

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16245

研究課題名(和文)日本人の耐糖能および細胞機能と膵組織学的特徴との関連について久山町研究での検討

研究課題名(英文) Association of glucose tolerance status with pancreatic beta cell mass in the Hisayama Study

研究代表者

稲石 淳 (INAISHI, Jun)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教

研究者番号：60724565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：福岡県久山町における剖検例の成績を用いて、生前に75g経口糖負荷試験により評価された耐糖能レベル及び糖代謝指標と細胞量の関連について検討した。生前の耐糖能レベルは正常耐糖能(40名)、境界型(空腹時血糖異常または耐糖能異常、31名)、糖尿病(32名)に分類した。細胞量の指標として評価した細胞面積は正常耐糖能、境界型、糖尿病となるに従って段階的に減少し、糖代謝指標と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年1型、2型糖尿病ではともに膵細胞量が減少していることが報告され、細胞の障害が糖尿病に共通した病態であることが強く示唆されている。しかしながら、日本人における糖代謝関連因子と細胞量との関係は十分に明らかでない。本検討での耐糖能の悪化に伴う細胞量の段階的な減少を示した結果は、2型糖尿病の発症前段階から細胞量を維持する治療戦略の重要性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to explore differences in beta cell mass according to the glucose tolerance status. Autopsy samples who underwent a 75-g oral glucose tolerance test were selected in the Hisayama Study. In the Japanese population, beta cell mass decreased with worsening glucose tolerance from the stage of prediabetes.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年1型、2型糖尿病ではともに膵細胞量が減少していることが報告され、細胞の障害が糖尿病に共通した病態であることが強く示唆されている。過栄養・肥満に伴うインスリン抵抗性が原因で高インスリン血症を伴う病態を特徴とする2型糖尿病と膵細胞の破壊による絶対的なインスリン欠乏を特徴とする1型糖尿病は対照的な病態とされてきた。しかしながら、2型糖尿病でも細胞機能の低下がその病態の本質であり、糖尿病発症の初期から細胞機能はすでに障害されていることが明らかにされた。しかしながら、日本人でのインスリン抵抗性増大下や耐糖能悪化による膵細胞量の変化に関しては十分に明らかになっていない。

2. 研究の目的

福岡県久山町における剖検例の成績を用いて、生前に75g経口糖負荷試験(OGTT)により評価された耐糖能レベル及び糖代謝指標と膵細胞量の関連について検討し、日本人における膵内分泌細胞の生理的・病的变化を明らかにする。

3. 研究の方法

2002年、2007年、2012年のいずれかの久山町健診でOGTT実施後5年以内に死亡した住民のうち、死後36時間以上の剖検例や病理所見で膵癌や膵炎を認めた者を除いた103名を対象とした。生前の耐糖能レベルは正常耐糖能(40名)、境界型(空腹時血糖異常または耐糖能異常、31名)、糖尿病(32名)に分類した(表1)。インスリン分泌能の指標としてInsulinogenic index(I.I)、Disposition index(DI)を、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを用いた。剖検時に得られた膵体尾部の標本より5 μ mの切片を作成、ヘマトキシリン・エオジン染色により組織全体の評価を行った上、インスリン抗体により免疫染色(インスリン・ヘマトキシリン)を行った。画像化するために切片全体をスキャンした後、解析ソフト(Image Pro Plus Premier)を用いて全膵面積当たりの細胞面積(BCA%)を測定した。グルカゴン染色を用いて、インスリンと同様の手法で細胞面積(ACA%)を測定した。ラ島の密度、大きさ、細胞新生のマーカーであるインスリン陽性膵管細胞の頻度を測定し、これらの形態学的な特徴についても評価した。密度は約100個ラ島当たりの膵臓面積を測定し、個体密度(個/mm²)として評価した。

	正常耐糖能	境界型	糖尿病	P for trend
N (男性)	40 (24)	31 (25)	32(19)	
男性(%)	60	80.6	59.3	0.94
死亡時年齢 (歳)	80 \pm 10	78 \pm 7	76 \pm 10	0.11
BMI (kg/m ²)	20.4 \pm 2.3	22.1 \pm 3.6*	23.6 \pm 3.1*	<0.001
空腹時血糖値 (mmol/L)	5.3 \pm 0.4	5.7 \pm 0.5	7.0 \pm 1.7*	<0.001
OGTT2時間後血糖値 (mmol/L)	6.0 \pm 1.2	8.8 \pm 1.4*	14.8 \pm 3.8*	<0.001
HbA1c (%)	5.2 \pm 0.5	5.4 \pm 0.5	6.2 \pm 1.0*	<0.001

