

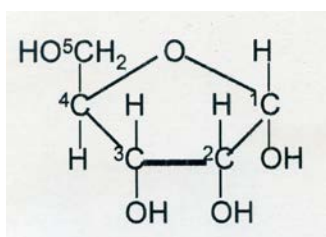
## 遺伝のはなし 21

糖尿病は臨床学的には血糖値が異常に高く持続している状態をいいますが、糖質の代謝異常が原因であり、その原因はいろいろあります。患者数は世界では 2 億人近く、日本でも 1000 万人近いとみられています。

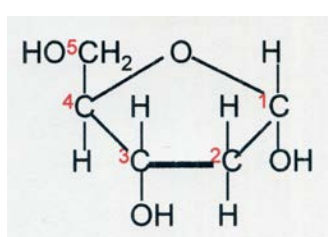
原因の基本は 1) 遺伝的要因、2) 環境要因、3) 遺伝的要因に環境要因が重なっている、ことにあります。遺伝的要因について医学の進歩は目覚ましいものがありますが、食事による過剰なエネルギー摂取、運動の不足など、環境要因についても注意がうながされています。

### I. 糖質(炭水化物、糖類、糖分、糖)

これらの言葉はあいまいに使われていることが多いようです。炭水化物は分子式が  $C_m(H_2O)_n$ 、炭素と水のように記されます。ただし、デオキシリボース( $C_5H_9O_5$ )、ラムノース( $C_6H_{12}O_5$ )は炭水化物で、ホルムアルデヒドは  $CH_2O$ 、酢酸は  $C_2H_4O_2$ 、乳酸は  $C_3H_6O_3$  と  $C_m(H_2O)_n$  ですが炭水化物ではありません。



リボース

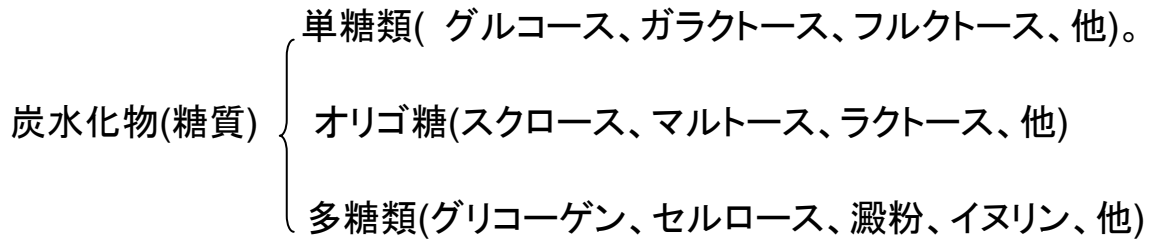


デオキシリボース

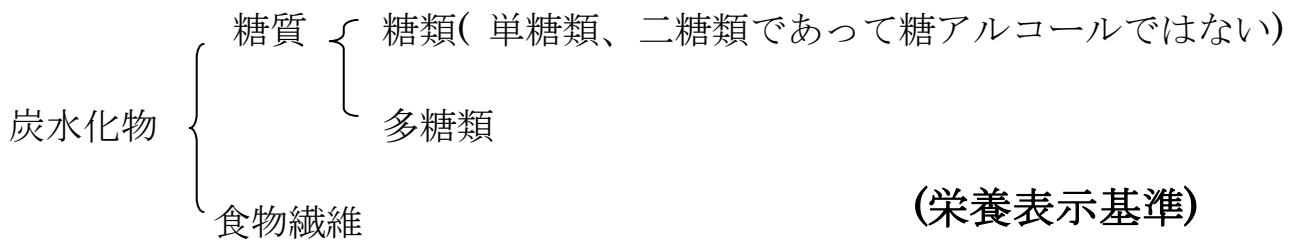
リボースは五単糖で、<sup>2</sup>C の OH から O がとれたものが、デオキシリボースです。

糖類は炭水化物をその構造上から**単糖類**と、二糖類、三糖類、四糖類のように単糖類が少数(10 くらい)つながったものを**オリゴ糖**、単糖類が多数連結しているものを**多糖類**と言います。

