

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：72696

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08541

研究課題名(和文) 緩徐進行1型糖尿病膵における原因ウイルスの同定と自然免疫応答の解析

研究課題名(英文) Distinct features of the pancreas in slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus

研究代表者

小林 哲郎 (Kobayashi, Tetsuro)

(財) 冲中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：30113442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)は、1型糖尿病のサブタイプである。しかしその成因と関係するウイルスの研究は全くない。我々は剖検時に採取された膵組織を用いてエンテロウイルス(EV)の感染および宿主の自然免疫能を検討した。まずSPIDDM膵でのEVと自然免疫センサーであるMDA5およびToll-like receptor4との関係を罹病期間別にその発現状態を定量化した。膵島内のMDA5、1型インターフェロン(IFNβ1)の発現は罹病期間とともに低下し、EVが増加する成績を得た。さらにEVが産生するプロテアーゼ2AがIFNβ1発現を抑制し、持続感染を起こすものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EVの持続感染がSPIDDMで細胞の破壊と炎症、そして膵管のPanIN病変、IPMN病変、慢性膵炎に進展する可能性を考え、本研究を企画した。SPIDDMは他のサブタイプ(劇症、急性発症型)と比較してその発症頻度が高く、細胞の残存も高頻度であり膵に感染するウイルスの分子レベルの情報を知ることでSPIDDMの病因が明らかになるばかりでなく、最終的には本疾患の進展阻止、予防にも貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In slowly progressive type 1 diabetes mellitus (SPIDDM), the pancreas shows sustained islet inflammation, pancreatic acinar cell metaplasia/dysplasia. The mechanisms remain unclear. The presence of enterovirus (EV) encoded-capsid protein 1 (VP1) and -2A protease (2Apro) and the innate immune responses of the pancreas were studied using immunohistochemistry and in situ hybridization in 12 SPIDDM and 19 non-diabetic pancreases. VP1, 2Apro, and EV-RNA were detected in islets and the exocrine pancreas in all SPIDDM pancreases. Innate immune receptor, melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5), and interferon (IFN)-beta1 were intensified in the islets of SPIDDM patients with short disease duration. However, expressions of MDA5 and IFN-beta1 were suppressed in those with longer disease duration. CD11c+ dendritic cells (DCs) in islets were scarce in long-term SPIDDM. This study showed persistent infection of EV and suppressed innate immune responses in SPIDDM pancreas.

研究分野：糖尿病

キーワード：Enterovirus VP1 2Apro MDA5 IFN Metaplasia PanIN lesion

1. 研究開始当初の背景

緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)は、全国に2型糖尿病と誤って診断されている5-8%の症例が罹患する1型糖尿病のサブタイプである。しかしその成因と関係するウイルスに関する研究は全くない。我々は最近 SPIDDM 例の膵島および膵外分泌腺組織にエンテロウイルス(以下、EV)の構成蛋白であるVP1が発症後何年にもわたり持続して検出され、膵島炎といわれる炎症が膵島におこり、外分泌腺にもEVの感染とmetaplasiaが起こる所見を認めた。このEVの持続感染が続く機序、EVのゲノムの特徴、EVと宿主の自然免疫の関係の詳細は不明である。緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)患者の膵におけるエンテロウイルス(EV)感染を自然免疫と持続感染の面から検討し特徴的なウイルスと宿主の相互関係を明らかにすることとした。

2. 研究の目的

我々は、緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)の膵組織病変を検討してきた。その所見は、膵島におけるT細胞、マクロファージ主体の炎症、膵外分泌腺の炎症と外分泌細胞のメタプラジア、MHC-class I発現亢進などである。その根本原因は不明であり、本研究の目的は(1)ウイルス感染症、特にエンテロウイルス(EV)とこの膵所見の関係を明らかにすることである。(2)さらにウイルス感染が持続するために関係する宿主の自然免疫、獲得免疫とウイルスとの相互作用について検討することである。

