

令和 2 年 7 月 14 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09769

研究課題名(和文) 新たな自己抗原INS-IGF2を用いた1型糖尿病発症機構の人種間比較

研究課題名(英文) Interracial study of pathogenesis in type 1 diabetes by using a novel autoantigen INS-IGF2.

研究代表者

金網 規夫 (Kanatsuna, Norio)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：80738360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、日本人1型糖尿病患者における抗INS-IGF2自己抗体を測定し、日本人1型糖尿病患者におけるINS-IGF2の膵島自己免疫への関与を明らかにし、またスウェーデン人と比較する事で、1型糖尿病発症メカニズムの解明に寄与することを目的とし検討を行った。

その結果、日本人1型糖尿病患者は日本人対照者に比し抗INS-IGF2自己抗体は有意に低値であった。既報では、スウェーデン人1型糖尿病患者ではスウェーデン人対照者に比し抗INS-IGF2自己抗体が高値を示しており、スウェーデン人1型糖尿病患者と日本人1型糖尿病患者において異なっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人とスウェーデン人では1型糖尿病の発症メカニズムの一部が異なっている可能性を示す大変興味深い結果であり、今後、INS-IGF2に関するさらなる究明が必要と考えられた。今回の測定結果については、小集団に分類する、他の膵島関連自己抗体と抗INS-IGF2自己抗体との関係について調べる等、別の解析を追加することで、より詳細な検討を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to determine INS-IGF2 autoantibodies in Japanese type 1 diabetes patients and controls, and compare with Swedish type 1 diabetes patients to clarify that INS-IGF2 autoimmunity contributes to type 1 diabetes.

As a result, the levels of INS-IGF2 autoantibodies in Japanese type 1 diabetes patients were lower than in Japanese controls, although in Swedish type 1 diabetes patients were higher than in Swedish controls in previous reports.

研究分野：代謝学

キーワード：1型糖尿病 INS-IGF2 膵島関連自己抗体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

インスリンは膵島自己免疫の主要な自己抗原であり、1型糖尿病の発症・進展に大きく関与している。インスリンはA鎖とB鎖から構成されているが、特にインスリンB鎖が1型糖尿病において重要な意味を持つことが示唆されている(J Clin Invest 2001, Genes Immun 2011, Diabetes 2010)。そして、インスリンには前駆体であるプロインスリン(インスリン+C-ペプチド)、プレプロインスリン(プロインスリン+シグナルペプチド)が存在するが、近年報告されたINS-IGF2は200残基のアミノ酸から成る分子で、プレプロインスリンのシグナルペプチドと同じ配列を有する24残基のアミノ酸、インスリンB鎖と同じ配列を有する30残基のアミノ酸、C-ペプチドの一部と同じ配列を有する8残基のアミノ酸と、IGF2遺伝子由来138残基のアミノ酸から構成される(Hum Mol Genet 2006)。INS-IGF2が、このようなアミノ酸配列を有するのは、インスリン遺伝子(*INS*)とインスリン様成長因子2遺伝子(*IGF2*)が第11染色体上で隣接して存在しており、*INS-IGF2* cDNAが*INS*のスプライスバリエーションと*IGF2*の2つのオープンリーディングフレームから構成されるからである。

研究代表者はINS-IGF2に関するスウェーデン人での研究を行い、ヒト膵島で*INS-IGF2*遺伝子の発現を認めること、INS-IGF2分子がヒトの細胞と細胞で発現していること、スウェーデン人1型糖尿病患者群の抗INS-IGF2自己抗体は、健常対照群よりも有意に高値であることを新発見した(J Biol Chem 2013)。これらの発見はINS-IGF2が1型糖尿病の自己免疫に関与し、INS-IGF2に関する研究が1型糖尿病の発症メカニズムの解明に寄与する事を示唆している。しかし、スウェーデン人とは遺伝的背景の異なる日本人の1型糖尿病患者においてINS-IGF2が膵島自己免疫に関与するのかが否かは明らかではなく、日本人1型糖尿病患者と日本人対照者において抗INS-IGF2自己抗体を測定し評価することにより、日本人1型糖尿病におけるINS-IGF2の関与を明らかにすることは、異なった遺伝的背景や人種を超えて共通に存在する1型糖尿病の発症・進展メカニズムの解明につながるものである。

## 2. 研究の目的

日本人1型糖尿病患者における抗INS-IGF2自己抗体を測定し、日本人1型糖尿病患者におけるINS-IGF2の膵島自己免疫への関与を明らかにし、またスウェーデン人と比較する事で、1型糖尿病発症メカニズムの解明に寄与することを目的とし検討を行った。

## 3. 研究の方法

抗INS-IGF2自己抗体の測定で既実績がある、スウェーデン王国ルンド大学Åke Lernmark教授との共同研究で本研究を遂行した。

### 【対象】

日本人1型糖尿病患者に関しては、「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」研究で収集された情報・試料のうち303名の提供を受け対象とした。

日本人対照者に関しては、大阪医科大学健康科学クリニックにおいて文書および口頭による説明の後、同意の得られた359名の情報・試料を対象とした。

### 【抗INS-IGF2自己抗体の測定】

日本で採取・凍結保存した日本人1型糖尿病患者血清及び日本人対照者血清を、ルンド大学に凍結した状態で郵送し、Radioligand binding Assay法(J Immunol Methods 2011, J Biol Chem 2013)を用いて抗INS-IGF2自己抗体を測定、日本人1型糖尿病患者と日本人対照者の抗INS-IGF2

自己抗体を比較検討した。また、急性発症 1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病の各サブタイプに分けての比較検討も行った。

#### 4 . 研究成果

日本人 1 型糖尿病患者は日本人対照者に比し抗 INS-IGF2 自己抗体は有意に低値であった。特に、急性発症 1 型糖尿病患者、および緩徐進行 1 型糖尿病患者では、非標識インスリンを用いて INS-IGF2 分子内に存在するインスリン B 鎖の一部に対する自己抗体の影響を取り除いた時のみ有意に低値であった。これまでの報告では、スウェーデン人 1 型糖尿病患者ではスウェーデン人対照者に比し抗 INS-IGF2 自己抗体が高値を示しており、スウェーデン人 1 型糖尿病患者と日本人 1 型糖尿病患者において結果が異なっていた。なお、今回の測定結果については、小集団に分類する、他の膵島関連自己抗体(抗インスリン自己抗体、抗 GAD 自己抗体、抗 IA-2 自己抗体、抗 ZnT8 自己抗体)と抗 INS-IGF2 自己抗体との関係について調べる等、別の解析を追加することで、より詳細な検討を行う予定である。

日本人とスウェーデン人では 1 型糖尿病の発症メカニズムの一部が異なっている可能性を示す大変興味深い結果であり、今後、INS-IGF2 に関するさらなる究明が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	今川 彰久  (Imagawa Akihisa)	大阪医科大学・医学部・教授  (34401)	
研究協力者	花房 俊昭  (Hanafusa Toshiaki)	堺市立総合医療センター・名誉院長	
研究協力者	Lernmark Ake  (Lernmark Ake)	Lund University・Faculty of Medicine・Senior Professor	