

專家評論

糖尿病的基因檢測

張寧瑀（國泰綜合醫院分子醫學科）

本刊上一期（第3卷第一期280-281頁）曾報導糖尿病基因的最新發展。由於曾教授在他的演講中沒有提到這方面的資訊，因此我在此補充，以增加此議題討論的完整性。

根據流行病學的研究指出，糖尿病在不同種族有不同的盛行率。第一型糖尿病較常發生於斯堪的那維亞人和薩丁尼亞人，其他的種族族群，如黑人、美洲土著和亞洲人中，則較少見。在芬蘭，每百萬人口有350位患者，而中國和日本每百萬人口才10-30位患者。至於北歐和美國則介於兩者之間，每百萬人口有80-170位患者。芬蘭的兒童罹患第一型糖尿病的風險，比韓國兒童高出60-70倍。第二型糖尿病在一般人口中的發生率約為7%¹。其盛行率在不同種族間皆不相同。例如，一樣是生活在美國的黑人及拉丁美洲人，他們罹患糖尿病的機率比白人高出1.5到2倍。第二型糖尿病在皮馬族印地安（Pima Indians）族群的盛行率更高達21%²。這些差異或許和環境有關，但可能和不同地區的基因型更有關聯。

自體免疫（autoimmune）是第一型糖尿病的主因，可想而知，第一型糖尿病必然和病人的遺傳易受性有關。研究發現就遺傳易受性而言，若父母為第一型糖尿病者，其子女罹病率有3-4%；若兄弟姊妹為第一型糖尿病者，則罹病率為5-15%。在同卵雙胞胎中，約有30-70%會在出生到35歲之間發病。人類白血球組織抗原（human leukocyte antigen; HLA）分子與免疫有關，它具有高度多形性（diversity），每一個分子都有許多對偶基因。HLA-D區含有三類基因—DP、DQ和DR，位在第6對染色體短臂21上。目前發現HLA多型性可解釋40-50%的第一型糖尿病案例。第一型糖尿病的白人患者約

95% 有HLA-DR3或HLA-DR4對偶基因（或兩者都有），但一般人約只有40%有這些抗原。而且在第一型糖尿病人中同時出現DR3及DR4的比率為40-50%，其在一般人體內的出現率僅5%而已。更進一步地分析，40%第一型糖尿病的小孩有DQA1*0301、DQB1*0201、DQB1*0302單型（haplotype），而一般人只有2%有這些單型。除了HLA相關基因的影響之外，大約還有10個以上的基因座（gene locus）和罹病因素有關，其中包括胰島素基因啟動子（promoter）、細胞毒性T淋巴細胞抗原（cytotoxic T lymphocyte antigen-4; *CTLA-4*）基因、白血球間質-2（interleukin-2; *IL-2*）受體、interferon induced with helicase C domain 1（*IFIH1*）、和PTPN22。目前的研究發現*CTLA-4*基因和*PTPN22*可抑制T細胞的反應，由此可知，影響這兩個基因功能的多型性（polymorphism），勢必也會引起T細胞的活性。*IL-2*受體的 α 鍵是由*CD25*基因所編碼，因此，*CD25*的多型性若會影響T細胞的功能，亦會與糖尿病的發生有關。相反地，有些基因型（如DQA1*0102、DQB1*0602）似乎有保護作用，可使人不罹患第一型糖尿病。若兄弟姊妹之間有人罹患第二型糖尿病，則此人罹病之相對風險（relative risk）為3¹。父母皆有第二型糖尿病的人，其罹患風險為40%。在同卵雙胞胎中，第二型糖尿病的發生率高達70%；而在異卵雙胞胎中為10%³。所以第二型糖尿病的遺傳因素比第一型糖尿病更為重要。第二型糖尿病似乎源自一群且具有多個遺傳缺陷的基因，而每個都各自造成一部分的危險性。