# 遺伝のはなし 21


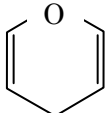


糖質と炭水化物はほぼ同じに用いられているようですが、栄養表示基準では人が消化できない食物繊維を糖質と区別して表示、炭水化物を糖質および「食物繊維」とし、糖類を単糖類又は二糖類であって糖アルコールではないものに限る、としています。



糖、糖分は炭水化物・糖質をさすこともあるし、単に甘いものという意味で用いていることもあります。

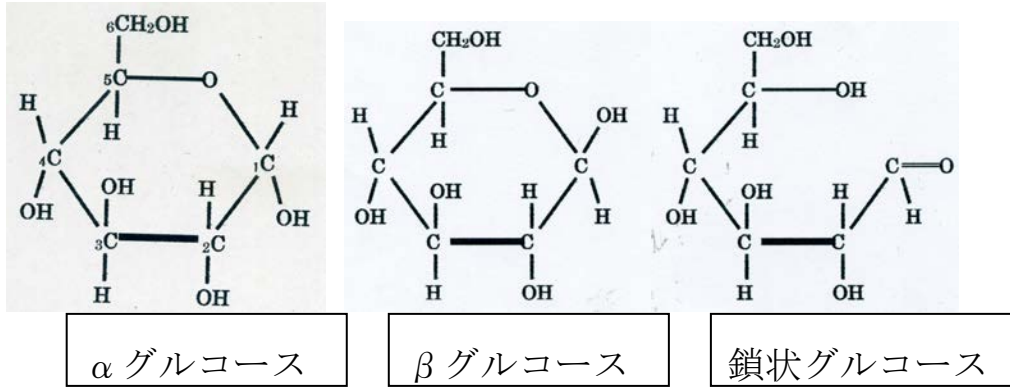
## 1. 単糖類

単糖類が鎖状の構造のときにアルデヒド基(-CHO)をもつとアルドース、ケトン基(-C(=O)-)をもつとケトース、五員環  をもてばフラノース、六員環  をもてばピラノースとなります。また、糖を構成する炭素数によって、三単糖(トリオース)、四単糖(テトラオース)、五単糖(ベントース)、六単糖(ヘキソース)、七単糖(ヘプトース)と呼びます。両方をあわせてアルドトリオース、ケトトリオース、・・・アルドベントース、アルドヘキソース、ケトヘキソースともいいます。アルドベントースにはグルコース、マンノース、ガラクトースが、ケトヘキソース

# 遺伝のはなし 21

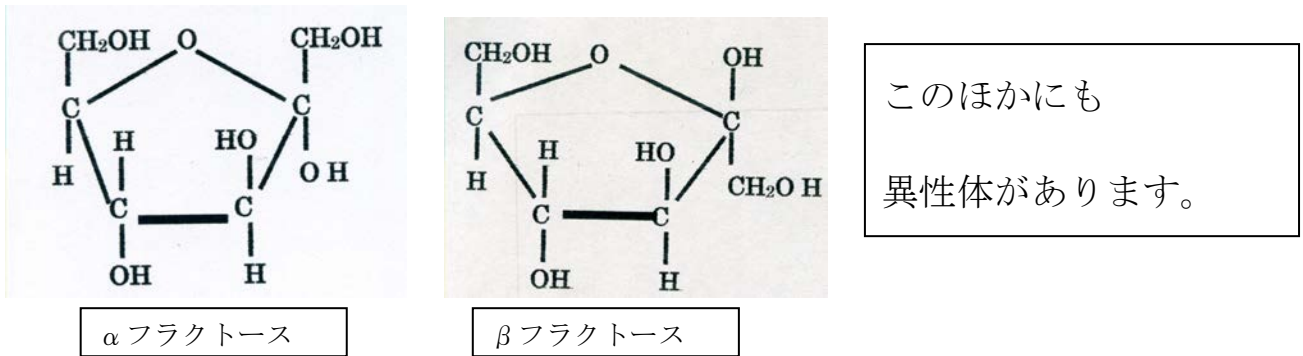
にはフルクトースがあります。

## 1) グルコース (ブドウ糖) (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)

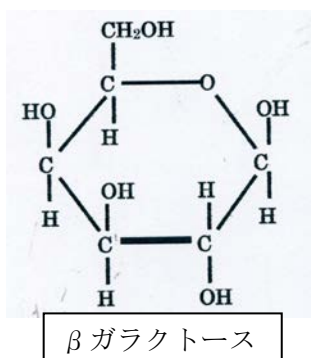


グルコースは炭水化物の基本です。1C につく H,OH 違いによって α グルコースと β グルコースに、1 位で環が開いて、1C が -CHO、5C が -OH になると鎖状グルコースになります(1C, 5C: α グルコースを参照)。

