

令和 2 年 4 月 27 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09834

研究課題名（和文）潜在的ウイルス糖尿病を背景とした非アルコール性脂肪肝炎の病態の解析

研究課題名（英文）Association between virus induced diabetes and pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

研究代表者

安西 慶三（Anzai, Keizo）

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：60258556

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：TYK2遺伝子は、ウイルス感染に応答する宿主の免疫機構を構成し、TYK2の遺伝子変異はインスリン依存性糖尿病の発症と関連する。本研究ではTYK2プロモーター領域の変異（TYK2PV）と2型糖尿病やNAFLDの病態、インスリン分泌能との関連を2型糖尿病患者及びNAFLD患者を対象に検討し、TYK2PVはインスリン分泌能低下との関連を認めた。またNAFLDにおいて、インスリン分泌能低下は肝線維化進展のリスク因子であった。2型糖尿病やNAFLDにおいて、TYK2遺伝子変異がインスリン分泌能や病態に関与しており、潜在的なウイルス感染と関連して病態に影響を与えていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TYK2プロモーター領域変異が2型糖尿病やNAFLDのインスリン分泌能と関連していることが明らかとなり、背景に不顕性のウイルス感染による細胞障害が存在する可能性が示唆された。今後ワクチン療法の確立などによる公衆衛生的な側面から、両病態の発症や増悪の予防が期待される。

研究成果の概要（英文）：TYK2 is a gene involved in the interferon signaling against virus infection. We previously reported that TYK2 gene mutation associated with insulin dependent diabetes in human and mice. In the current study, we investigated the association between TYK2 promoter variant (TYK2PV) and insulin secretion in type 2 diabetes patients and those with nonalcoholic fatty liver disease. TYK2PV associated with insulin secretion function of type 2 diabetes. In NAFLD, insulin secretion function associate with development of hepatic fibrosis, and TYK2PV tended to associate with insulin secretion function. TYK2PV and potential virus infection might affect the pathogenesis and insulin secretion function of type 2 diabetes and NAFLD.

研究分野：代謝学

キーワード：ウイルス糖尿病 遺伝子変異 インスリン分泌能 2型糖尿病 非アルコール性脂肪性肝疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1 型糖尿病は環境因子の影響で発症リスクが高まるが、その一つとしてウイルス感染症の関連が存在する。特にエンテロウイルスは 1 型糖尿病の発症に関与していることが報告されている。インターフェロン伝達経路のシグナルタンパクであるチロシンキナーゼ 2 (TYK2) 遺伝子は、ウイルス感染に応答する宿主の免疫機構を構成するが、TYK2 の遺伝子変異が、インスリン依存性糖尿病の発症と関連することを、我々はこれまでの 1 型糖尿病患者及びマウスの検討で同定した。一方で世界的な肥満人口の増加を背景に、2 型糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は増加している。元来、アジア人の 2 型糖尿病のインスリン分泌能は欧米人と比較して低下していることが知られているが、TYK2 変異とインスリン分泌能の関連は解明されていない。また NAFLD において、インスリン抵抗性は発症や病態の進行と関連していることが知られているが、インスリン分泌能との関連は不明であった。本研究では TYK2 遺伝変異 (プロモーター領域変異; TYK2PV) と 2 型糖尿病や NAFLD の病態、インスリン分泌能との関連を 2 型糖尿病患者及び NAFLD 患者を対象に検討した。

2. 研究の目的

TYK2 遺伝変異 (プロモーター領域変異; TYK2PV) と 2 型糖尿病や NAFLD の病態、インスリン分泌能との関連を 2 型糖尿病患者及び NAFLD 患者において検討する。

3. 研究の方法

2 型糖尿病で通院中の患者 172 例を対象に、血液を採取した。全血を使用して DNA 抽出を行い、ダイレクトシーケンスにより TYK2PV の有無を解析した。判定する遺伝子箇所は我々が発見している 6 か所のうち、NC_000019.10:g.10381501A>T(GRCh38) (rs891696485) と NC_000019.10:g.10381502C>T(GRCh38) (rs953883300) の 2 箇所の SNPs を評価した。ジェノタイプは野生型: AC/AC、TYK2PV 型: AC/TT もしくは TT/TT として判定した。またインスリン分泌能を示す、空腹時インスリン (IU/ml)、C ペプチド (ng/ml)、HOMA-β、C ペプチドインデックスや、インスリン抵抗性を示す HOMA-IR 等の評価を行い、TYK2PV の有無で群間評価を行った。

