

平成 21 年 6 月 26 日現在

研究種目：基盤 C

研究期間：2007 年度から 2008 年度

課題番号：19590609

研究課題名（和文）メタボリック症候群の予防対策を目的とした IFN 産生能データベースの活用

研究課題名（英文）Application of IFN production analysis for metabolic syndrome prevention

研究代表者 宇野賀津子

研究成果の概要：

糖尿病人口は現代日本において増加している疾患であり、その数は1,300万人を越える
と推計されている。メタボリック症候群から境界型糖尿病を経て、糖尿病への進展には、
多くのサイトカイン・ケモカイン系が関与していると考えられる。特にインターフェロン
(IFN)システムは、新型インフルエンザでも重症化しやすいハイリスク群に糖尿病が挙げら
れているように、その易感染性との関連で研究の進展が待ち望まれている。実際これまで、
糖尿病と IFN システムとの関連はほとんど解析が行われていない。私たちは、健常、メタ
ボリック症候群、境界型糖尿病を経て、糖尿病に至る過程と IFN- α 産生能の変化を、ルイ・
パストゥール医学研究センターの 20 年にわたる、IFN 産生能検査を含む、ドックの結果か
ら解析した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学 社会医学

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：IFN- α 産生能、メタボリック症候群、糖尿病、サイトカイン、未病、

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎え、病気になってからの「治療医学」ではなく、病気になる前の「予防医学」の重要性が叫ばれている。従って「未病予防」の学問は今後益々その重要性

が増すと考えられる。申請者等はこれまでにルイ・パストゥール医学研究センターの免疫機能検査を含む血液検査ドックの結果をもとに、研究を進めてきた。平成 16-17 年度には科学研究補助金の助成を受け、長い人では

20年のデータが蓄積されているデータベースを完成させた。ルイ・パストゥール医学研究センターのIFN産生能検査を含むこのデータベースは、2000人以上、延べ9000件以上の検査結果が経時的に蓄積されていた。

2. 研究の目的

近年、Type I IFN (IFN- α 、 β) は単に抗ウイルス作用のみならず、発癌の抑制や免疫制御、生体のホメオスターシスの維持に深く係っていることが明らかにされつつある。IFN産生能検査は全血をセンダイウイルスで刺激したときに産生される、IFN量を測定する、一人一人のIFN産生能力を測定する検査である。従って数ある免疫機能検査の中でも、この検査は人のベーシックな免疫機能を測定可能な有用な検査であり、また他の検査機関では実施されていない検査で、(財)ルイ・パストゥール医学研究センター独自の検査である。

糖尿病患者が感染をおこしやすいことは広く知られているが、近年、肥満者において、歯周病の罹患率が有意に高いことが報告されている。これらの報告から、代謝疾患と易感染性に何らかの関連が示唆される。これまでに、糖尿病の発症と、IL-6やアディポネクチンとの関連の検討はなされているが、Type I IFNシステムとの関連の研究は皆無に近いことから、糖尿病や肥満とIFNシステムとの関連の検討は、糖尿病患者における易感染性の解明のためにも重要と考えられた。

3. 研究の方法

ルイ・パストゥール医学研究センター(1996年~2004年)と京都第一赤十字病院(2005年)のドック受診者から急性感染症、慢性炎症性疾患、肝腎機能障害、悪性腫瘍を除外し、さらに糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症の内服加療をおこなっている者を除外した575名を対象とした(Table 1)。全血にセンダイウイルスを加えてIFNを誘導し、バイオアッセイ法により上清中

の産生量を測定しIFN- α 産生能とした。IFN α 産性能と各臨床パラメーターとの関係を解析した。

Table 1 Clinical characteristics of the subjects

4. 研究成果

	r	p
Age	-0.158	0.0001
Systolic blood pressure	0.04	0.34
Diastolic blood pressure	0.078	0.06
BMI	0.044	0.29
Fasting plasma glucose	-0.088	0.03
Total cholesterol	-0.028	0.5
Log(Triglyceride)	0.088	0.03
HDL-cholesterol	-0.078	0.06
Uric acid	0.091	0.03

4. 研究成果

単回帰分析において、log(IFN α 産生能)はlog(TG)、血清尿酸値と正の相関を示し、年齢、空腹時血糖と負の相関を示した。また、log(IFN α 産性能)を従属変数、年齢、性別、空腹時血糖、log(TG)、血清尿酸値を独立変数として重回帰分析を行なうと、年齢、性別について空腹時血糖が独立決定因子となった(Table 2,3)。

これらの結果は、BMIや脂質ではなく、空腹時血糖がIFN α 産性能の重要な決定因子となっていることを示している。糖尿病と診断されていなくても空腹時血糖がIFN α 産生能の制御と深く関わっていることが示唆され、種々の感染症を管理するうえで、血糖値のコントロールが重要であると思われた。