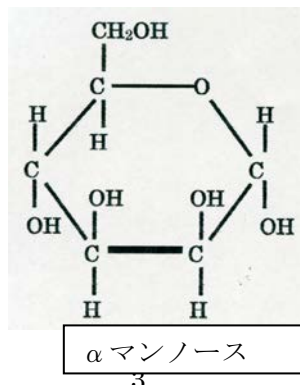
## 2) 果糖(フルクトース)(C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)



## 3) ガラクトース



## 4) マンノース



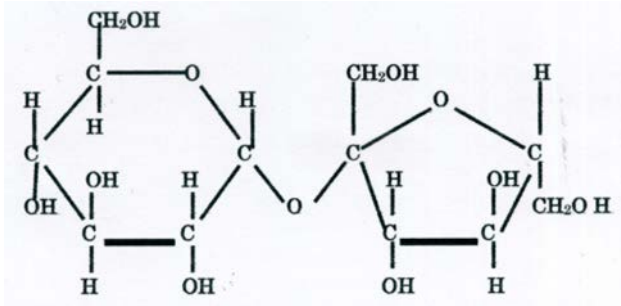
ガラクトースは乳糖由来です。マンノースはこんにやくの構成成分でヒトの体内では殆ど利用されません。

# 遺伝のはなし 21

## 2. 二糖類

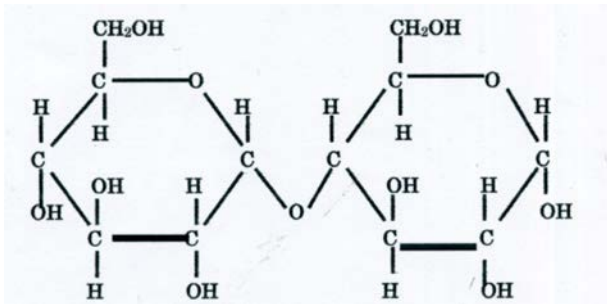
単糖類が二個ついたものをいいます。代表的なものはスクロース(蔗糖)、マルトース(麦芽糖)、ラクトース(乳糖)です。

