

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09010

研究課題名(和文) Ketosis-prone diabetesにおける細胞性免疫異常

研究課題名(英文) Abnormality of cellular immunity of Ketosis-prone diabetes

研究代表者

島田 朗 (Shimada, Akira)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60206167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肥満があるにも関わらず、特別な誘因なくケトosisになる”ketosis-prone diabetes(以下、KPD)”は、糖尿病ケトアシドーシスの20%を占める極めて重要な病態である。

われわれは、KPDが1型糖尿病と同様、インスリン分泌低下が経年的に進行性であり、膵島関連抗原特異的細胞性免疫異常、膵外分泌酵素異常を認めることを見出した。一方、HLA型は1型糖尿病の疾患感受性ではなく、外分泌組織に炎症を起こす自己免疫疾患に感受性であるDRB1*08:03が多いことを見出した。

本研究の結果は、不均一な糖尿病の病態を細胞性免疫能にて整理し、新たな疾患概念の確立に寄与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

KPD(ketosis-prone diabetes)と通常のケトosisを伴わない2型糖尿病の病態が異なり、1型糖尿病との異同が明確になることで、治療介入が変わり、患者の予後を大きく左右する可能性がある。したがって、本研究は、KPDを1型糖尿病のいわば「亜型」としてとらえようとする視点から非常に独創的であり、学術的に高く、また、適切な対応をしないと致命的になる糖尿病ケトアシドーシスを繰り返し起こすリスクの高いKPDの病態を解明することで糖尿病診療に寄与することは、社会的にも大きな意味を持つと考える。

研究成果の概要(英文)：Ketosis-prone diabetes (KPD) is characterized by the sudden onset of diabetic ketoacidosis (DKA) without precipitating factors, negative anti-islet autoantibodies and preservation of β -cell function after recovery from DKA. Although this phenotype often appears with DKA just like acute-onset type 1 diabetes (AT1D), the involvement of anti-pancreas immune responses remains unknown. We sought to clarify the immunological role of pancreatic antigens in KPD. Overall, one third of KPD participants showed positive insulin-peptide-specific reactivity in peripheral blood; the positivity rate in KPD was similar to that in AT1D. Moreover, frequency of HLA DRB1*08:03 was higher in KPD as compared to controls and the HLA type was correlated with higher exocrine enzyme levels. These findings suggest the involvement of insulin-peptide-specific immunoreactivity in the pathophysiology of KPD. Moreover, there may exist anti-exocrine tissue antigen reactivity in KPD with HLA DRB1*08:03.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：糖尿病 細胞性免疫 外分泌酵素 HLA インスリン

1. 研究開始当初の背景

現在、全世界において、約 6 秒に一人の速さで糖尿病患者が命を落とすとされ、2006 年には、国連において糖尿病制圧の必要性が決議されるなど、糖尿病が全世界的な問題となっていることは言うまでもない、わが国においても、国民の約 7 人に一人が糖尿病とされており、患者一人一人の生命予後を改善するため、その予防、治療介入をいかに適切に行うかが議論されている。そのため、糖尿病の病態の不均一性を理解し、個々の病態を正確に把握することが不可欠である。

2 型糖尿病の治療の基本が、食事療法、運動療法であることに疑いはないが、両療法施行の上、薬物療法を加えても、血糖コントロールに難渋する例は多々存在する。その中には、表現型が 2 型糖尿病でありながらも、インスリンが不可欠になる例があるが、1 型糖尿病関連の自己抗体が陰性であることから 2 型糖尿病として扱われていることが多い。

特に、肥満があるにも関わらず、特別な誘因なく、ケトosisになる " ketosis-prone diabetes (以下、KPD) " という概念は、米国糖尿病学会でも " atypical diabetes " とされ、いわゆる分類不能例に該当する。KPD の 50% は、誘因なく糖尿病ケトアシドーシスを起こし、糖尿病ケトアシドーシスの 20% は、KPD により起こるとされており、極めて重要な病態である。