これまでに、高血糖と易感染性の関連については、専ら好中球機能との関連で議論されていたが、今回私たちは、IFNシステムという自然免疫機能の根幹をなす機能が、高血糖により低下することを明らかにした。この事実は、糖尿病患者の免疫機能不全の一部分を説明するものである。特に、高血糖が糖尿病

患者におけるインターフェロンシステム不全と関連している事を明らかにしたことは、糖尿病患者の感染抵抗性低下改善への取り組みに重要な示唆を与えるものである。

Table 2
Correlation of log(IFN- α production) to measures of variables

	mean \pm SD
n	575
Age (y)	52.0 \pm 11.7
IFN- α production (IU/ml)	7237.4 \pm 5419.5
Systolic blood pressure (mmHg)	123.6 \pm 17.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.6 \pm 11.6
BMI (kg/m ²)	22.6 \pm 3.0
Fasting plasma glucose (mg/dl)	97.4 \pm 22.9
Total cholesterol (mg/dl)	207.5 \pm 37.9
Triglyceride (mg/dl)	121.0 \pm 98.9
HDL-cholesterol (mg/dl)	57.9 \pm 15.1
Uric acid (mg/dl)	5.2 \pm 1.3

HDL, high-density lipoprotein-cholesterol

Table 3
Multiple regression analysis on log(IFN- α production)

	β	p
Age	-0.148	<0.0001
Sex	-0.240	0.0003
Fasting plasma glucose	-0.096	0.0209
Log(triglyceride)	0.057	0.2065
Uric acid	-0.054	0.2935

β , standardized coefficients

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1, Masumi Tominaga, Kazuko Uno, Katsumi Yagi, Michiaki Fukui, Goji Hasegawa, Toshikazu Yoshikawa, Naoto Nakamura
Association between capacity of interferon- α production and metabolic parameters

投稿中

2. Uno K, Tominaga M, Hasegawa G, Fukui M, Yagi K, Tanigawa M, Fujita S, Yoshikawa T, Nakamura N. Multiple Cytokine/Chemokine Analysis Related to the Development of Impaired Glucose Metabolism and DM in Human Plasma. Ann Nutr Metab., Vol.53, 61, 2008

3, 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、八木克己、鈴木和男 MPO-ANCA 腎炎のサイトカイン・ケモカイン動態 PASKEN JOURNAL 2007 Vol.20 1-5

4, 宇野賀津子、富永真澄、長谷川剛二、福井道明、八木克己、谷川真理、藤田哲也、吉川敏一、中村直登 境界型糖尿病から糖尿病への進展をサイトカイン・ケモカイン動態：多項目同時測定法による網羅的解析 PASKEN JOURNAL 2007 Vol.20 6-11

5, 宇野賀津子、富永真澄、長谷川剛二、福井道明、八木克己、藤田哲也、吉川敏一、中村直登. 2型糖尿病の発症過程におけるインターフェロン- α 産生能の変化, PASKEN JOURNAL 2007 Vol.20 12-18

6, Uno K, Hirosaki M, Kakimi K, Tominaga M, Sugino-shita Y, Hasegawa G, Fukui M, Nakamura N, Shirakawa T, Kishida T. Impaired IFN-alpha production and the risk of cancer development. J Interferon Cytokine Res. Dec;27(12), 1013-7, 2007

7, 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、椛田美由紀、三石瑤子、村上善基、古宮俊幸、谷川真理、稲葉カヨ、鈴木和男、藤田哲也 健常人と各種疾患患者の末梢血のセンダイウイルス刺激 IFN- α 産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数との相関 PASKEN JOURNAL Vol.19 ,2006 1-6,2007

8, Uno, K., Muso, E., Ihara, T., Komiya, T., Omatsu, Y., Mitsuishi, Y., Inaba, K., Suzuki, K.

Comparison of IFN- α production in response to Sendai virus upon stimulation and the number of peripheral plasmacytoid dendritic cells in healthy subjects and patients with various diseases: Characteristics of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Clinical Exp Rheumatology* vol.25, No.1, (Suppl.44) S-89 2007

9. Muso, E., Uno, K., Ito-Ihara, T., Komiya, T., Suzuki, K. Immunomodulatory effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangitis with RPGN by amelioration of impaired IFN α production (IFN-P). 2007 *Clinical Exp Rheumatology*, vol.25, No.1, (Suppl.44) S-89

10. Ozato K, Uno K, Iwakura Y Another road to interferon: Youichi Nagano's journey. *J Interferon Cytokine Res.* 2007; Dec;27: 349-352.

11. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、椛田美由紀、三石瑤子、村上善基、古宮俊幸、谷川真理、稲葉カヨ、鈴木和男、藤田哲也 健康人と各種疾患患者の末梢血のセンダイウイルス刺激 IFN- α 産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数との相関 2006 PASKEN JOURNAL Vol.19 1-6

12. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、魚瀬優、中村武志、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男、岸田綱太郎 MPO-ANCA 関連炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患症例の解析と IFN- α 産生能からの考察 2006 PASKEN JOURNAL Vol.19 7-11

[学会発表] (計 12 件)

1. 富永真澄、宇野賀津子、八木克己、福井道明、長谷川剛二、吉川敏一、中村直登 第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会総会 IFN- α 産生能とメタボリック因子 2009.6.26
2. 武曾恵理、宇野賀津子、城謙輔、岩崎由

- 加子、塚本達雄、古宮俊幸、糟野健司、鈴木和男 顕微鏡的多発血管炎の腎病理所見と各種サイトカインの連動性の検討 第 51 回日本腎臓学会学術集会総会 2008.5.30
3. 宇野賀津子、富永真澄、長谷川剛二、福井道明、八木克己、谷川真理、藤田哲也、吉川敏一、中村直登 境界型糖尿病から糖尿病進展に伴う、血漿中サイトカイン・ケモカインの変動 第 8 回日本抗加齢医学会総会 2008.6.5-7
 4. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、八木克己、藤田哲也、鈴木和男 MPO-ANCA 腎炎、IgA 腎症、健康人の血漿サイトカイン・ケモカインと IFN- α 産生能の比較 第 14 回 MPO 研究会 2008.10.24-25
 5. Uno, K., Muso, E., Ihara, T., Komiya, T., Omatsu, Y., Mitsuishi, Y., Inaba, K., Suzuki, K. Comparison of IFN- α production in response to Sendai virus upon stimulation and the number of peripheral plasmacytoid dendritic cells in healthy subjects and patients with various diseases: Characteristics of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and vasculitis. 13th International Vasculitis & ANCA Workshop Cancun, Mexico 2008.4.
 6. Muso, E., Uno, K., Ito-Ihara, T., Komiya, T., Suzuki, K. Immunomodulatory effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangitis with RPGN by amelioration of impaired IFN α production (IFN-P). 13th International Vasculitis & ANCA Workshop Cancun, Mexico.
 7. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、八木克己、猪原登志子、三石瑤子、村上善基、小宮俊幸、谷川真理、鈴木和男、藤田哲也 IFN- α 産生能とプラズマサイトイド樹状細胞数: 健康人と癌、HCV 肝炎、MPO-ANCA 腎炎の比較 2007 第 7 回抗加齢医学会総会 2007.7.20~21 (京都)
 8. Uno K, Yagi K, Muso E, Omatsu Y, Ito-Ihara T, Mitsuishi Y, Murakami Y, Tanigawa M, Suzuki K, Fujita S Comparison of HVJ stimulated IFN-a production & peripheral plasamacytoid dendritic cell counts in healthy

subjects & patients with various diseases.
International Society for Interferon and
Cytokine Research, Interferon Anniversary
Meeting 50th Anniversary of the Discovery of
Interferon, 2007, Oxford

9. 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、
古宮俊幸、鈴木和男：MPO-ANCA 陽性
MPAに伴う RPGNにおける IFN α 産生能
と樹状細胞の関わりと IVIg の影響 第
50 回日本腎臓学会学術総会 2007.5.25
～27 (浜松)

10. 宇野賀津子、武曾恵理、尾松芳樹、
八木克巳、猪原登志、三石瑤子、村上善
基、小宮俊幸、谷川真理、鈴木和男、藤
田哲也健康人と各種疾患患者の末梢血の
センダイウイルス刺激 IFN- α 産生能と
プラズマサイトイド樹状細胞との相関
第 72 回日本インターフェロン・サイトカ
イン学会 2007.7.5 - 7.6 (京都)

11. Kazuko Uno, Yoko Mitsuishi, Yoshiki
Murakami, Mari Tanigawa, Setsuya Fujita.
A comparison of IFN-alpha production and
peripheral plasmacytoid DC number in
healthy subjects, HCV and cancer 第 66 回
日本癌学会学術総会 2007.10.3 - 10.5
横浜

12. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、
八木克巳、藤田哲也、鈴木和男
MPO-ANCA 腎炎のサイトカイン・ケモ
カイン動態：Bio-Plex 法による網羅的解
析 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26
岡山

13. Kazuko Uno, Setsuya Fujita
Multiplexed analysis of cytokines and
chemokines related to diabetes mellitus in
human plasma. 37th Japanese Soc.
Immunology 2007.11.20-11.22

〔図書〕(計 1 件)

宇野賀津子 (感染とサイトカイン、分担
執筆) (鈴木和男監修) 生体防御医学事
典 朝倉書店 317-320、2007 年

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)
無し

○取得状況 (計 0 件)
無し

その他
ホームページ

<http://www.louis-pasteur.or.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

宇野 賀津子 (ルイ・パストゥール医学研究
センター 基礎研究部 インターフェロ
ン・生体防御研究室室長)

研究者番号 50211082

(2)研究分担者

八木克己 (ルイ・パストゥール医学研究セン
ター 基礎研究部 統計学研究室主任研究
員)

研究者番号 90029728