### 1) スクロース



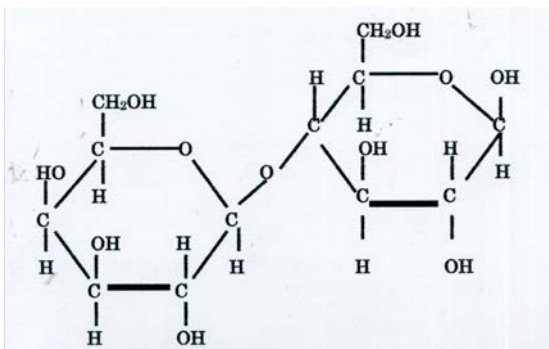
スクロースはグルコースとフルクトースの結合したものです。

### 2) マルトース(麦芽糖)



マルトースはグルコースが 2 つ結合したもので、水飴の主成分です

### 3) ラクトース(乳糖)



ラクトースはグルコースとガラクトースの結合したもので、主に乳製品に含まれています。

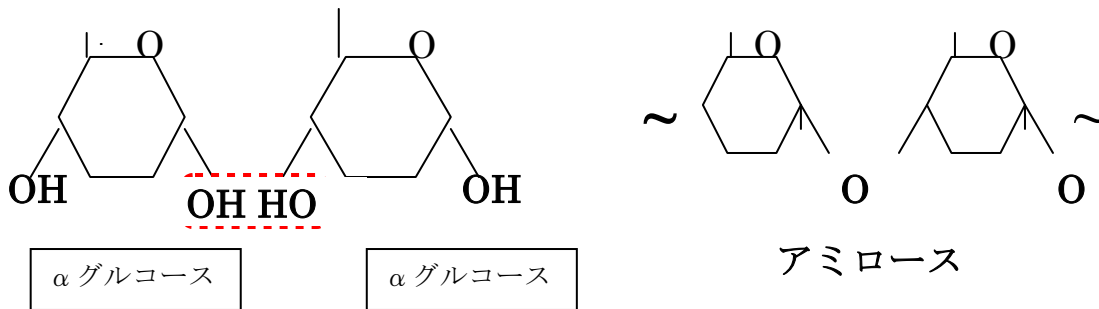
# 遺伝のはなし 21

## 3. 多糖類

1) グリコーゲン 動物の体内にある多糖類でアミロペクチンと同様の組成・構造をもちますが、植物にふくまれる澱粉よりも分岐が多いです。グルコースから肝・骨格筋で合成・貯蔵されます。

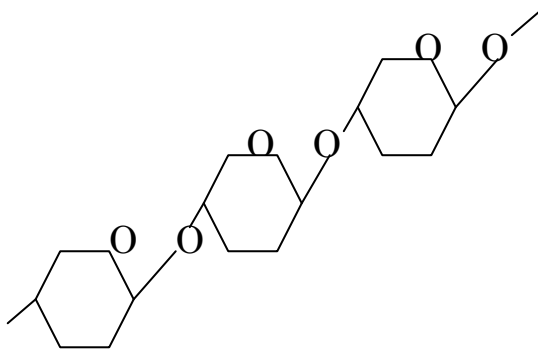
2) 澱粉(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub> αグルコースが多数縮合したアミロースとアミノペクチンの混合物です。植物の貯蔵多糖類です。

