

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2008.05) 66巻増刊3 新時代の糖尿病学(1):572~575.

【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】 糖尿病基礎研究の進歩 糖尿病と耐糖能低下の成因分類と発症機序 他の疾患や病態に起因する糖尿病 インスリン抵抗性・耐糖能異常を伴う遺伝性症候群 Down症候群

鈴木滋, 藤枝憲二

表題 ; Down 症候群

英文表題 ; Down syndrome

著者 ; 鈴木滋, 藤枝憲二

著者所属 ; 旭川医科大学小児科

英文著者名 ; Shigeru Suzuki, Kenji Fujieda

英文著者所属名 ; Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

キーワード

; Down 症候群, trisomy 21, 1 型糖尿病, premature aging, インスリン抵抗性

はじめに

Down 症候群は、精神遅滞、特異顔貌を呈する疾患で、21 番染色体の過剰（多くは trisomy 21）により発症する。糖尿病も合併症の一つとして知られているが、その特徴として、1 型糖尿病が多いこと、若年発症であることが報告されている。糖尿病の有病率の高さと発症のメカニズムを十分に説明しうる証拠は未だ存在しないが、自己免疫や premature aging の関与を支持するデータが報告されている。

糖尿病の頻度と発症年齢（表 1）

Milunsky と Neurath は、Cone が 1954 年に初めて Down 症候群と糖尿病の合併を報告した後、イギリス、アメリカにおいてアンケート調査を行い、その発症頻度は 0.34% と一般集団より有意高く、10 歳までは 6 倍以上高いが、20 歳以上では有意差がないことを示した¹⁾。Jeremiah らは、訓練施設での Down 症候群患者に検尿を行い、1.7% に糖尿病の発症を確認した。6 歳から 14 歳までの Down 症候群児では、1000 人に対し 20.6 人の割合で糖尿病が発症しているとし、同年齢の正常児に比して明らかに頻度が高いことを報告した²⁾。Van Goor らは、オランダにおける約 10 年間の 0~9 歳での Down 症候群での糖尿病の発症頻度は 0.34% であり、年齢をマッチさせた一般人口より約 8 倍高いことを示した³⁾。Anwar らは、ある特定地域での Down 症候群での糖尿病患者数とそこでの Down 症候群の発症状況から、その発症頻度は 1.4~10.6% と推定され、一般集団に比べ有意に高いことを報告した⁴⁾。Bergholdt らは、Down 症候群小児において 1 型糖尿病の発症頻度が高いことを Denmark における population-based study により明らかにした⁵⁾。この研究は、1981-2000 年間の全出生児を対象とし、1 型糖尿病の頻度、Down 症候群の頻度ならびに Down 症候群と 1 型糖尿病の合併頻度を算定しており、1 型糖尿病の中に占める Down 症候群の割合は 0.38% で、これは一般集団における Down 症候群の発症頻度の 4.2 倍である。また、Down 症候群での 1 型糖尿病の発症頻度は 0.7% であり、これは一般集団における 1 型糖尿病の発症頻度の約 4 倍であった。

発症年齢についての検討では、一般集団における糖尿病発症頻度のピークは 14 歳であるのに対し、Down 症候群では約 8 歳であるとの報告がある⁶⁾。また、Shield らは 59 名の 1 型糖尿病を有する Down 症候群において、22% が 2 歳までに糖尿病を発症し、一般人口の 7% より多かったことを報告している⁷⁾。

以上から、Down 症候群患者の糖尿病発症頻度は、一般集団より明らかに高く、発症年齢は若年であることが分かる。病型は、1 型糖尿病の頻度が高いことが支持されるが、2 型糖尿病の頻度については不明である。

糖尿病の発症機序

糖尿病の疫学的特徴から、Down 症候群における糖尿病の発症機序として、1 型糖尿病と同様の etiology を持つ患者が相対的に多いのか、あるいはそれを修飾する因子が存在する

