

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16419

研究課題名（和文）1型糖尿病と2型糖尿病に共通する膵細胞脆弱性の規定因子の解明

研究課題名（英文）Determinants of pancreatic beta cell vulnerability common to type 1 and type 2 diabetes mellitus.

研究代表者

武友 保憲 (Taketomo, Yasunori)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：20580591

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：急性発症1型糖尿病102例の残存インスリン分泌能の規定因子を、重回帰分析にて検討した結果、臨床因子では罹病期間、遺伝因子ではclass II HLA遺伝子型DRB1\*04:05-DQB1\*04:01/DRB1\*09:01-DQB1\*03:03(DR4/DR9)保有がそれぞれ独立した規定因子として抽出され、DR4/DR9遺伝子型の保有者では早期にインスリン分泌能が低下することを示唆する結果であった。また、欧米での1型・2型糖尿病共通の疾患感受性遺伝子として関連が報告されているGLIS3遺伝子多型について本邦における1型糖尿病と2型糖尿病との関連解析をおこなったが、いずれも有意な関連は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1型糖尿病と2型糖尿病はいずれも膵細胞不全による内因性インスリン分泌能低下に基づく病態であることは共通している。膵細胞不全と最も関連する遺伝因子としてHLA遺伝子、その他の関連遺伝子としてnon HLA遺伝子も多数報告されている。本邦と海外で膵細胞不全と異なる関連を示すものも存在し、人種別に検討する必要があるものの、1型糖尿病と2型糖尿病に共通する膵細胞不全を規定する遺伝因子を解明することは、膵細胞破壊の分子メカニズムを解明し、新たな治療法の開発や病態の進展防止・予知法の開発に資する可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：Multiple regression analysis was performed to examine the determinants of residual insulin secretory capacity in 102 patients with acute onset type 1 diabetes. The duration of disease as a clinical factor and possession of class II HLA genotype, DRB1\*04:05-DQB1\*04:01/DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 (DR4/DR9), as a genetic factor were extracted as independent determinants. The results suggest an early decline in insulin secretion capacity in DR4/DR9 genotype carriers in acute-onset type 1 diabetes. GLIS3 gene polymorphism, which has been reported to be associated with type 1 and type 2 diabetes in Caucasians, was analyzed in relation to type 1 and type 2 diabetes in Japanese population, but no significant association was observed.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：1型糖尿病 2型糖尿病 インスリン分泌 HLA

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自己免疫機序を主体とする 1 型糖尿病と肥満やインスリン抵抗性を主体とする 2 型糖尿病は、共に遺伝因子と環境因子の相互作用により発症する。発症機序はそれぞれ異なるものの、膵細胞不全という病態は共通しており、膵細胞の脆弱性に関わる膵細胞機能障害に共通の遺伝因子が関与する可能性がある。日本人は、欧米と比較して膵細胞機能が脆弱な人種であり、膵細胞機能を保護することは糖尿病の発症ないしは病態の進行を防ぐ手段となる。そこで、両病型に共通する新たな膵細胞不全に関与する分子メカニズムを解明することが重要であると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、1 型糖尿病、2 型糖尿病の膵細胞機能障害に共通の遺伝因子が関与するという仮説を元にして、両病型に共通する“細胞不全”を規定する遺伝因子を同定しその分子メカニズムを解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

対象は近畿大学病院通院中の 1 型糖尿病患者（急性発症：102 例、緩徐進行：69 例）、2 型糖尿病患者、健常対照者とした。

各種臨床指標をデータベースとして作成し、経時的に評価。末梢血から得られた白血球から DNA を抽出し、PCR-RFLP 法、PCR-SBT/SSO 法、TaqMan PCR 法を用いて 1 型糖尿病、2 型糖尿病、健常対象者の疾患感受性遺伝子のタイピングを行った。

臨床指標は、性別、年齢、罹病期間、身長、体重、BMI、家族歴、発症年齢、1 日インスリン使用量、インスリン治療内容（MDI または CSII）、合併症の有無（細小血管障害：網膜症、腎症、神経障害、大血管障害）、他の自己免疫疾患の合併の有無それぞれを調査した。

