

## がん遺伝子パネル検査において二次的所見として見出された *HNF1A*(*MODY3*)遺伝子変異 (病的バリエント) の扱いに関する情報提供

日本糖尿病学会  
単一遺伝子異常による糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究委員会

### 1. 背景

現在、がん遺伝子パネル検査が全国的に推進されています。

がん組織に由来する DNA を試料とする解析の本来の目的は、がん細胞の特徴や性質を調べ、個別化医療につなげることです。一方、解析の本来の目的以外で見いだされる所見、すなわち二次的所見として、被験者が有し、次世代に継承されうる生殖細胞系列の遺伝子変異が偶発的に同定される可能性があります。

この二次的所見を適切に扱うため、ACMG (American College of Medical Genetics)による指針が 2013 年に初めて公表され、その後も最新の研究成果に基づいて改訂が重ねられています。最新版の ACMG SF v3.0 が 2021 年 5 月に発表され、二次的所見に関する報告を推奨する生殖細胞系列の遺伝子変異(病的バリエント)のリストに、*MODY* (Maturity-onset diabetes of the young)[脚注 1]の原因遺伝子である *HNF1A*(*MODY3*)遺伝子が新規に収載されました[文献 1]。なお、*HNF1A* 遺伝子以外の *MODY* 原因遺伝子は収載されていません。

*HNF1A* 遺伝子変異の報告を推奨する根拠として、以下の点が記載されています。

- 1) 糖尿病患者の中で正しく診断されることが難しく、未診断例が多い。
- 2) 正しい診断に基づいた適切な治療が実施されない場合は合併症のリスクがある。
- 3) *HNF1A*(*MODY3*)遺伝子異常による *MODY* は *MODY* 全体の 30-65%を占めており、少量のスルホニル尿素 (SU)薬で治療できる可能性がある。
- 4) 本遺伝子変異を有する新生児が、重篤な一過性高インスリン性低血糖症を呈しうる可能性を予め認識し、対処できる可能性がある (次世代に活かせる情報となる)。
- 5) *HNF1A*(*MODY3*)遺伝子異常による *MODY* の 95%以上がエクソームシーケンスで検出可能である。

### 2. 生殖細胞系列の *HNF1A*(*MODY3*)遺伝子変異 (病的バリエント) が見いだされた場合の対応

以上から、がん遺伝子パネル検査において、*HNF1A* 遺伝子変異 (病的バリエント) のうち、ACMG の定義[文献 2]により病原性が示唆される *Pathogenic* あるいは *Likely pathogenic* に分類されるものが、生殖細胞系列の遺伝子変異 (病的バリエント) として見いだされる事

例が考えられます。糖尿病診療を専門としない科における検査において見いだされる事例が増加すると予想され、適切な対応が必要と考えられます。

このような事例に関しては、糖尿病専門医が関与することを推奨いたします。この際、すでに糖尿病と診断された患者に関して MODY を疑い、MODY の特徴につき患者に十分説明したうえで遺伝子解析を行う場合とは、異なる側面が存在することに留意する必要があります。すなわち、

- 1) これまで1型糖尿病と診断されて治療を継続していた場合、診断名の変更に伴うアイデンティティの揺らぎや、これまでの治療に対する疑念や後悔などが湧いてくる可能性
- 2) 次世代への疾患の継承率が50%であることに対する心理的サポートの必要性に留意が必要です。

これらについては、各施設の臨床遺伝専門医や遺伝診療部門との連携により対応することが推奨されますが、ACMGの指針に沿った遺伝情報の開示を患者の利益につなげるためには糖尿病専門医の関与が不可欠と考えられます。ご参考として、*HNF1A*(MODY3)遺伝子異常によるMODYの特徴につき情報提供いたします。

### 3. MODY (Maturity-onset diabetes of the young)に関する情報提供

1) MODY (Maturity-onset diabetes of the young)は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式をとり、糖代謝に関わる単一遺伝子の機能障害が原因となります。概ね35歳までに糖尿病を発症し、著明な肥満歴がなく、膵島関連自己抗体陰性の症例においてMODYを疑う必要があります[文献3]。