3. 研究の方法

まずSPIDDM膵(剖検例)でのエンテロウイルス(EV)と自然免疫センサーであるMDA5および1型インターフェロンとの関係を罹病期間別にその発現状態を定量化した。予備実験では膵島内のMDA5、1型インターフェロン1(IFN β 1)の発現は罹病期間とともに低下し、エンテロウイルスVP1が増加する成績を得た。さらにこの機序を明らかにするためEVが宿主に産生されるプロタアーズ2A(2Apro)とIFN β 1発現さらに樹状細胞(DCs)との関係をみた。

4. 研究成果

SPIDDM膵(n=12)においてEVは罹病期間中、持続感染を示した。この際、自然免疫に係数MDA5、IFN β 1の膵島および膵外分泌における発現は罹病期間とともに低下した。さらに興味あるここに自然免疫と獲得免疫の両者に関係するDCsも結果とともに低下した。自然免疫および獲得免疫の低下は、2Aproの発現と関係しており、細胞障害にも2A^{pro}が関係する可能性も考えられた。このような所見はSPIDDMでははじめて発見された所見であり、その成果はScientific ReportsおよびNature Reviews endocrinologyに発表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕

1. [Kobayashi T, Kadowaki T. Slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus in type 1 diabetes endotype 2. 査読有, Nat Rev Endocrinol 20: 312, 2024.](#)
doi: 10.1038/s41574-024-00975-z

2. Fukui T, Kobayashi T, Jimbo E, Aida K, Shimada A, Oikawa Y, Mori Y, Fujii T, Koyama R, Kobayashi K, Takeshita A, Yagihashi S. Bi-glandular and persistent enterovirus infection and distinct changes of the pancreas in slowly progressive type 1 diabetes mellitus. 査読有、*Sci Rep* 13, 6977-6993, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-33011-7
3. Fukui T, Takehana N, Mori Y, Hiromura M, Terasaki M, Kushima H, Takada M, Tomoyasu M, Sato N, Hayashi T, Ohara M, Kikuchi T, Ito Y, Kobayashi T, Yamagishi SI. Efficacy of a new enzyme-linked immunosorbent assay system for three islet cell autoantibodies in Japanese patients with acute-onset type 1 diabetes. 査読有、*Endocr J* 69 (11): 1343-1349, 2022. doi:10.1507/endocrj.EJ22-0146
4. Harai N, Nishimura A, Matsumura K, Suzuki Y, Kikuno S, Kobayashi T, Nagasawa K, Mori Y. Factors affecting glycemic control in diabetes mellitus complicated by autoimmune pancreatitis. 査読有、<https://doi.org/10.1111/jdi.13791>
5. Chujo D, Imagawa A, Yasuda K, Abiru N, Awata T, Fukui T, Ikegami H, Kawasaki E, Katsuki T, Kobayashi T, Kozawa J, Nagasaki K, Ohtsu H, Oikawa Y, Osawa H, Shimada A, Shimoda A, Shimoda M, Shimoda M, Takahashi K, Tsuchiya K, Tsujimoto T, Yasuda H, Hanafusa T, Kajio H. Japanese Type 1 Diabetes Database Study (TIDE-J): rationale and study design. 査読有、*Diabetol Int* 13 (1): 288-294, 2021. doi: 10.1007/s13340-021-00541-2
6. Jimbo E, Kobayashi T, Takeshita A, Mine K, Nagafuchi S, Fukui T, Yagihashi S. Immunohistochemical detection of enterovirus in pancreatic tissues of patients with type 1 diabetes using a polyclonal antibody against 2A protease of Coxsackievirus. 査読有、*J Diabetes Investig* 13(3): 435-442, 2022. doi: 10.1111/jdi.13700