のか、さらには発症を早める **premature aging** が関与するののかということを解明することが重要となってくる。

以前より、Down 症候群には、自己免疫性甲状腺疾患の発症が一般集団より 4 倍高く⁸⁾、セリアック病の発症頻度が 10 – 40 倍高いと報告されており⁹⁾、自己免疫疾患を引き起こす素因があると推定されている。Gillespie らは、1 型糖尿病の発症前の Down 症候群小児において、3 種類の自己抗体 (GAD 抗体, IA-2 抗体, インスリン自己抗体) の保有状態と HLA class II の genotype を行った¹⁰⁾。2 つ以上の自己抗体を有する割合は 5.7%であり、一般集団の 0.5%に比し有意に多く (表 2)、さらに抗体価が 99%タイル以上の割合は、一般集団より有意に高いことが判明した。一方、HLA に関しては、疾患感受性ハプロタイプである DR4-DQ8 と DR3-DQ2 は一般集団と違いはなかった (表 3)。また、1 型糖尿病を発症した Down 症候群では、これらのハプロタイプの保有率は一般集団より有意に上昇しているが、年齢・性別をマッチさせた 1 型糖尿病集団に比べると有意に少ないことを示した。そして、1 型糖尿病を発症した Down 症候群患者は、いずれも疾患抵抗性ハプロタイプの DR2-DQ6 を有していなかった (表 2)。以上から、Down 症候群では、自己免疫の状態は亢進しており、1 型糖尿病の発症の一部は一般集団と同じ発症素因を介するが、それ以外の病因の存在を考えなければならない。このことは、Down 症候群は、trisomy 21 により発症し、その領域における糖尿病疾患感受性遺伝子の存在を想起させる。近年、Bergholdt らは、1 型糖尿病の 253 組のデンマーク人家系を用いてこの領域の解析を行い、染色体 21q21.11-q22.3 に疾患感受性遺伝子の存在を弱いながらも示した¹¹⁾。さらに、彼らはラットのインスリノーマ細胞とヒトの膵島細胞をサイトカインで刺激し、アレイによって遺伝子発現を解析することで、この領域にサイトカインで誘導される細胞障害に関わる遺伝子を報告しており¹²⁾、今後のさらなる研究が求められる。

Rabinowe らは、自己免疫の病態として、T 細胞の異常を指摘している。すなわち、免疫活性の亢進している状態で増加している Ia 陽性 T 細胞が Down 症候群患者の約 27%において増加していることを示した。さらに、彼らは、加齢とともに上昇する 3G5+細胞が、若年の Down 症候群患者では高齢者と同じ程度に上昇していることを示した¹³⁾。これは、Down 症候群での糖尿病発症を **premature aging** の観点から説明しうるものである。

これまで、Down 症候群と 2 型糖尿病の関連は検討されていないが、肥満が多いことは報告されている¹⁴⁾。Down 症候群においても肥満とインスリン抵抗性が関連することが報告されているが¹⁵⁾、インスリン抵抗性が一般集団より高いのか、あるいは糖尿病発症との関連についてはこれまでのところ解析されていない。

まとめ

これまでの研究から、Down 症候群における糖尿病は、1 型糖尿病における自己免疫の関与に加え、さらにそれを修飾する疾患感受性遺伝子の存在が 21 番染色体上に存在する可能性が示唆されている。さらに、Down 症候群の寿命が長くなっており、**premature aging**