KPD の特徴は、肥満があり、男性に多く、急激な体重減少とケトosisをきたし、内因性インスリン分泌の低下から一時的にインスリン注射による代謝失調に対する加療が必要となるが、糖毒性が解除されると低下していた内因性インスリン分泌が回復し、短期的にはインスリン注射による加療から速やかに離脱することである。しかしながら、われわれが長期間にわたり経過を観察し得た KPD 例は、ケトosisを繰り返し、そのたびに、回復した際の内因性インスリン分泌能が進行性に低下し、インスリン注射の継続が不可欠な状態になった (Satomura A et al, J Diabetes Investig 11: 499-501, 2020)。

2. 研究の目的

上述のように、KPD におけるインスリン分泌低下が経年的に進行性であることを考慮すると 1 型糖尿病に類似の病態を有するのではないかという仮説を立てた。

そこで、今回、KPD に 1 型糖尿病において認められる細胞性免疫異常があるのかどうか、また HLA を含めた遺伝背景はどうかについて多数例で検討し、その病態解明を図ることを目的とした。

抗原特異的 T 細胞機能の評価は、世界的にも十分確立していないが、われわれは、ヒトにおける細胞性免疫能の評価法を長い年月をかけて確立してきた (Itoh A et al, GAD-reactive T cells were mainly detected in autoimmune-

related type 1 diabetic patients with HLA DR9. Ann N Y Acad Sci.2004, 1037:33-40) 。

また、当大学は、全国的にも糖尿病患者が多数集まっており (全国で「2 型糖尿病」病名では昨年度は第一位) これらのアドバンテージは、われわれの独自性と考えている。

本研究は、不均一な糖尿病の病態を細胞性免疫能にて整理し、新たなサブタイプの抽出、さらには、新たな疾患概念の確立に寄与する可能性があり、特に、KPD(ketosis-prone diabetes)と通常のケトosisを伴わない 2 型糖尿病の病態が異なり、1 型糖尿病との異同が明確になることで、治療介入が変わり、患者の予後を大きく左右する可能性があると考えた。

したがって、本研究は、KPD を 1 型糖尿病のいわば「亜型」としてとらえようとする視点から非常に独創的であり、学術的に高く、また、適切な対応をしないと致命的になる糖尿病ケトアシ

ドーシスを繰り返し起こすリスクの高い KPD の病態を解明することは、社会的にも大きな意味を持つと考え、計画した。

3. 研究の方法

以下の方法により、KPD において、1 型糖尿病に特徴的な細胞性免疫異常、HLA 型を含む遺伝背景を認めるのかどうか、その異同を検討した。

選定基準

：同意取得時 20 歳以上 80 歳未満の糖尿病患者で、インスリン治療を要する患者。

依頼方法

：IRB の承認を得た同意説明文書を用いて説明を行い、同意書により同意を得る（承認番号 埼玉医科大学病院 IRB 15123.05）。

検討内容：

1. 細胞性免疫能（及川）

インスリンペプチド、GAD 特異的 T 細胞反応性の変化(ELISPOT 法 (IFN-gamma、IL-10))

MHC テトラマーを用いた末梢血中における抗原特異的の反応を示す細胞数：HLA-DR9 に拘束された GAD ペプチドを使用 (Dr. James E, Benaroya Research Institute より供与)

細胞表面マーカー：CD4、CD8、T-helper 1 ケモカイン受容体(CXCR3)陽性 CD4 細胞、免疫制御性 T 細胞(CD25 陽性 CD4 細胞、Foxp3 陽性 CD4 細胞)、CXCR3 陽性 CD25 陽性 CD4 細胞 (CXCR3 陽性 Foxp3 陽性 CD4 細胞 =Hybrid Treg(後述))、エフェクターCD4 細胞(CD25 陰性 CD4 細胞)

血清ケモカイン、サイトカイン濃度 (CXCL10(=IP-10)、IFN-gamma、IL-10)

2. 1 型糖尿病関連自己抗体 (島田)：GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT8 抗体、インスリン自己抗体