【学会発表】 発表者（代表）名、発表標題、学会等名、発表年を記入すること。

1. 福井智康、小林哲郎。病理，臨床研究から見えてきた SPIDDM の病態に関する新知見。第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会 2024 年 5 月 17 日～19 日。
2. 福井智康、梶尾裕、中條大輔、安田和基、霜田雅之、春日雅人、今川彰久、池上博司、大澤春彦、島田朗、長澤幹、及川洋一、安田尚史、粟田卓也、川崎英二、高橋和真、小林哲郎、花房俊昭、小澤純二、香月健志、小谷紀子、土屋恭一郎、堀江一郎、能宋伸輔、金網規夫。膵病変を合併する 1 型糖尿病の臨床的、遺伝的特徴の検討 日本人 1 型糖尿病の包括的データベース (TIDE-J) より。第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会 2023 年 5 月 11 日～13 日。
3. 小林哲郎、内田貴康、福井智康、及川洋一、島田朗。緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) Update。第 22 回日本先進糖尿病治療研究会、2023 年 11 月 4-5 日。

4. 長江亮太、橘恵、今川彰久、寺前純吾、金網規夫、小谷紀子、高橋行、寺川瞳、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、能宗伸輔、岩橋博見、及川洋一、島田朗、大澤春彦、川村良一、大津洋、香月健志、金重勝博、川崎英二、小澤純二、小林哲郎、霜田雅之、高橋和眞、中條大輔、辻本哲郎、土屋恭一郎、長澤幹、福井智康、安田和基、安田尚史、柳内秀勝、春日雅人、花房俊昭、梶尾裕。1型糖尿病の発症時のビタミンD濃度 日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開(TIDE-J)より。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日~14日。
5. 小谷紀子、島田朗、川崎英二、福井智康、中條大輔、今川彰久、霜田雅之、寺川瞳子、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、及川洋一、大澤春彦、小澤純二、香月健志、金重勝博、高橋和眞、土屋恭一郎、長澤幹、能宗伸輔、安田和基、安田尚史、春日雅人、小林哲郎、花房俊昭、梶尾裕。緩徐進行1型糖尿病における膵島関連自己抗体の評価「日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開」。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日~14日。
6. 内田貴康、荏原徹、荻久保明香、森保道、八木橋操六、三根敬一郎、永淵正法、小林哲郎。1型糖尿病患者膵組織中のEnterovirus 2A proteaseに対するpolyclonal抗体の作成と臨床応用。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日~14日。
7. 福井智康、小林哲郎。緩徐1型糖尿病膵組織の特徴~1型糖尿病における膵外分泌腺異常を中心に~(シンポジウム)。第64回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月20日~22日。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Jimbo E, Kobayashi T, Takeshita A, Mine K, Nagafuchi S, Fukui T, Yagihashi S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunohistochemical detection of enterovirus in pancreatic tissues of patients with type1 diabetes using a polyclonal antibody against 2A protease of Coxsackievirus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investing	6. 最初と最後の頁 435-442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Harai N, Nishimura A, Matsumura K, Suzuki Y, Kikuno S, Kobayashi T, Nagasawa K, Mori Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Factors affecting glycemic control in diabetes mellitus complicated by autoimmune pancreatitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investing	6. 最初と最後の頁 1387-1395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fukui T, Jimbo E, Aida K, Yagihashi S, Shimada A, Oikawa Y, Mori Y, Fujii T, Koyama R, Kobayashi K, Takeshita A, Kobayashi T	4. 巻 -
2. 論文標題 Bi-glandular and persistent enterovirus infection and distinct changes of the pancreas in slowly progressive type 1 diabetes mellitus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-33011-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Jimbo E, Kobayashi T, Takeshita A, Mine K, Nagafuchi S, Fukui T, Yagihashi S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunohistochemical detection of enterovirus in pancreatic tissues of patients with type1 diabetes using a polyclonal antibody against 2A protease of Coxsackievirus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Invest	6. 