(1) アミロース: ラセン状の構造をもちます。



(2) アミロペクチン: アミロースが多くの場所で分岐した構造をもちます。

(3) セルロース: βグルコースが多数縮合したもの。ヒトは消化できません。

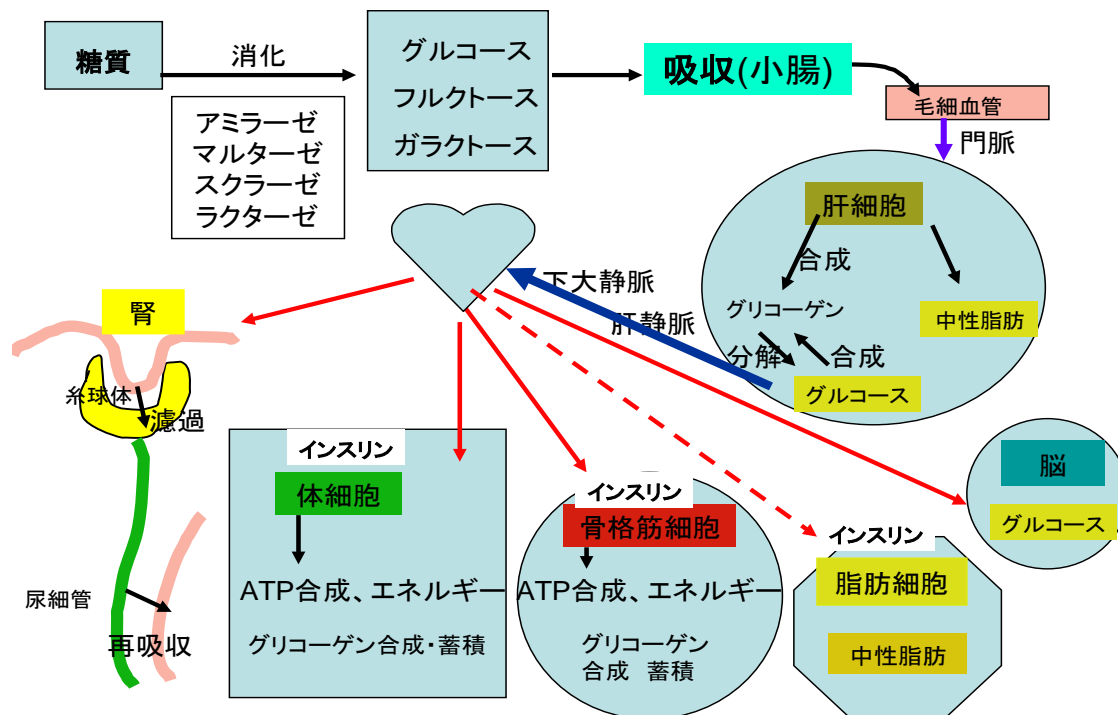


縮合 2つの分子から-H, -OH とれて結合すること。

重合 C=C が二重結合の1本を開いて次々につながっていくこと。

# 遺伝のはなし 21

## II. 糖の代謝



摂取された糖質(食物繊維を除く)は小腸でそれぞれの酵素によって消化され、グルコース、フルクトース、ガラクトースとなり、小腸から吸収され、門脈、肝をへて全身に行きわたります。細胞がグルコースを必要としないときは、肝細胞や骨格筋細胞はグルコースをグリコーゲンに合成・貯蔵します。さらに余裕があれば、肝はグルコースを中性脂肪に変換し、脂肪組織に貯蔵します。

健常人では、血中のグルコース(糖)は腎の糸球体で濾過されますが、ほぼ全量が尿細管で再吸収されるので、通常では尿中に糖は検出されません。何らかの理由で尿中に糖が認められると、尿糖陽性と判定されます。尿糖が陽性となる場合は1. 腎性糖尿、2. 食事性糖尿、3. 糖尿病、があります。腎性尿糖は尿細管の再吸収能が低下した場合、食事性尿糖は摂取した糖が大量であったときにみられます。

## 遺伝のはなし 21

糖質はエネルギー源として重要であり、消化されない食物繊維は種々の生理作用をもっています。糖質からのエネルギー比率が高くなると、脂質からのエネルギー比率は低下します。生活習慣病は脂質の過剰摂取が原因の一つとされていますので、糖質を含む食品の摂取が重要となります。糖質と脂質からのエネルギーはそれぞれ 50~60%、25%が望ましいとされています。

糖質を含む食品の摂取後の血糖値を調べることにより、血糖値の上がりやすい食品と、上がりにくい食品のあることが知られるようになりました。それをグリセミックインデックス(GI)と呼んでいます。糖尿病の治療や予防に対する意義が重要視されています。これは食品の糖質 50g を摂取した際の血糖値上昇の度合いを、グルコースを 100 とした場合の相対値で表されます。GI が 80 前後の高い食品は白米、白パン、ジャガイモ、精製された糖質(砂糖など)、GI が 50 前後の低い食品は全粒穀物、豆類、果物などです。食品による GI の違いは、食品に含まれる糖質以外の食物繊維やその他の成分が糖質の消化速度に影響するためです。

### Ⅲ. 糖尿病

糖尿病であったと思われる人は、歴史的には相当古くから想定されていますが、トーマス・ウィリス(英)が 1674 年に、患者の尿をなめて、甘かったのが本病確認のきっかけになりました。

血液中の糖の値(血糖値)が診断基準を満たす場合に糖尿病と言います。

# 遺伝のはなし 21

## 1. 糖尿病の診断基準

	HbA1c	空腹時血糖値	75gOGTT2時間値	随時血糖値
糖尿病型	$\geq 6.1\%$	$\geq 126\text{mg/dl}$	$\geq 200\text{mg/dl}$	$\geq 200\text{mg/dl}$
正常型	4.3~5.8%	$<110\text{mg/dl}$	$<140\text{mg/dl}$	
境界型		110~125mg/dl	140~199mg/dl	