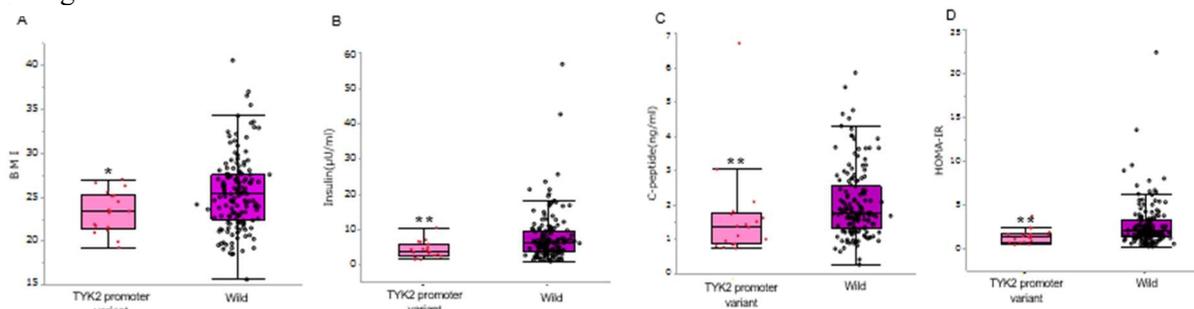
また肝生検で診断された NAFLD188 例を対象に HOMA-β と肝病態及びインスリン分泌能と TYK2PV との関連を検討した。

4. 研究成果

① 2 型糖尿病における検討

10.5% で TYK2PV が陽性であった。TYK2PV 陽性者では BMI が有意に低かった (23.4 vs 25.4 kg/m², p=0.025)。また、空腹時インスリン (3.9 vs 6.2 μIU/ml, p=0.007) や、空腹時 C ペプチド (1.37 vs 1.76 ng/ml, p=0.008)、HOMA-IR (1.39 vs 2.05, p=0.006) についても TYK2PV 保有群で有意に低下していた (Fig 1 A-D)。

Figure 1



TYK2PV と A) BMI、B) 空腹時インスリン、C) C ペプチド、D) HOMA-IR との関連。

*P<0.05

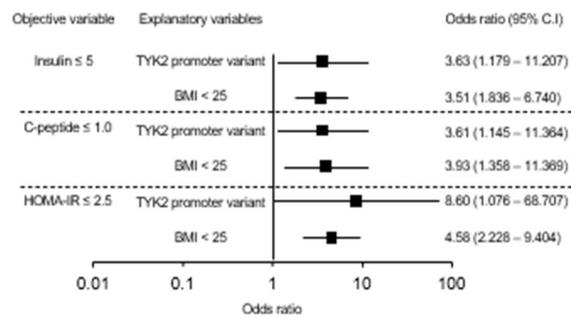
また TYK2PV が BMI とインスリン分泌能やインスリン抵抗性とどのような相関関係にあるかを検証した。インスリン分泌能と BMI は正の相関を示し ($\rho=0.508$, $p<0.001$)、インスリン抵抗性も BMI と正の相関を示した ($\rho=0.486$, $p<0.001$)。また、低インスリン分泌 (空腹時インスリン $\leq 5\mu\text{IU/ml}$) + 低 BMI (BMI < 25) 領域と低インスリン抵抗性 (HOMA-IR ≤ 2.5) + 低 BMI (BMI < 25) 領域に有意差を持って TYK2PV 陽性者が存在していた。また、それぞれのインスリン分泌低下への影響を評価するために多変量解析を実施したところ、TYK2PV

はそれぞれ空腹時インスリン $\leq 5\mu\text{IU/ml}$ [オッズ比(OR)3.63, $p=0.025$]、空腹時 C ペプチド $\leq 1.0\text{ ng/ml}$ (OR 3.61, $p=0.028$)と有意な関連性を示し、低インスリン分泌に対する独立した因子と考えられた。また、インスリン抵抗性の低下についても、 $\text{HOMA-IR} \leq 2.5$ (OR 8.60, $p=0.042$)と、TYK2PV は有意な因子であった (Fig 2)。