血液・尿検査は、膵島関連自己抗体として GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT8 抗体、インスリン自己抗体、膵島細胞抗体、インスリン分泌能評価として空腹時血清 C ペプチド、グルカゴン負荷試験、蓄尿 C ペプチド測定、血糖の安定性評価として持続血糖モニタリングシステム、フラッシュグルコースモニタリング、甲状腺自己抗体としてサイログロブリン抗体、TPO 抗体、TSH 受容体抗体それぞれを測定した。

遺伝子解析では、HLA クラス (*DRB1*、*DQB1*)、*GLIS3* rs7020673 それぞれをタイピングした。

### 4. 研究成果

#### (1) 急性発症 1 型糖尿病における残存インスリン分泌能を規定する因子の解明

急性発症 1 型糖尿病 102 例の残存インスリン分泌能の規定因子を、目的変数を空腹時血清 C ペプチド値とし、重回帰分析にて検討した結果、臨床因子に限定した解析では罹病期間 ( $r=0.3971$ 、 $=-0.025$ 、 $p<0.001$ )、遺伝因子に限定した解析では class HLA 遺伝子型 *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01/DRB1\*09:01-DQB1\*03:03*(DR4/DR9) 保有 ( $r=0.2866$ 、 $=-0.3048$ 、 $p=0.0121$ ) がそれぞれ独立した規定因子として抽出され、罹病期間が長期間であること、DR4/DR9 遺伝子型の保有者では早期にインスリン分泌能が低下することを示唆する結果であった。(表 1) さらに臨床因子と遺伝因子の両者を説明因子に加えて解析したところ、同様に罹病期間と class HLA 遺伝子型 *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01/DRB1\*09:01-DQB1\*03:03*(DR4/DR9) 保有がいずれの群 (Model 1 ~ 4) でも独立した規定因子として抽出された。(表 2)

表1. 急性発症1型糖尿病における残存インスリン分泌能の規定因子に関する重回帰分析①

説明変数	臨床因子		遺伝因子	
	$\beta$	P value	$\beta$	P value
	r = 0.3971		r = 0.2866	
罹病期間(年)	-0.025	< 0.001	n.e.	—
発症年齢(年)	-0.0031	NS	n.e.	—
BMI	-0.0018	NS	n.e.	—
AITD合併	0.0326	NS	n.e.	—
抗GAD抗体	0.1348	NS	n.e.	—
抗IA-2抗体	0.0471	NS	n.e.	—
膵島関連自己抗体複数陽性	-0.0583	NS	n.e.	—
インスリン療法(インスリン頻回注射またはCSII)	-0.1869	0.09	n.e.	—
DR4 / DR4	n.e.	—	-0.0038	NS
DR9 / DR9	n.e.	—	-0.1604	NS
DR4 / DR8	n.e.	—	-0.2071	NS
DR4 / DR9	n.e.	—	-0.3048	0.0121
A24 / A24 or A24 / X	n.e.	—	-0.0404	NS
DR2 / DR2 or DR2 / X	n.e.	—	0.1404	NS

n.e.: not employed, NS: not significant (n = 102)

表2 急性発症1型糖尿病における残存インスリン分泌能の規定因子に関する重回帰分析②

説明変数	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	$\beta$	P value						
	r = 0.5086		r = 0.4989		r = 0.5048		r = 0.4951	
罹病期間(年)	-0.029	< 0.001	-0.0288	< 0.001	-0.0274	< 0.001	-0.0277	< 0.001
発症年齢(年)	-0.0019	NS	-0.0029	NS	-0.0023	NS	-0.0029	NS
BMI	0.0021	NS	0.0017	NS	0.0016	NS	0.0012	NS
AITD合併	0.111	NS	0.1011	NS	0.1061	NS	0.1002	NS
膵島関連自己抗体複数陽性	-0.1361	NS	-0.1309	NS	-0.1044	NS	-0.105	NS
インスリン療法(インスリン頻回注射またはCSII)	-0.1288	NS	-0.1553	NS	-0.1266	NS	-0.1458	NS
DR4 / DR4	-0.1759	NS	-0.1321	NS	n.e.	—	n.e.	—
DR9 / DR9	-0.1913	NS	n.e.	—	-0.1611	NS	n.e.	—
DR4 / DR8	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	0.0295	NS
DR4 / DR9	-0.3812	0.0011	-0.3497	0.0021	-0.3657	0.0015	-0.3362	0.0029
A24 / A24 or A24 / X	-0.0510	NS	-0.0457	NS	-0.0484	NS	-0.0442	NS
DR2 / DR2 or DR2 / X	n.e.	—	0.1354	NS	0.1176	NS	0.1401	NS

n.e.: not employed, NS: not significant (n = 102)