有了以上的瞭解後，我們就不難理解，為什麼基因的突變會造成糖尿病了。例如，不同的肝細胞核轉錄因子（hepatocyte nuclear factor; HNF）

的基因突變都會導致糖尿病。肝細胞核轉錄因子-1 α (HNF-1 α) 的功能是胰島素-1基因弱的轉活化因子 (transactivator)。此基因位於第12對染色體長臂上，肝細胞核轉錄因子-1 α 的突變會造成青幼年熟發型糖尿病第三型 (maturity onset diabetes of the young 3; MODY3)。這類病人的血糖會逐漸失去控制，但是可使用磺醯尿素類 (sulfonylurea) 藥物治療。肝細胞核轉錄因子-1 β 的基因突變引起MODY5。此類病人逐漸出現胰島素受損以及肝臟胰島素抗性。需要以胰島素治療，磺醯尿素類藥物的治療效果並不明顯。此類病人也會有其他異常病變，如腎臟囊泡、胰臟外分泌稍微不足、和肝功能異常。肝細胞核轉錄因子-4 α 位於第20對染色體上，是類固醇/甲狀腺激素受體的成員，也是肝細胞核轉錄因子-1 α 表現的上游調節因子。其突變會造成青幼年熟發型糖尿病第一型。

此外，胰島胚胎發育有關的基因突變也會造成糖尿病。胰島素啟動因子1 (insulin promoter factor 1; IPF1) 是調節胰臟發育及胰島素基因之轉錄因子。IPF1基因之同胚突變會造成胰臟發育不全，異胚突變則會造成青幼年熟發型糖尿病第四型。青幼年熟發型糖尿病第六型是由*NeuroD1*基因突變所引起的糖尿病。HHEX編碼轉錄因子，此基因表現在胚胎的腹側前腸 (ventral-lateral foregut)⁴，與胰臟之發育有關。rs7923837基因型位於HHEX基因的3'區域，與葡萄糖所刺激的胰島素分泌有關^{5,6}。統計發現此基因型會增加罹患第二型糖尿病的風險，勝算比 (odds ratio) 為1.13。

胰島素的分泌需要腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate; ATP)，而ATP是由粒線體製造。因此，也有研究報告指出「粒線體DNA的點突變和糖尿病以及耳聾有關」。此外，ATP的上游就是糖解作用 (glycolysis)，其關鍵步驟為「葡萄糖激酶 (glucokinase) 將葡萄糖磷酸化，而產生葡萄糖-6-磷酸 (glucose-6-phosphate)」。

位於第7對染色體上的葡萄糖激酶基因若有突變也會引起青幼年熟發型糖尿病第二型的糖尿病。因此，青幼年熟發型糖尿病第二型病人之血糖必須達到更高濃度才能促使胰島素分泌。這類病人有輕度到中等程度的高血糖症。口服降血糖藥物對青幼年熟發型糖尿病第二型病人沒有療效。葡萄糖激酶基因的同胚突變會造成嚴重的嬰兒糖尿病 (neonatal diabetes)。ATP的下游就是ATP-敏感的鉀離子通道。此鉀離子通道是一種雙單元 (dimeric) 蛋白質複合體，由Kir6.2及SUR1所組成。因此，Kir6.2突變也會引起糖尿病，就是嬰兒糖尿病。此永久性之嬰兒糖尿病是指發病年齡小於6個月，可使用磺醯尿素類治療。其他影響較小的基因多型性也會增加罹患第二型糖尿病的風險。*KCNJ11*是編碼Kir6.2的基因。*KCNJ11*之rs5219基因型—E23K，此基因型若具有T對偶基因，會降低鉀離子通道對ATP的敏感性，因此減少胰島素的分泌^{7,8}。統計發現此基因型會增加罹患第二型糖尿病的風險 (勝算比為1.14)⁹。

當鉀離子通過通道後， β 細胞膜會產生去極化，因而打開伏特依賴性的 (voltage-dependent) 鈣離子通道。促進鈣離子進入細胞內，促使胰島素立即分泌出來。CAPN10為鈣離子依賴之蛋白酶¹⁰，它可作為鈣離子的感測器。當細胞內鈣離子濃度上升時，CAPN10可重整肌動蛋白 (actin) 並藉由切斷突觸體 (synaptosome) 有關之蛋白質，而刺激胰島素顆粒的釋放^{11,12}。因此，CAPN10在 β 細胞中過度表達時，會促進胰島素的分泌¹¹。目前的研究發現，rs3792267基因型似乎是透過影響CAPN10的表達，進而改變葡萄糖所刺激的胰島素分泌¹³。此基因型與rs5030952基因型和rs3842570基因型所造成之插入 (insertion)，似乎都可稍微增加第二型糖尿病的風險。Sgk1在 β 細胞中可減少鈣離子進入細胞，而抑制胰島素的釋放¹⁴。這或許可以解釋為什麼SGK1基因的rs9402571基因型會影響胰島素的分泌而增加糖尿病的風險¹⁵。

