の関与も注目されています。すなわち、糖尿病誘発性のウイルスの蔓延や、時代と共に変化するウイルスが糖尿病誘発性をもつようになることで患者数が増えている可能性は十分に考えられます。特に、インスリンをつくる膵臓β細胞（膵臓の中にある細胞の塊：ランゲルハンス島を構成する細胞の一つ）が破壊されて発症する 1 型糖尿病の 20%、急性の劇症タイプでは 70%に、ウイルス感染が深く関与していると推測されています。ヒトで糖尿病誘発性のあるウイルスとしては、これまでにオタフカゼウイルス、風疹ウイルス、水痘帯状ウイルス、エンテロ（腸管）ウイルスが候補として挙げられており、近年では、エンテロウイルスが主要な原因ウイルスであると考えられつつあります（Diabetes and Viruses 2013）。

九州大学のグループは平成 27 年 3 月に、マウスでは、特定の系統で脳心筋炎ウイルス（EMCV）による膵臓β細胞破壊によって糖尿病が誘発される場合、糖尿病にかかるかどうかを制御しているのがインターフェロン（IFN）シグナル分子である Tyrosine kinase2（Tyk2）遺伝子であることを見出しました（Nature Communications 2015）。そこで、その知見がヒトにも応用できるのか、ヒト TYK2 遺伝子多型と糖尿病リスクについての検討を行いました。

内容

本研究では、ヒトのTYK2遺伝子多型を健常人331名、1型糖尿病患者302名、2型糖尿病患者314名で検討しました。その結果、多型が見られた割合は、健常人4.2%に対し、1型糖尿病患者9.6%、2型糖尿病患者8.6%であり、さらに1型糖尿病患者の内、風邪（インフルエンザ様）症状の後発症した1型糖尿病患者では、13.7%でした。

つまり、糖尿病患者では、1型2型に関わらず全ての群で、統計的にこの多型の保有率が高い結果が得られました。一方、ランゲルハンス島自己抗体（※6）を有する1型糖尿病患者では7.4%と、自己抗体のない患者群12.8%と比較して、むしろ低い保有率でした。また、この多型と関係する2型糖尿病のリスクは、肥満とは関連していないことも判明しました。このことは、この遺伝子多型が自己免疫1型糖尿病と関連する可能性は乏しく、ウイルス誘発糖尿病のリスクであること、さらに、そのリスクは、1型糖尿病のみならず、非肥満の2型糖尿病においても、重要であることを示唆しています（図1）。

糖尿病患者におけるTYK2遺伝子多型の意義(相対危険度)

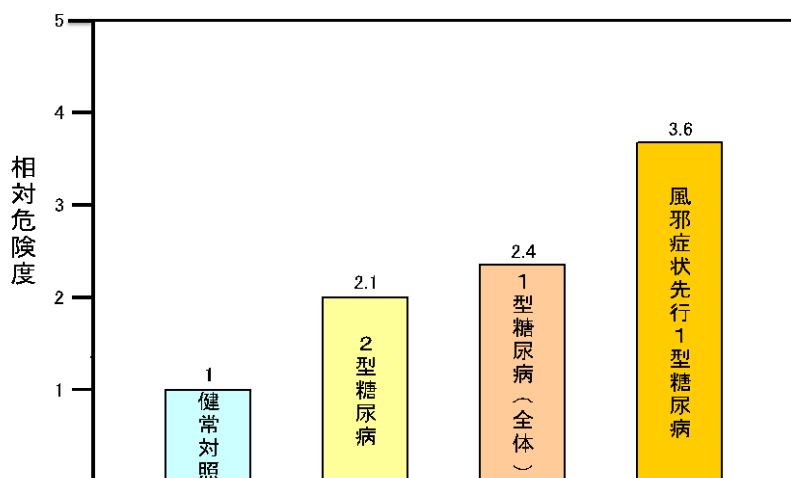


図1 糖尿病患者におけるTYK2遺伝子多型の意義(相対危険度)

■効果

今回、マウスにおけるウイルス誘発糖尿病の感受性遺伝子発見の知見を、ヒト遺伝子多型解析研究に広げることができました。すなわち、ウイルス感染により高い確率で1型糖尿病を発症したり、ウイルス感染が2型糖尿病の危険因子の一つとなりえることを示唆する知見が得られました。この研究成果は、ウイルス糖尿病になりやすいヒトの同定、糖尿病を起こし易いウイルスの発見、さらには、糖尿病誘発性ウイルスに対するワクチン開発による1型糖尿病の予防や2型糖尿病のリスク低下に向けた研究の進展に繋がります。

■今後の展開

1. その他のヒトウイルス糖尿病リスク感受性遺伝子の探索研究を進めています。
2. 感受性遺伝子を有するマウスを用いて、糖尿病誘発性候補ウイルスに対して、高い感度で検定し、糖尿病誘発性を持つウイルスを発見することのできる検査系を開発しています。
3. 糖尿病誘発性ウイルスを同定することにより、ワクチン開発に繋げる研究を行っています。
4. 糖尿病誘発性ウイルスに対するワクチン開発により、ウイルスで発症する1型糖尿病患者さんの予防につながるとともに、ウイルス感染による2型糖尿病発症リスクの低下につながることを目指しています。

【用語解説】

(※1) ウイルス糖尿病：糖尿病は、血糖値を低下させるホルモンであるインスリンの作用が低下し、体内の血糖値が高くなっている状態である。1型糖尿病（日本の糖尿病患者のうち2%；年間発症数約2000人）と2型糖尿病98%：年間発症数約15万人）とに分けられる。1型糖尿病は膵島β細胞が破壊されインスリン欠乏に至るもので、自己免疫で発症するタイプAと特発性（他の疾患に起因しない）のタイプBとに分類される。2型糖尿病はインスリン自体の分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性を主体としそれにインスリンの相対的不足を伴ったもの等がある。ウイルス糖尿病は、1型糖尿病タイプBの原因の主な候補とされている。なお、2型糖尿病に関するウイルス感染の関与についての認識は乏しかったが、実験的には、ウイルス感染が糖尿病発症に至る経過で蓄積するリスク因子の一つとなりうることは、過去の基礎的研究により証明されていた（Nature 1980）。

(※2) インターフェロン：体内に侵入する異物に反応し、ウイルス増殖を抑制するたんぱく質。

(※3) TYK2 (Tyrosine kinase 2：略字はヒトでは大文字で表記) 遺伝子：インターフェロンの作用を細胞の中に伝達し、抗ウイルス蛋白の産生を誘導する働きがある遺伝子。

(※4) プロモーター：遺伝子の発現の量を調節する部位。

(※5) 多型：本来同じであるはずのものが異なった形態を示すこと。遺伝子多型 (polymorphism) とは遺伝子を構成している DNA の配列の個体差である。しばしば病気との関連で、原因あるいは危険因子となることがある。

(※6) 自己抗体：自分に対する免疫がおこる病気 (自己免疫病) で認められる自分に対する抗体。

論文名：TYK2 Promoter Variant and Diabetes Mellitus in the Japanese

雑誌名：EBioMedicine

※『EBioMedicine』は世界五大医学雑誌のひとつである『Lancet』の姉妹誌です。

【お問い合わせ】

医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野

教授 永淵 正法 (ながふち せいほう)

電話：092-642-6731

FAX：092-642-6731

Mail：nagafu_s@med.kyushu-u.ac.jp