

小児期発症IDDMの多様性に関する研究

-糖尿病家族歴、HLA抗原解析による検討-

(分担研究：小児慢性特定疾患等の疫学に関する研究)

研究協力者：松浦信夫

共同研究者：横田行史、福田勝洋*

北海道小児糖尿病疫学研究グループ**

要旨：北海道において1973年から1992年までの20年間、15歳未満発症の疫学研究を行ってきた。この20年間に15歳未満で発症したIDDM患児は450例であった。しかし、この内54例は症状のない時に学校検尿で発見され、インスリン治療が開始された。糖尿病の症状を示し、ケトアシドーシスを伴って発症した396例と比較すると、一親等、二親等に糖尿病の家族歴を有する割合は有意に学校検尿で発見された症例に高かった。この中にはNIDDMが含まれている可能性を考え、HLA抗原遺伝子の解析を行った。症例数が少なく有意差は認めなかったが、急性発症のHLA抗原遺伝子と基本的に大きな違いは見られなかった。今後、疫学研究をする上からも、学校検尿で発見される症例を含めた、わが国の小児期発症IDDMの多様性の解析が必要である。

見出し語：小児期発症IDDM、疫学、糖尿病家族歴、HLA抗原遺伝子、病因

【研究目的】わが国の小児期発症IDDMの頻度は白人に比し非常に少ないことが報告されている。また、IDDM発症を規定するHLA抗原遺伝子が白人と異なっていることも明らかにされた。すなわち、白人で発症感受性を規定すると考えられているDQ β 鎖遺伝子57番目アミノ酸の構造が非アスパラギン酸(nD)であるのに対し、日本人では発症抵抗性を有するアスパラギン酸(D)であること

が明らかにされた1)。これに対し、日本人ではDR β 鎖遺伝子がより強く発症に相関し、この57番目のアミノ酸は非アスパラギン酸である。一方、DQ α 鎖遺伝子52番目のアルギニン(R)も発症に相関すると報告されている。今回、北海道において1973年から1992年までの20年間に亘って、15歳未満IDDMの疫学研究を行い、450例の発症が確認された。この内、54例は無症状の時に学校

北里大学医学部小児科、*久留米大学医学部公衆衛生学、**旭川医科大学、札幌医科大学、札幌市立病院小児科、斗南病院小児科の共同研究グループ。

表1. 急性発症群、学校検尿群の糖尿病家族歴有無の比較

	家族歴 (-)	一親等 (+)	二親等 (+)	一・二親等(+)
急性発症群 (n=396)	307 (77.5%)	24 (6.1%)	65 (16.4%)	89 (22.5%)
学校検尿群 (n= 54)	23 (42.6%)	21 (38.9%)	10 (18.5%)	31 (57.4%)

一親等、二親等、糖尿病家族歴無し共に $p < 0.001$ で両群間で有意差を認める。

表2. DRβ鎖遺伝子57番目アミノ酸がアスパラギン酸(D)、非アスパラギン酸(nD)の頻度

DRB1	急性発症群 n=104	学校検尿群 n=15	正常対照群 n=97	急性：正常(P)
D/D	11 (10.6%)	4 (26.7%)	26 (26.8%)	$p < 0.005$
nD/D	42 (40.4%)	6 (40.0%)	48 (49.5%)	N S
nD/nD	51 (49.0%)	5 (33.3%)	23 (23.7%)	$p < 0.05$

表3. DQα鎖遺伝子遺伝子52番目がアルギニン(R)の頻度。

R/R	64 (38.5%)	7 (46.7%)	28 (28.9%)	$p < 0.001$
nR/R	40 (38.5%)	8 (38.5%)	41 (42.3%)	N S
nR/nR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (28.9%)	$p < 0.001$

検尿で発見された症例である。急性発症群と学校検尿で発見された症例の違いを明らかにするために、糖尿病家族歴、HLA抗原遺伝子の解析を行った。

【研究方法】1973年から1992年までの20年間、北海道において15歳未満小児期発症IDDM患者の登録を行い、発症率の変化を検討した2)。この期間に発見

された450例の小児について、発症時の家族歴、発症様式を検討した。NIHの分子疫学研究でDQα、β鎖遺伝子を解析したが、そのDNAを用いて、DRβ鎖遺伝子抗原遺伝子の解析を行った1)。疫学の方法は報告した通りであり、DRβ鎖遺伝子は第2エクソンを抗原特異的なプライマーで増幅し、シーケンスを