## (2) 緩徐進行1型糖尿病における残存インスリン分泌能を規定する因子の解明

緩徐進行1型糖尿病69例でも同様の解析を行ったところ、臨床因子では罹病期間( $r=0.3902$ 、 $=-0.0187$ 、 $p=0.0168$ )が独立した規定因子として抽出され、罹病期間が長期間であることが早期にインスリン分泌能が低下することを示唆する結果であった。(表3)さらに臨床因子と遺伝因子の両者を説明因子に加えて解析したところ、いずれの群(Model1~5)でも罹病期間、膵頭関連自己抗体複数陽性が独立した規定因子として抽出され、罹病期間が長いこと、膵頭関連自己抗体複数陽性であることが早期にインスリン分泌能が低下することを示唆する結果であった。(表4)

表3. 緩徐進行1型糖尿病における残存インスリン分泌能の規定因子に関する重回帰分析①

説明変数	臨床因子		遺伝因子	
	$\beta$	P value	$\beta$	P value
	r = 0.3902		r = 0.2369	
罹病期間(年)	-0.0187	0.0168	n.e.	—
発症年齢(年)	-0.0069	NS	n.e.	—
BMI	0.0133	NS	n.e.	—
AITD合併	-0.0966	NS	n.e.	—
抗GAD抗体	0.3594	NS	n.e.	—
抗IA-2抗体	-0.0577	NS	n.e.	—
膵島関連自己抗体複数陽性	-0.4472	NS	n.e.	—
DR4 / DR4	n.e.	—	-0.3323	NS
DR9 / DR9	n.e.	—	-0.3954	NS
DR4 / DR8	n.e.	—	-0.2327	NS
DR4 / DR9	n.e.	—	-0.3932	0.0895
A24 / A24 or A24 / X	n.e.	—	0.0521	NS
DR2 / DR2 or DR2 / X	n.e.	—	-0.0095	NS

n.e.: not employed, NS: not significant (n = 69)

表4 緩徐進行1型糖尿病における残存インスリン分泌能の規定因子に関する重回帰分析②

説明変数	Model 1 r = 0.4181		Model 2 r = 0.4117		Model 3 r = 0.4123		Model 4 r = 0.4118		Model 5 r = 0.4171	
	$\beta$	P value								
罹病期間(年)	-0.0148	0.0373	-0.0143	0.0436	-0.0143	0.0429	-0.014	0.046	-0.0172	0.0229
発症年齢(年)	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	-0.0047	NS
BMI	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	0.0190	NS
AITD合併	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	-0.0671	NS
膵島関連自己抗体複数陽性	-0.4332	0.0211	-0.4462	0.0176	-0.4603	0.0162	-0.47	0.0137	-0.4643	0.0166
DR4 / DR4	-0.3201	NS	-0.3046	NS	-0.3080	NS	-0.3142	NS	n.e.	—
DR9 / DR9	-0.3406	NS	-0.3223	NS	-0.2991	NS	n.e.	—	n.e.	—
DR4 / DR8	-0.2351	NS	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—	n.e.	—
DR4 / DR9	-0.4120	0.0531	-0.384	0.0675	-0.3675	0.0859	-0.361	0.0915	-0.3388	0.1074
A24 / A24 or A24 / X	n.e.	—	0.0675	NS	n.e.	—	0.066	NS	n.e.	—
DR2 / DR2 or DR2 / X	n.e.	—	n.e.	—	-0.1271	NS	-0.1341	NS	n.e.	—

n.e.: not employed, NS: not significant (n = 69)