\* OGTT (Oral glucose tolerance test) : 経口グルコース負荷試験

### 1) 糖尿病型

①空腹時血糖値または 75gOGTT2 時間値あるいは随時血糖値が糖尿病型のとき。

②HbA1c $\geq 6.1\%$ のとき

### 2) 正常型

空腹時血糖値かつ 75gOGTT2 時間値が正常型のとき。

### 3) 境界型

糖尿病型でも正常型でもないとき。

## 2. 糖尿病の臨床診断

1) (1)初回検査の結果が糖尿病型のいずれかであれば、「糖尿病型」と判定する。

(2)後日の検査でふたたび糖尿病型であれば、**糖尿病**と判定される。ただし、HbA1c  
の反復検査は不可とする。

2) 同一採血でも、血糖値のいずれかと HbA1c が糖尿病型であれば **糖尿病**と判定する。



## 遺伝のはなし 21

3) 血糖値が糖尿病型を示し、次の条件のいずれかを満たすときは **糖尿病**と判定する。

- (1) 糖尿病の典型的症状(口渇、多飲、多尿、体重減少)
- (2) 確実な糖尿病網膜症
- (3) 糖尿病の既往歴をもつ

## IV. 糖尿病の分類

### 1. 1 型糖尿病

自己免疫性と特発性があり、膵の $\beta$ 細胞が破壊され、インスリン分泌が極端に減少するか、無くなった状態です。小児期に発症することが多く、同胞再発率は7%、こどもへの再発率は4%とされています。

### 2. 2 型糖尿病

日本人では糖尿病患者の90%がこの型であるといえます。遺伝的素因に加えて、食事・運動不足などの生活習慣が原因としてあげられ、インスリンの分泌能が低下している、あるいはインスリン抵抗性が増大している状態です。両親がこの型の糖尿病であると、こどもへの再発率は一般集団の5倍になります。関係する遺伝子として、KCNQ2, PPARG, KCNJ11, TCF2L7, KCNJ15, KCNQ1 があげられています。

### 3. 若年発症成人型糖尿病

文字通り若年に発症し、常染色体優性遺伝をします。MODY1 から 6 までの病型に分類され、MODY1 は HNF4 $\alpha$ 、MODY2 はグルコキナーゼ、MODY3 は HNF1 $\alpha$ 、

## 遺伝のはなし 21

MODY 4は IPF1、MODY5は HNF1 $\beta$ 、MODY6は neuroD をそれぞれコードする遺伝子の変異によります。

### 4. ミトコンドリア遺伝子による糖尿病

3243AがGに変異していて、難聴を伴い、細胞質遺伝をします。母親が発症していれば、こどもには100%遺伝をします。母方からのみ伝達される細胞質遺伝です。

### 5. インスリン受容体異常症

症状として黒色皮膚腫、体毛が濃い等があり、常染色体優性遺伝をします。ホモ接合体は小児期以前に死亡することが多いです。

### 6. インスリン異常症

稀です。

### 7. 続発性糖尿病

- 1)染色体異常; ダウン症、ターナー症候群、クラインフェルター症候群
- 2) 続発性糖尿病; ウェルナー症候群(AR)、ウォルフラン症候群(AR)
- 3) 甲状腺機能亢進症、下垂体機能亢進症、成長ホルモン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、クッシング症候群、原発性アルドステロン症、膵炎、膵がん、筋緊張性ジストロフィー(AD)、
- 4) 薬剤性(サイアザイド、糖ステロイド)

### 8. ビオチン欠乏症

ビオチンはビタミンの一種で、正常なインスリン分泌能力を維持するのに重要な働

## 遺伝のはなし 21

きをします。ビオチン投与によりインスリン抵抗性が低下することが知られています。

### 9. 妊娠糖尿病

妊娠によって起こる糖尿病で、出産が済めば改善することが多いです。妊娠によっておこるプロラクチン、エストロゲン、プロゲステロンの変化がインスリン抵抗性を悪化させること、腎血流量の増加、尿細管の再吸収能の低下が原因と考えられています。出産が済んでも改善されないで、糖尿病状態が続く人や、実は妊娠前から糖尿病であって(糖尿病合併妊娠)、妊娠をきっかけに発見される人もいます。