② NAFLD における検討

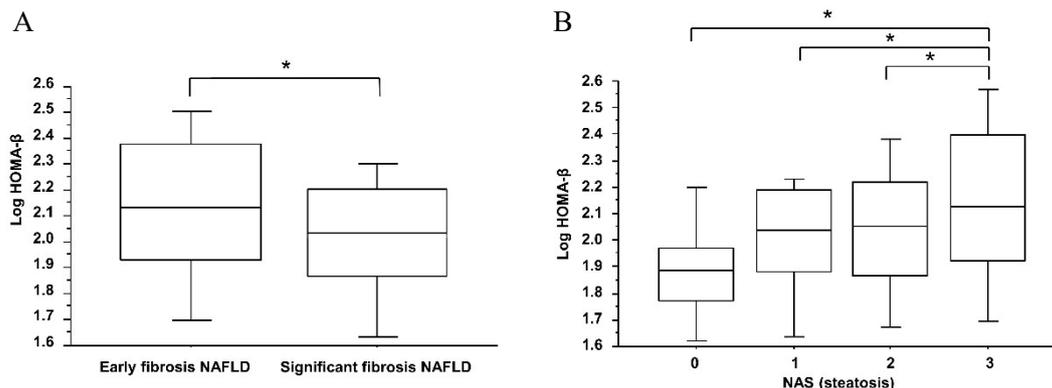
肝生検で診断された NAFLD において、 $\text{HOMA-}\beta$ (非正規分布の為対数化) は肝線維化ステージ 2 以上の症例において有意に低下していた (Fig 3A)。一方で肝の脂肪化とは有意な正の相関を認められた (Fig 3B)。炎症との有意な関連を認めなかった。これらの結果から、インスリン分泌の低下は肝線維化進展と関連しており、一方でインスリン分泌が低下していないまたは亢進している症例においては肝脂肪化が高度であると考えられた。更に、インスリン分泌能が低下している症例は 2 型糖尿病と同様に BMI が低値であった。また TYK2PV 症例では 2 型糖尿病と同様にインスリン分泌能が低い傾向を認めた。

Figure 2



2 型糖尿病のインスリン分泌能及びインスリン抵抗性に関連する因子の解析 (ロジスティック回帰分析)。

Figure 3



NAFLD における A) 肝線維化と B) 肝脂肪化とインスリン分泌能との関連。* $P<0.05$ 。

以上の結果から、TYK2PV は 2 型糖尿病において、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の低下と関連を示した。TYK2PV を保有する 2 型糖尿病患者では、非典型的にインスリン分泌能が低下するため、治療経過を注意して観察し、より早急にインスリン導入をすることで良好な血糖コントロールを得られると考えられる。また NAFLD においてはインスリン分泌能の低下は肝線維化の進展に関与していることが示唆された。 β 細胞機能の保護は肝線維化進展抑制に寄与する可能性が示唆される。また 2 型糖尿病、NAFLD 共にインスリン分泌能の低下や TYK2PV は低 BMI と関連していることが示唆された。欧米に見られる肥満やインスリン抵抗性が主体の病態とは異なった疾患像が日本人において認められることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森仁恵, 高橋宏和, 三根敬一郎, 井上佳奈子, 松田やよい, 小野恭祐, 永淵正法, 安西慶三
2. 発表標題 2 型糖尿病のインスリン分泌能にTKY2 遺伝子多型が与える影響
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森仁恵, 高橋宏和, 三根敬一郎, 井上佳奈子, 小島基靖, 黒木茂高, 小野恭裕, 犬塚貞孝, 永淵正法, 安西慶三
2. 発表標題 2型糖尿病患者のインスリン分泌能とTYK2プロモーター遺伝子多型との関連性
3. 学会等名 第56回 日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森仁恵, 高橋宏和, 三根敬一郎, 井上佳奈子, 小島基靖, 黒木茂高, 小野恭裕, 犬塚貞孝, 永淵正法, 安西慶三
2. 発表標題 TYK2promoter variantが2型糖尿病のインスリン分泌能に与える影響
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mori H, Takahashi H, Mine K, Inoue K, Kojima M, Kuroki S, Ono Y, Inuzuka S, Nagafuchi S, Anzai K
2. 発表標題 A Promoter Variant of TYK2, a Putative Virus-Induced Susceptibility Gene, Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Nonobese Type 2 Diabetes
3. 学会等名 American Diabetes Association 79th SCIENTIFIC SESSIONS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森仁恵, 高橋宏和, 三根敬一郎, 井上佳奈子, 小島基靖, 黒木茂高, 小野恭裕, 犬塚貞孝, 安西慶三
2. 発表標題 第57回日本糖尿病学会九州地方会
3. 学会等名 TYK2 promoter variant による2型糖尿病のインスリン分泌能への影響
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----