2) 薬物療法を要するMODYのうち、最も高頻度に見られるのが*HNF1A*(MODY3)遺伝子異常です[文献4]。*HNF1A*遺伝子異常では進行性のインスリン分泌低下を来し、経時的に血糖が上昇し治療を必要とします[文献5]。*HNF1A*遺伝子異常では尿糖排泄閾値が低下しており、糖尿病発症前からしばしば尿糖を呈します[文献6]。

3) *HNF1A*遺伝子異常ではSU薬の有効性が示唆されており、インスリン治療中の患者の多くでSU薬への変更でインスリンを離脱できたとの報告が存在します[文献7]。一方、SU薬による治療効果は経時的に減弱し、しばしば追加治療を要するとも報告されています[文献8]。またDPP-4阻害薬[文献9]や、GLP-1受容体作動薬[文献10,11]が有効とする報告もあります。

4) *HNF1A*遺伝子異常の浸透率は95%に達するとの報告がありますが[文献5]、遺伝子異常の部位により浸透率が変化する可能性や、症例の集積、とりわけ二次的所見として見いだされた事例の集積により、今後浸透率に関する新たな知見が得られる可能性があります。

## 脚注

[1] MODY (Maturity-onset diabetes of the young)は、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式をとり、若年で発症し、膵β細胞機能異常によるインスリン分泌不全を伴う糖尿病である[文献 3]。

## 文献

[1] *Genet Med* (2021) 23:1381-1390

[2] *Genet Med* (2015) 17:405-424

[3] *J Diabetes Investig* (2018) 9:704-712

MODYを疑われた日本人糖尿病患者 553名(うち、BMI30kg/m<sup>2</sup>未満かつ診断年齢 35歳以下は 425名)において、*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*各遺伝子の解析を行った結果、変異が各々 48例, 52例, 10例, 18例において検出された。

[4] *Pediatr Diabetes* (2018) 19:1164-1172

日本人 MODY-like 糖尿病患者 263名において、*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*各遺伝子の解析を行った結果、変異が各々 57例, 29例, 7例, 10例において検出された。

[5] *Pract Diabetes* (2001) 18: 16-21

英国における *HNF1A* 遺伝子変異保有者に 171名のうち、63%が 25歳までに、78.6%が 35歳までに、95.5%が 55歳までに糖尿病と診断された。

[6] *Diabetes Care* (2005) 28: 1751-1756

*HNF1A* 遺伝子変異を有するが 75g 経口ブドウ糖負荷試験において負荷後 2時間血糖値が 11.1mmol/l(≈200mg/dl)未満であった 13名のうち、5名が負荷後 2時間尿糖陽性であった。

[7] *Diabet Med* (2016) 33: 976-984

インスリン治療中の *HNF1A*-MODY 患者 15名のうち 13名で、SU薬を用いてインスリン治療を離脱できた。その 13名のうち 2名では、84ヶ月後までに基礎インスリンの追加を必要とした。

[8] *Diabetologia* (2018) 61: 2520-2527

*HNF1A*-MODY または *HNF4A*-MODY と診断後、メトホルミン・インスリン・あるいはその併用から SU薬へと治療を変更した 36名のうち、2年後に SU薬もしくは食事療法のみで維持されていたのは 21名(58%)であったが、HbA1c<7.5%であったのは 13名(治療変更した 36名のうち 36%)であった。

[9] *Diabetes Care* (2020) 43: 2025-2033

*HNF1A*-MODY 患者 19名における、グリメピリドによる治療にリナグリプリンを追加する、プラセボ対照ランダム化比較のクロスオーバー試験である。グリメピリド+リナグリプチンによる治療では、グリメピリド+プラセボによる治療に比して、持続グルコースモニタリング(CGM)における血糖変動・HbA1c・グリメピリド投与量が有意に低かった。

[10] *Diabetes Care* (2014) 37: 1797-1805

*HNFLA-MODY* 患者 16 名における、グリメピリドによる治療とリラグルチドによる治療を比較する、プラセボ対照ランダム化クロスオーバー試験である。2 薬はともに有効で、グリメピリドのほうが血糖低下効果は強かったが有意差は認められなかった。低血糖はグリメピリドによる治療で多かった。

[11] *J Endocr Soc* (2019) 3: 2286-2289

*HNFLA-MODY* 患者において、グリメピリドによる治療にデュラグルチドを併用し、その後グリメピリドを中止しデュラグルチド単剤にて治療できたとする症例報告である。