最初と最後の頁 435-442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Chujo D, Imagawa A, Yasuda K, Abiru N, Awata T, Fukui T, Ikegami H, Kawasaki E, Katsuki T, Kobayashi T, Kozawa J, Nagasaki K, Ohtsu H, Oikawa Y, Osawa H, Shimada A, Shimoda A, Shimoda M, Shimoda M, Takahashi K, Tsuchiya K, Tsujimoto T, Yasuda H, Hanafusa T, Kajio H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Japanese Type 1 Diabetes Database Study (TIDE-J): rational and study design Diabetology International 2021.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetol Int	6. 最初と最後の頁 288-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00541-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukui T, Fukase A, Sasamori H, Ohara M, Mori Y, Terasaki M, Hiromura M, Kushima H, Kobayashi T, Yamagishi S.	4. 巻 59
2. 論文標題 Association between insulin-like growth factor 1 and pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes: cross-sectional study of a Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Growth Horm IGF Res	6. 最初と最後の頁 101396-101396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ghir.2021.101396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内田貴康, 荏原徹, 荻久保明香, 森保道, 八木橋操六, 三根敬一郎, 永淵正法, 小林哲郎
2. 発表標題 1型糖尿病患者膵組織中のEnterovirus 2A proteaseに対するpolyclonal抗体の作成と臨床応用。
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小谷紀子, 島田朗, 川崎英二, 福井智康, 中條大輔, 今川彰久, 霜田雅之, 寺川瞳子, 阿比留教生, 粟田卓也, 池上博司, 及川洋一, 大澤春彦, 小澤純二, 香月健志, 金重勝博, 高橋和真, 土屋恭一郎, 長澤幹, 能宗伸輔, 安田和基, 安田尚史, 春日雅人, 小林哲郎, 花房俊昭, 梶尾裕
2. 発表標題 緩徐進行1型糖尿病における膵島関連自己抗体の評価「日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開」
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会。
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 滝田 美奈子 神保 江莉加, 福井 智康, 会田 薫, 八木橋 操六, 島田 朗, 及川 洋一, 小林 哲郎
2. 発表標題 劇症1型糖尿病における膵病理の特徴。
3. 学会等名 第21回日本先進糖尿病治療・1型糖尿病研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福井 智康、小林 哲郎
2. 発表標題 緩徐進行1型糖尿病膵組織の特徴～1型糖尿病における膵外分泌腺異常を中心に～（シンポジウム）
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田貴康、荏原徹、荻久保明香、森保道、八木橋操六、三根敬一郎、永瀧正法、小林哲郎
2. 発表標題 1 型糖尿病患者膵組織中の Enterovirus 2A protease に対する polyclonal 抗体の作成と臨床応用
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小谷紀子、島田朗、川崎英二、福井智康、中條大輔、今川彰久、霜田雅之、寺川瞳子、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、及川洋一、大塚春彦、小澤純二、香月健氏志、金重勝博、高橋和真、土屋恭一郎、長澤幹、能宋伸輔、安田和基、安田尚史、春日雅人、小林哲郎、花房俊昭、梶尾裕
2. 発表標題 緩徐進行1型糖尿病における膵島関連自己抗体の評価ー「日本人1型糖尿病包括的データベースの構築と臨床研究への展開」よりー
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長江亮太、橘恵、今川彰久、寺前純吾、金網規夫、小谷紀子、高橋信行、寺川瞳、阿比留教生、粟田卓也、池上博司、能宋伸輔、岩橋博見、及川洋一、島田朗、大澤春彦、川村良一、大津洋、香月健志、金重勝博、川崎英二、小澤純二、小林哲郎、他
2. 発表標題 1型糖尿病の発症時のビタミンD濃度 - 日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開(TIDE-J)よりー
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022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
研究分担者	竹下 章 (Takeshita Akira) (20322646)	(財) 沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員 (72696)	
研究分担者	水谷 哲也 (Mizutani Tetsuya) (70281681)	東京農工大学・農学部・教授 (12605)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------