## (3) 1型・2型糖尿病共通の疾患感受性遺伝子の関連解析

欧米での1型・2型糖尿病共通の疾患感受性遺伝子として関連が報告されている *GLIS3*

rs7020673 について関連解析をおこなったが、1型糖尿病 (Gアリル頻度: 患者 51.3% vs. 健常対照者 49.5%,  $p=0.55$ )、2型糖尿病 (患者 44.4% vs. 健常対照者 49.5%,  $p=0.09$ ) とともに有意差に至らず、本邦において *GLIS3* 遺伝子が両病型共通の疾患感受性遺伝子と言える結果は得られなかった。現在他の候補遺伝子として *CSAD*、*ITGB7*、*BTNL2* について関連解析をおこなっている。

1型糖尿病と2型糖尿病はいずれも膵細胞不全による内因性インスリン分泌能低下に基づく病態であることは共通している。1型糖尿病と2型糖尿病に共通する膵細胞破壊の分子メカニズムを解明することは、新たな治療法の開発や病態の進展防止・予知法の開発に繋がる可能性を秘めており、今後も引き続き研究を遂行していく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Taketomo Y, Niwano, Okuda Y, Yasutake S, Minohara T, Tsuda N, Hama Y, Ikegami H	4. 巻 62
2. 論文標題 Glycemic Excursion and Insulin Action Revealed in a Rare Case of Type 1 Diabetes Complicated with Short Bowel Syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1023-1029
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.0287-22	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 Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, yoshida S, Ikegami H	4. 巻 14
2. 論文標題 Metabolic signatures of $\beta$ -cell destruction in type 1 diabetes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes investigation	6. 最初と最後の頁 48-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13926.	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 Niwano F, Babaya N, Hiromine Y, Matsumoto I, Kamei K, Taketomo Y, Takeyama Y, Noso S, Ikegami H	4. 巻 107
2. 論文標題 Three-Year Observation of Glucose Metabolism After Pancreaticoduodenectomy: A Single-Center Prospective Study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 3362-3369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgac529	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 Ikegami H, Hiromine Y, Noso S	4. 巻 22
2. 論文標題 Insulin-dependent diabetes mellitus in older adults: Current status and future prospects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Geriatrics Gerontology	6. 最初と最後の頁 549-553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14414.	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 Imamura S, Niwano F, Babaya N, Matsumoto I, Kamei K, Yoshida Y, Taketomo Y, Yoshida S, Takeyama Y, Noso S, Maeda N, Ikegami H	4. 巻 109
2. 論文標題 High incidence of diabetes mellitus after distal pancreatectomy and its predictors: A long-term follow-up study.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of clinical endocrinology and metabolism	6. 最初と最後の頁 619-630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgad634.	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、庭野史丸、吉田左和、池上博司
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺機能障害の臨床的・遺伝的特徴
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田左和、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、武友保憲、庭野史丸、津田直信、今村修三、五十嵐祐子、池上博司
2. 発表標題 後期高齢者でありながら持続皮下インスリン注入療法を継続している内因性インスリン完全枯渇糖尿病の3症例
3. 学会等名 第21回日本先進糖尿病・1型糖尿病研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 庭野史丸、馬場谷成、廣峰義久、松本逸平、亀井敬子、武友保憲、吉田左和、竹山宜典、能宗伸輔、池上博司
2. 発表標題 膵島十二指腸切除後の糖尿病新規発症とその危険因子 (KIP-MEP study)
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 能宗伸輔、武友保憲、池上博司
2. 発表標題 1型糖尿病の発症・進展に関わる遺伝素因
3. 学会等名 第22回日本先進糖尿病治療・1型糖尿病研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場谷成、能宗伸輔、廣峰義久、武友保憲、庭野史丸、吉田左和、安武紗良、川畑由美子、池上博司、前田法一
2. 発表標題 アルゴリズムの異なるCGM機器から得られたグルコース値の比較
3. 学会等名 第33回臨床内分泌Update
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥田祐輝、津田直信、武友保憲、馬場谷成、廣峰義久、庭野史丸、吉田左和、能宗伸輔、前田法一
2. 発表標題 クッシング症候群の周術期血糖管理をハイブリッドクローズドループ機能を用いておこなった劇症1型糖尿病の一例
3. 学会等名 第243回日本内科学会近畿地方会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------