表1: OGTTによる耐糖能別の患者背景 * P<0.05 vs.正常耐糖能

4. 研究成果

(1) 耐糖能による膵組織学的特徴の変化

BCA平均値は正常耐糖能群1.85 \pm 0.72%、境界型群1.59 \pm 0.65%、糖尿病群1.17 \pm 0.36%と、耐糖能レベルの悪化に伴い有意に低下した(傾向性P<0.001)。この関係性は、年齢、性別、BMIを含む生活習慣因子を調整しても同様であった。ACA平均値では、正常耐糖能群0.37 \pm 0.35%、境界型群0.30 \pm 0.24%、糖尿病群0.36 \pm 0.32%とこのような関係は認めなかった(傾向性P=0.80)。ACA/BCA比では、正常耐糖能群0.18 \pm 0.11、境界型群0.19 \pm 0.11%、糖尿病群0.29 \pm 0.20と耐糖能のレベルの悪化に伴い増加を認めた(傾向性P=0.003)。ラ島の密度・大きさ、細胞新生のマーカーであるインスリン陽性膵管細胞の頻度に関しては耐糖能による有意な変化を認めなかった。

(2) 糖代謝指標と膵組織学的特徴の関係

空腹時血糖(FPG、R=-0.26)、糖負荷後2時間血糖(2hPG、R=-0.46)はBCAとの間に有意な負の関連を示し(P<0.01)、ACAとは明らかな関連を認めなかった。HbA1cはBCAとは有意な負の関連(R=-0.30、P<0.01)、ACAとは有意な正の関連(R=0.32、P<0.01)を示した。次に、インスリン分泌能および抵抗性とBCAおよびACAとの関係を検討した。その結果、DIとBCAとの間に有意な正の相関(R=0.38、P<0.01)を認めたが、その他の指標とBCA、ACAとの間に明らかな関連は認めなかった。ACA/BCA比についてみると、FPG(R=0.22)、2hPG(R=0.25)、HbA1c(R=0.45)とは有意な正の関連、I.I(R=-0.39)、DI(R=-0.30)とは有意な負の相関を認めたが(all P<0.05)、HOMA-IRとは明らかな関連を認めなかった。

(3) 結論および今後の展望

細胞量は正常耐糖能、境界型、糖尿病となるに従って段階的に減少し、糖代謝指標と関連していた。この結果は、2型糖尿病の発症前段階から細胞量を維持する治療戦略の重要性を示唆する。また細胞量は耐糖能レベルによる変化を認めなかったが、血糖管理不良例で多い可能性があることを示唆した。

本検討では耐糖能の悪化に伴い細胞量が減少傾向となることを示したが、その機序に関しては明らかにできていない。2型糖尿病患者では細胞アポトーシスが増加していることが報告され、基礎研究において、高血糖下で一部の細胞は脱分化し、細胞へ再分化していることが報告されている。これらの背景から細胞量の減少は細胞のアポトーシスや細胞の細胞への再分化といった機序が想定されているが、不明な点も多い。今後は細胞のターンオーバーを定量化するため、各症例に対しインスリンとの二重染色を行い、細胞の複製 (Ki67)、アポトーシス (ss-DNA, cleaved PARP) を計測することで、細胞ターンオーバーの生理的、病的な変化を明らかにする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inaishi Jun, Saisho Yoshifumi, Hirakawa Yoichiro, Yoshida Daigo, Hata Jun, Mukai Naoko, Watanabe Yuusuke, Oda Yoshinao, Itoh Hiroshi, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of glucose tolerance status with pancreatic and cell mass in community based autopsy samples of Japanese individuals: The Hisayama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	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） 10.1111/jdi.13232	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 稲石 淳
2. 発表標題 日本人での耐糖能と 細胞機能および膵組織学的特徴との関連についての検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲石 淳
2. 発表標題 Glucose tolerance status and beta and alpha cell mass in community-based autopsy samples of Japanese: the Hisayama study
3. 学会等名 第55回欧州糖尿病学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲石 淳
2. 発表標題 久山町剖検例における糖代謝関連因子と 細胞量との関連
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

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----