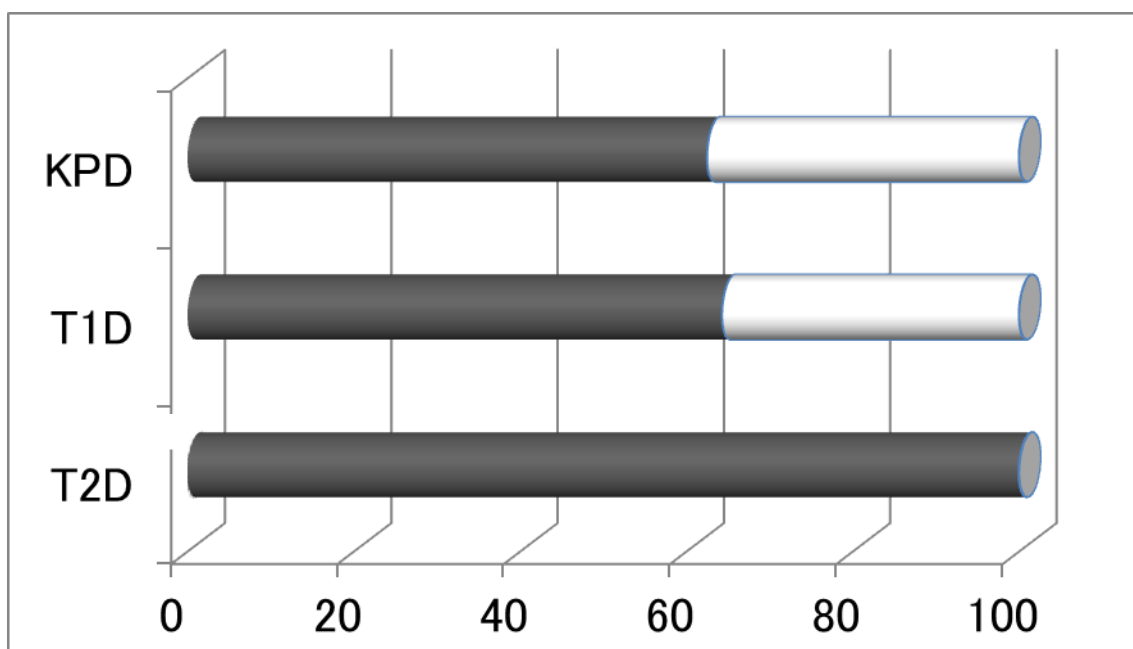
3. 遺伝背景(HLA 型、A,B,C, DRB1, DQB1) (島田)：KPD (ketosis-prone diabetes)、通常のケトosisを伴わない 2 型糖尿病、1 型糖尿病における差異について検討

4. 糖代謝関連：血糖、C-ペプチド、グルカゴン

5. 膵外分泌酵素関連：アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ

4. 研究成果

1 型糖尿病において認められるインスリンペプチド反応性 T 細胞を KPD においても検出し、膵島関連抗原特異的細胞性免疫異常が存在することを見出した (図)。



図：KPD(n=21)においては、1型糖尿病(T1D, n=55)と同じレベルでインスリンペプチド反応性T細胞をELISPOTにて検出した(陽性は図の白、陰性は図の黒の部分)。通常の2型糖尿病(T2D, n=35)との有意差を認めた($p < 0.05$)。横軸の単位は %。

さらに、膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼのいずれか)についても、KPDでは23.8%が高値であり、1型糖尿病における23.2%とほぼ同レベルであった(通常の2型糖尿病では5.9%)。一方、KPDのHLA型については、日本人1型糖尿病の疾患感受性であるDRB1*04:05、DRB1*09:01のアリル頻度は健常人と差がなかった一方で、DRB1*08:03が有意に多いことを見出した(KPD 16.7% vs. 健常人 8.3%、 $p < 0.05$)。

HLA DRB1*08:03との関連が報告されている他の自己免疫疾患としては、シェーグレン症候群や原発性胆汁性肝硬変があるが、これらの疾患は、いずれも外分泌組織、あるいは、duct(導管)に炎症をきたす疾患であり、KPDにおいても、膵外分泌組織、あるいは、膵管に対する自己免疫応答が存在する可能性が示唆された。そこで、DRB1*08:03の有無による膵外分泌酵素異常の割合を比較したところ、DRB1*08:03を有する場合は、62.5%が異常値を示したが、有さない場合は6.3%のみであった。