妊娠時の糖代謝異常は、1)巨大児、2)児の奇形、3) 周産期の異常に注意が必要です。

## V. 糖尿病と遺伝

### 1. 1 型糖尿病

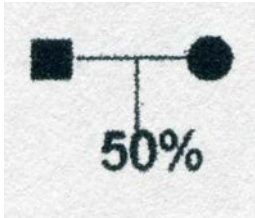
同胞再発率は 7%、こどもへの再発率は 4%とされています。



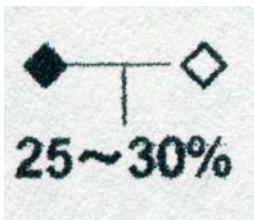
# 遺伝のはなし 21

## 2. 2型糖尿病

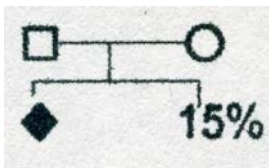
1型糖尿病よりも2型糖尿病のほうが遺伝性が強いです。



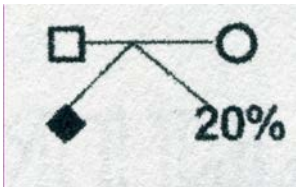
両親がともに糖尿病であれば、こどもの約50%に糖尿病がみられます。



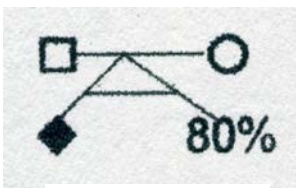
片親が糖尿病であれば、こどもの25~30%に糖尿病がみられます。



同胞が糖尿病であったとき、他の一人が糖尿病になる可能性は15%あります。



二卵性双生児の一人が糖尿病のとき、他の一人が糖尿病になる可能性は約20%となります。

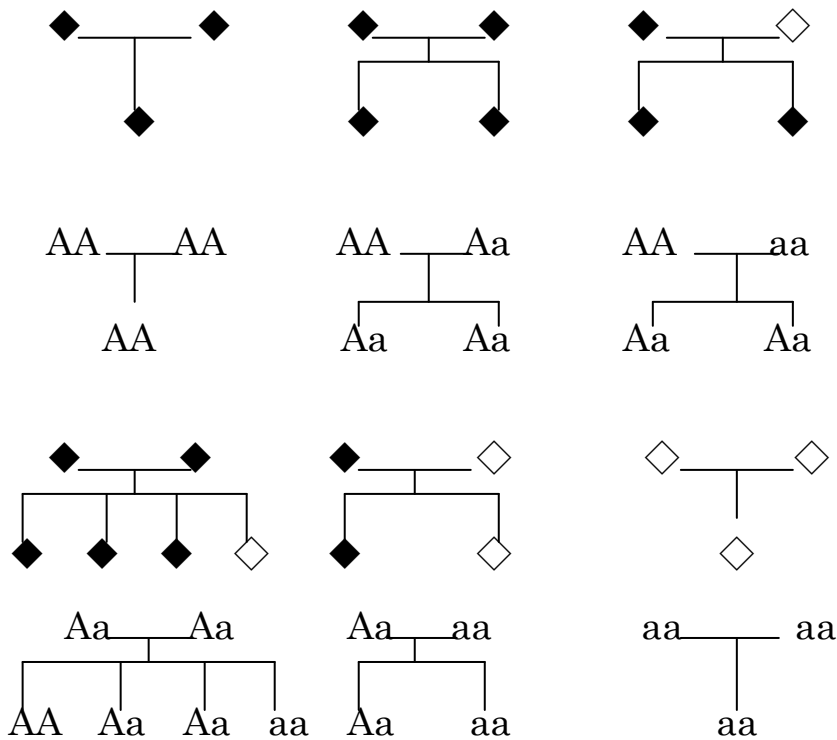


2型糖尿病