行い抗原型を決定した。

【研究結果】

1. 糖尿病家族歴：急性発症群と学校検尿群の2親等以内の糖尿病家族歴を表1に示した。一親等、二親等共に学校検尿群が有意に高い家族歴を有していた。

2. HLA抗原遺伝子

a) DR β 鎖遺伝子：IDDMでは正常対象に比し DRB1 0405(nD), 0901(nD)が有意に高く、DRB11501/1502(D)が有意に低かった。学校検尿群の症例数が少なく、有意差は見られなかったが、ほぼ同じ傾向が見られた。

DR β 鎖遺伝子57番目 D, nDの保有率を表2に示した。学校検尿群は急性発症群、対照群の中間の頻度であった。

b) DQ α 鎖遺伝子：IDDMでは0301(R)が有意に高く、0103(nR)有意に低値であった。学校検尿群もnRを有するものはいなかった(表3)。

d) DQ β 鎖遺伝子：IDDMでは0401(D), 0303(D)が有意に高く、0601(D)が有意に低かった。57番目アミノ酸のD, nDの遺伝子系を表4に示した。既に報告したように、IDDM、正常対照群間に有意な違いは認められなかった。

【考案】わが国小児期発症IDDMの疫学を知ることは、その対策を含め行政においても重要な課題である。しかし、大きな人口集団を背景とした疫学研究は行われていなかった。これは、個人のプライバシーの関係で小児慢性疾患申請書の閲覧が出来なかったためである。この度、小児慢性疾患の申請書の書式が変わり、これより全国の実態が明らかにされるものと思われる。しか

し、わが国においては若年発症NIDDMが存在し、また増加、若年化していると報告されている。申請書からの研究では、常にこの点が問題になる。我々は、肥満のない小児で、インスリン治療なしには血糖をコントロールの出来ない症例をIDDMとして取り扱ってきた。今回20年間のデータを纏めるに当たり、IDDMかどうか検証する必要が出てきた。今回の検討では糖尿病家族歴の有無では、両群に大きな違いが認められた。NIDDMでは家族歴が濃厚であることは既に知られているところである。そこでHLA抗原遺伝子を検討した。その結果、少なくともIDDMと矛盾しない遺伝子型を確認した。しかし、学校検尿群の症例が少なかつたために、有意差の検定は出来なかった。今後、学校検尿で発見されるIDDMの症例を増やすと共に、肥満を有する小児期発症NIDDMのHLA遺伝子の解析を行い比較検討する必要がある。また、NIDDM発症に関連する遺伝子も次々に明らかにされてるところから、NIDDM遺伝子の有無、自己抗体の有無など多角的な検討を行い、学校検尿で発見される糖尿病多様性を明らかにしたい。

【結語】学校検尿群、急性発症群2群の家族歴、HLA抗原遺伝子を検討した。家族歴には大きな差を認めたが、HLA抗原遺伝子は大きな差は見られなかった。
文献

1. Matsuura N, et al:Diab Res Clin Prac 34(supp):s117-s123,1996.
2. Matsuura N, et al:Diabetes Care in press.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:北海道において1973年から1992年までの20年間、15歳未満発症の疫学研究を行ってきた。この20年間に15歳未満で発症したIDDM患児は450例であった。しかし、この内54例は症状のない時に学校検尿で発見され、インスリン治療が開始された。糖尿病の症状を示し、ケトアシドーシスを伴って発症した396例と比較すると、一親等、二親等に糖尿病の家族歴を有する割合は有意に学校検尿で発見された症例に高かった。この中にはNIDDMが含まれている可能性を考え、HLA抗原遺伝子の解析を行った。症例数が少なく有意差は認めなかったが、急性発症のHLA抗原遺伝子と基本的に大きな違いは見られなかった。今後、疫学研究をする上からも、学校検尿で発見される症例を含めた、わが国の小児期発症IDDMの多様性の解析が必要である。