以上のように、本研究では、KPDにおいて、1型糖尿病と同様、膵島関連抗原特異的細胞性免疫異常が存在すること、また、膵外分泌酵素異常を認めることを見出した。

さらに、HLA型では、他の外分泌組織(あるいはduct)に炎症をきたす自己免疫疾患の感受性HLA型であるDRB1*08:03がKPDにおいて有意に多いことを明らかにし、膵外分泌組織に対する自己免疫異常が存在する可能性を示唆した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Satomura Atsushi, Oikawa Yoichi, Haisa Akifumi, Suzuki Seiya, Nakanishi Shunpei, Katsuki Takeshi, Shimada Akira	4. 巻 107
2. 論文標題 Clinical Significance of Insulin Peptide specific Interferon- related Immune Responses in Ketosis-prone Type 2 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 e2124 ~ e2132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab912	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 Oikawa Yoichi, Hashimoto Koshi, Hara Kazuo, Morimoto Jiro, Namai Kazuyuki, Tanaka Akihiko, Tanaka Satoshi, Shimada Akira	4. 巻 13
2. 論文標題 Current clinical state of type 1 diabetes in Saitama prefecture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 436 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00557-8	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 Horii Takeshi, Oikawa Yoichi, Atsuda Koichiro, Shimada Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 On label use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors might increase the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1586 ~ 1593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13506	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 Daisuke, Imagawa Akihisa, Yasuda Kazuki, Abiru Norio, Awata Takuya, Fukui Tomoyasu, Ikegami Hiroshi, Kawasaki Eiji, Katsuki Takeshi, Kobayashi Tetsuro, Kozawa Junji, Nagasawa Kan, Ohtsu Hiroshi, Oikawa Yoichi, Osawa Haruhiko, Shimada Akira et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Japanese Type 1 Diabetes Database Study (TIDE-J): rationale and study design	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	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 Abiru Norio, Shimada Akira, Nishimura Rimei, Matsuhisa Munehide, Ozaki Asuka, Ikegami Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Glycemic control status, diabetes management patterns, and clinical characteristics of adults with type 1 diabetes in Japan: Study of Adults' Glycemia in T1DM subanalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 460 ~ 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00504-7	査読の有無 無
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 Satomura A, Oikawa Y, Haisa A, Inoue I, Noda M, Shimada A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Bodyweight threshold for sudden onset of ketosis might exist in ketosis-prone type 2 diabetes patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 499 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Oikawa Y, Shimada A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Possible involvement of autoimmunity in fulminant type 1 diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 329 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00460-8	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 Satomura Atsushi, Oikawa Yoichi, Haisa Akifumi, Inoue Ikuo, Noda Mitsuhiko, Shimada Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 Bodyweight threshold for sudden onset of ketosis might exist in ketosis prone type2 diabetes patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 499 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13120	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 Oikawa Yoichi, Sakamoto Kumiko, Satomura Atsushi, Haisa Akifumi, Katsuki Takeshi, Hattori Yutaka, Inoue Ikuo, Noda Mitsuhiro, Shimada Akira	4. 巻 208