1卵性双生児の一方が糖尿病のとき、2型糖尿病であれば、他の一人が糖尿病になる可能性は約80%あります。1型糖尿病ならば~40~50%となります。

# 遺伝のはなし 21

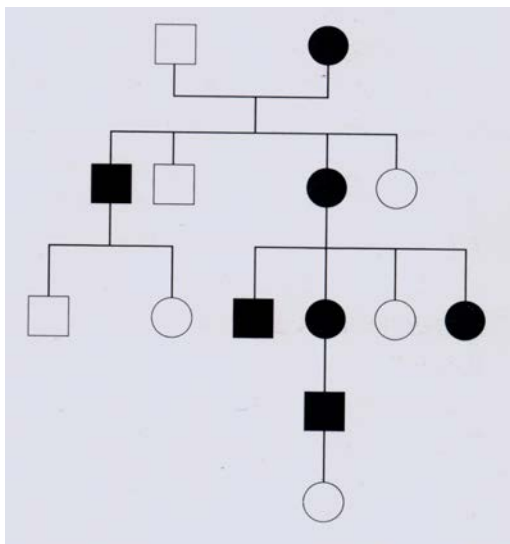
## 3. 常染色体優性遺伝



◆は原因遺伝子(A)をもち、発病の可能性があり、◇は原因遺伝子をもちません(aa)。

両親がともに Aa で発病しても、原因遺伝子をもたない子(aa)もありえるし、Aa の子は原因遺伝子をもっても、発病しないこともあります。

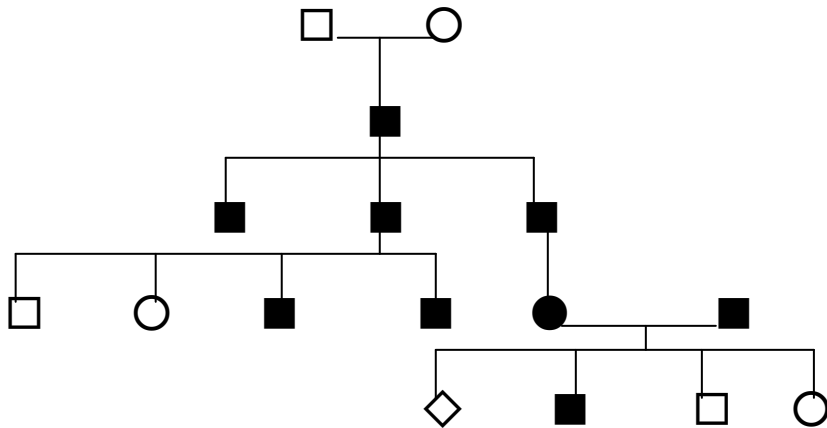
## 4. 細胞質遺伝



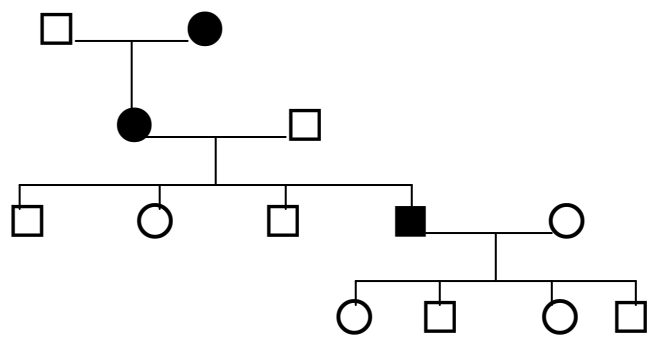
通常、精子の細胞質はこどもに伝わらないので、結果としてミトコンドリア DNA の変異による病気は母親を通して遺伝をします。父親を介して遺伝はしません。

# 遺伝のはなし 21

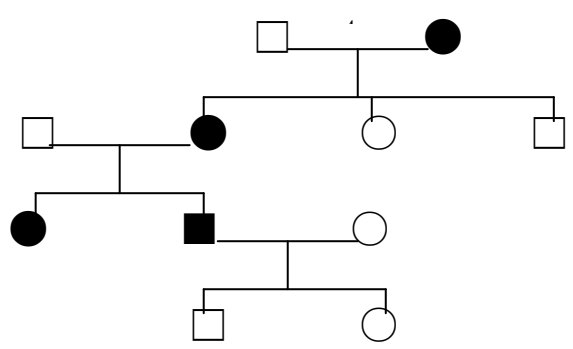
## 5. 家系図の実際



■, ● は糖尿病です。  
環境要因と同時に、常染色体優性遺伝も考える必要があります。



■, ● は糖尿病です。  
常染色体優性遺伝、細胞質遺伝が考えられます。



■、● 糖尿病、難聴

糖尿病のほかに、難聴(感音性)が認められました。細胞質遺伝を考える必要があります。