や肥満・インスリン抵抗性の観点からの研究も望まれる。これらの解明は、糖尿病発症の新たなリスクの同定やメカニズムが提唱される可能性を秘めている。

文献

1. Milunsky A, Neurath PW: Diabetes mellitus in Down's Syndrome. *Arch Environ Health*. 17: 372-376, 1968.
2. Jeremiah DE, et al: Down's syndrome and diabetes. *Psychol Med* 3: 455-457, 1973.
3. Van Goor JC, et al: Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 77: 186, 1997.
4. Anwar AJ, et al: Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med* 15: 160-163, 1998.
5. Bergholdt R, et al: Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia* 49: 1179-1182, 2006.
6. Burch PR, Milunsky A: Early-onset diabetes mellitus in the general and Down's syndrome populations. Genetics, aetiology, and pathogenesis. *Lancet* 1: 554-558, 1969.
7. Shield JP, et al: Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome? *Arch Dis Child*. 81: 147-150, 1999.
8. Karlsson B, et al: Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 79: 242-245, 1998.
9. Book L, et al: Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 98: 70-74, 2001.
10. Gillespie KM, et al: Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes* 55: 3185-3188, 2006.
11. Bergholdt R, et al: Fine mapping of a region on chromosome 21q21.11-q22.3 showing linkage to type 1 diabetes. *J Med Genet* 42: 17-25, 2005.
12. Bergholdt R, et al: Transcriptional profiling of type 1 diabetes genes on chromosome 21 in a rat beta-cell line and human pancreatic islet. *Genes Immun* 8: 232-238, Epub 2007.
13. Rabinowe SL, et al: Trisomy 21 (Down's syndrome): autoimmunity, aging and monoclonal antibody-defined T-cell abnormalities. *J Autoimmun* 2: 25-30, 1989.
14. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 361: 1281-1289, 2003.
15. Fonseca CT, et al: Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 5: 6, 2005.

表 1. Down 症候群における糖尿病の発症頻度

報告者	報告年	研究デザイン	Down 症候群					対コントロール比	文献
			総数	糖尿病者数	発症頻度	対象年齢	対象の病型		
Milunsky ら	1968	アンケート調査	20632	88	0.43%	不問	不明	約 6 倍(0~9 歳)	1
Jeremiah ら	1973	検尿による調査	404	7	1.70%	不問	不明	約 20 倍(0~14 歳)	2
Van Goor ら	1997	population-based study	893	3	0.34%	0-9 歳	インスリン依存型	8 倍	3
Anwar ら	1998	hospital-based study	(発症頻度から推定)	13	1.4~10.6%	不問	不明	—	4
Bergholdt ら	2006	population-based study	1151	8	0.70%	0-20 歳	1 型糖尿病	約 4 倍	5

表 2. Down 症候群児と健常児における GAD 抗体 (GADA), IA-2 抗体 (IA-2A), インスリン自己抗体 (IAA) の保有率(文献¹⁰より引用)

	Down 症候群児	健常児
数	106	2,860
抗体陰性	90 (84.9%)	2,667 (93.3%)
1 個の抗体陽性		
GADA	2 (1.9%)	59 (2.0%)
IA-2A	3 (2.8%)	60 (2.1%)
IAA	5 (4.7%)	61 (2.1%)
2 個の抗体陽性		
GADA/IA2-A	2 (1.9%)	2 (0.07%)
GADA/IAA	4 (3.8%)	4 (0.14%)
IA2-A/IAA	0	2 (0.07%)
3 個の抗体陽性	0	5 (0.17%)

表 3. 1 型糖尿病を有する Down 症候群児, Down 症候群児, 性・年齢をマッチさせた 1 型糖尿病児および健常児における HLA class II genotype (文献¹⁰⁾より引用)

	健常児	Down 症候群児	1 型糖尿病を有する	
			Down 症候群児	1 型糖尿病児
数	621	222	40	120
Genotype				
DR4-DQ8/DR3-DQ2	17 (3%)	4 (2%)	10 (25%)	51 (43%)
DR4-DQ8/X	85 (13%)	27 (12%)	7 (17%)	37 (31%)
DR3-DQ2/X	167 (27%)	49 (22%)	11 (28%)	21 (17%)
X/X	249 (40%)	94 (42%)	12 (30%)	10 (8%)
DR2-DQ6/DR2-DQ6 or DR2-DQ6/X	103 (17%)	48 (22%)	0 (0%)	1 (1%)

HLA DRB1*04-DQB1*0302/HLA DRB1*03-DQB1*0201, HLA DRB1*04-DQB1*0302/X および HLA DRB1*03-DQB1*0201/X はそれぞれ DR4-DQ8/DR3-DQ2, DR4-DQ8/X および DR3-DQ2/X で示した. X は HLA DRB1*02-DQB1*0602(DR2-DQ6)以外を表す.