2. 論文標題 Significance of peripheral mononuclear cells producing interferon- β in response to insulin B:9?23-related peptides in subtypes of type 1 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108260 ~ 108260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2019.108260	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18件(うち招待講演 5件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 及川 洋一, 島田 朗
2. 発表標題 1型糖尿病における細胞性免疫指標の臨床的意義【シンポジウム】1型糖尿病と免疫のトピックス
3. 学会等名 第56回 糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 晴彦, 高木 荘太郎, 里村 敦, 一色 政志, 井上 郁夫, 島田 朗
2. 発表標題 クエチアピンフマル酸塩の増量が血糖増悪に関与したと考えられた一例
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田 英生, 里村 敦, 高木 荘太郎, 及川 洋一, 島田 朗
2. 発表標題 正常耐糖能に復したことを確認したKetosis prone Type 2 diabetesの一例
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶尾 裕, 中條 大輔, 今川 彰久, 安田 和基, 霜田 雅之, 小谷 紀子, 阿比留 教生, 粟田 卓也, 池上 博司, 及川 洋一, 大澤 春彦, 香月 健志, 川崎 英二, 小澤 純二, 島田 朗, 高橋 和真, 土屋 恭一郎, 長澤 幹, 福井 智康, 安田 尚史, 春日 雅人, 小林 哲郎, 花房 俊昭
2. 発表標題 1型糖尿病の病態研究フロンタライン 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)
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 鈴木 誠也, 里村 敦, 中西 俊平, 羽井佐 彬文, 及川 洋一, 井上 郁夫, 島田 朗
2. 発表標題 Ketosis prone Type 2 diabetesにおける膵外分泌酵素の検討
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 及川 洋一, 田中 彰彦, 田中 聡, 生井 一之, 橋本 貢士, 原 一雄, 森本 二郎, 島田 朗
2. 発表標題 埼玉県内の糖尿病専門医療施設における1型糖尿病の実態調査 (第一報)
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 里村 敦, 及川 洋一, 中西 俊平, 鈴木 誠也, 羽井佐 彬文, 井上 郁夫, 島田 朗
2. 発表標題 Ketosis prone Type 2 diabetesにおけるインスリンペプチド反応性T細胞とHLAとの関係についての検討
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 及川 洋一, 島田 朗
2. 発表標題 1型糖尿病におけるインスリン分子特異的細胞性免疫応答の臨床的意義 (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 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶尾 裕, 中條 大輔, 今川 彰久, 安田 和基, 霜田 雅之, 小谷 紀子, 阿比留 教生, 粟田 卓也, 池上 博司, 及川 洋一, 大澤 春彦, 香月 健志, 川崎 英二, 小澤 純二, 島田 朗, 高橋 和真, 土屋 恭一郎, 長澤 幹, 福井 智康, 安田 尚史, 春日 雅人, 小林 哲郎, 花房 俊昭
2. 発表標題 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) (第9報)
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 Satomura A, Suzuki S, Haisa A, Oikawa Y, Shimada A.
2. 発表標題 Insulin peptide reactive T cells may reflect disease activity in ketosis-prone Type 2 diabetes.
3. 学会等名 American Diabetes Association Virtual 80th Scientific Sessions, (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimada A, Satomura A, Haisa A, Oikawa Y.
2. 発表標題 Higher frequency of HLA DRB1*08:03 and DRB1*04:01 were observed in A-beta+ ketosis-prone type 2 diabetes in Japanese subjects.
3. 学会等名 American Diabetes Association Virtual 80th Scientific Sessions, (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 里村 敦, 鈴木 誠也, 羽井佐 彬文, 及川 洋一, 井上 郁夫, 島田 朗
2. 発表標題 ketosis prone Type 2 diabetesにおけるインスリンペプチド特異的T細胞反応の意義.
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 朗
2. 発表標題 1型糖尿病の成因 update.
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimada A, Satomura A, Haisa A, Oikawa Y
2. 発表標題 Significance of anti-insulin immune responses in autoimmune diabetes with HLA DR9
3. 学会等名 79th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 里村 敦, 羽井佐 彬文, 及川 洋一, 井上 郁夫, 島田 朗
2. 発表標題 インスリンペプチド特異的T細胞反応陽性のketosis prone Type 2 diabetes患者における患者背景の検討
3. 学会等名 第19回日本先進糖尿病治療研究会・第17回1型糖尿病研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田 朗
2. 発表標題 1型糖尿病～最近の話題と今後の展望～
3. 学会等名 第24回日本糖尿病教育・看護学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 里村 敦, 羽井佐 彬文, 及川 洋一, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 Ketosis prone Type 2 diabetesにおける体重・内因性インスリン分泌能の長期経過の検討
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 及川 洋一, 里村 敦, 羽井佐 彬文, 坂元 久美子, 島田 朗
2. 発表標題 The Immunological Significance of Insulin Peptide in Type 1 Diabetes
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

埼玉医科大学 内分泌糖尿病内科 研究実績
<https://saitama-endodiab.jp/research1>

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	及川 洋一 (Oikawa Yoichi) (30296561)	埼玉医科大学・医学部・准教授 (32409)	

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