目前研究證實許多基因與糖尿病相關，除了上述的基因外，還有，*THADA* (rs7578597)、*ADAMTS9* (rs4607103)、*JAZF1* (rs864745)、*SLC30A8* (rs13266634)、*CDC123-CAMK1D* (rs12779790)、*KCNQ1* (rs2237892, rs151290)、*MTNR1B* (rs1387153, rs10830963, rs10830962, rs4753426)、*TSPAN8-LGR5* (rs7961581)、*HNF-1 β* (rs757210)、*ENPP1* (rs1044498)、*ADIPOQ* (rs266729, rs2241766, rs1501299)、*AHSG* (rs2077119)、*FOXO1* (rs2721068, rs17446614)、*PPARGC1A* (rs8192678)、*SGK1* (rs9402571)、*SREBF1* (rs1889018)。然而，在這些名單中除了少數幾個基因位點外，其他的仍尚待證實。即便如此，這些候選基因對於糖尿病之基因檢測而言已相當有幫助了。相信一個更完整更深入的研究成果，是指日可待。

引用文獻

- Moore, A. F. & Florez, J. C. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and implications for antidiabetic therapy. *Annu. Rev. Med.* 2008;59:95-111
- Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller M. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1978;108:497-505
- Elbein SC. The genetics of human noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Nutr* 1997;127:1891S-1896S
- Bort R, Martinez-Barbera JP, Beddington RS, Zaret KS Hex homeobox gene-dependent tissue positioning is required for organogenesis of the ventral pancreas. *Development* 2004;131:797-806
- Staiger H, Machicao F, Stefan N, Tschritter O, Thamer C, Kantartzis K, Schafer SA, Kirchhoff K, Fritsche A, Haering HU. Polymorphisms within novel risk loci for type 2 diabetes determine β -cell function. *PLoS ONE* 2007;2:e832
- Staiger H, Stanca'kova' A, Zilinskaite J, Va'nttinen M, Hansen T, Marini MA, Hammarstedt A, Jansson PA, Sesti G, Smith U, Pedersen O, Laakso M, Stefan N, Fritsche A, Haering HU. A candidate type 2 diabetes polymorphism near the HHEX locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes* 2008;57:514-517
- Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes* 2002;51:875-879
- Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. The common single nucleotide polymorphism E23K in K(IR)6.2 sensitizes pancreatic beta-cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes* 2002;51:S363-S367
- Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, Gaudet D, Hudson TJ, Schaffner SF, Daly MJ, Hirschhorn JN, Groop L, Altshuler D. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes* 2004;53:1360-1368
- Turner MD, Cassell PG, Hitman GA. Calpain-10: from genome search to function. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:505-514
- Marshall C, Hitman GA, Partridge CJ, Clark A, Ma H, Shearer TR, Turner MD. Evidence that an isoform of calpain-10 is a regulator of exocytosis in pancreatic β -cells. *Mol Endocrinol* 2005;19:213-224
- Turner MD, Fulcher FK, Jones CV, Smith BT, Aganna E, Partridge CJ, Hitman GA, Clark A, Patel YM. Calpain facilitates actin reorganization during glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352:650-655
- Stumvoll M, Fritsche A, Madaus A, Stefan N, Weisser M, Machicao F, Haering H. Functional significance of the UCSNP-43 polymorphism in the CAPN10 gene for proinsulin processing and insulin secretion in nondiabetic Germans. *Diabetes* 2001;50:2161-2163
- Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, Seeböhm G, Henke G, Lupescu A, Mack AF, Chao CM, Su J, Nitschke R, Alexander D, Friedrich B, Wulff P, Kuhl D, Lang F. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes* 2005;54:1090-1099
- Friedrich B, Weyrich P, Stanca'kova' A, Wang J, Kuusisto J, Laakso M, Sesti G, Succurro E, Smith U, Hansen T, Pedersen O, Machicao F, Schafer S, Lang F, Risler T, Ullrich S, Stefan N, Fritsche A, Haering HU. Variance of the SGK1 gene is associated with insulin secretion in different European populations: results from the TUEF, EUGENE2, and METSIM studies. *PLoS ONE* 2008;3:e3506