

## 膵β細胞保護の機序解明による1型糖尿病の膵内分泌能維持の検討

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科  
庭野 史丸、能宗 伸輔、馬場谷 成、廣峰 義久、池上 博司

### 1. 諸言

急性の経過で発症し、ひとたび発症するとインスリン自己注射を生涯にわたり継続する必要がある難病「1型糖尿病」の中でも、症状出現から約1週間という最も急激な経過でインスリン分泌が枯渇に至る「劇症1型糖尿病」は、わが国を含む東アジアにおける有病率が高いことが知られている<sup>1)</sup>。申請者らの研究グループはこれまでの検討でHLAクラスIIハプロタイプがその発症に強く関与することを報告している<sup>2)</sup>。またわれわれは近年、全ゲノム関連解析の結果、HLAに続く第二の遺伝子（CSAD遺伝子）との関連を世界で初めて報告した<sup>3)</sup>。CSAD遺伝子は生体内におけるタウリン合成の主要酵素（Cysteine sulfinic acid decarboxylase）をコードする遺伝子である。申請者は、タウリン投与により1型糖尿病モデルマウスにおいて膵β細胞のアポトーシスが抑制されるという報告<sup>4)</sup>に着目し、本遺伝子がβ細胞の保護作用を介して劇症1型糖尿病の発症に関与しているという仮説に基づき本研究をおこなった。本研究では、1型糖尿病患者における遺伝因子、糖代謝指標、膵内分泌機能を検討項目として集積し、さらにタウリンを含むアミノ酸代謝指標を解析に加えることにより、膵β細胞保護効果に関連するアミノ酸代謝についての基盤情報を収集することを目的とした。

### 2. 方法

#### 2.1 対象

当院に入院もしくは外来通院中の1型糖尿病患者64例（劇症8例、急性発症25例、緩徐進行22例、不明9例）とした。

#### 2.2 検討項目

1型糖尿病患者において下記3点の事項について検討をおこなった。

- ① CSAD rs3782151 遺伝子型別空腹時血清Cペプチド(C-peptide immunoreactivity: CPR)、血漿タウリンの比較
  - ② 空腹時血清CPR、血漿タウリンに関与する因子の検討（単回帰分析）
  - ③ 空腹時血清CPR、血漿タウリンに関与する因子の検討（重回帰分析）
- 上記検討項目に際して、以下の指標を用いた。

臨床指標：発症様式、性別、年齢、罹病期間、Body Mass Index (BMI)、体組成  
 糖代謝指標：HbA1c、空腹時血糖、空腹時血清 CPR、膵島関連自己抗体 (GAD 抗体)  
 血中アミノ酸分析：タウリン  
 遺伝子解析：CSAD rs3782151 (遺伝子型別)

### 2.3 統計解析

CSAD rs3782151 遺伝子型別空腹時血清 CPR、血漿タウリンの比較については Steel-Dwass test を用いて多重比較検定を行った。また、空腹時血清 CPR、血漿タウリンに関与する因子の検討においてはまず単回帰分析を行い、次にステップワイズ法による重回帰分析を行った。統計学的有意差は、P 値<0.05 と定義した。

## 3.結果

### 3.1 患者背景

患者背景を表 1 に示す。1 型糖尿病患者の病型内訳は劇症 8 例、急性発症 25 例、緩徐進行 22 例、不明 9 例であった。インスリン依存状態は 54 例、非依存状態は 10 例であった。

表 1 患者背景

	1 型糖尿病患者	範囲
総数 (例)	64	
発症様式 (劇症/急性発症/緩徐進行/不明)	8 / 25 / 22 / 9 (12.5% / 39.1% / 34.4% / 14.1%)	
性別 (男/女)	26/38	
年齢 (歳)	58.2 ± 18.0	[18-85]
発症年齢 (歳)	43.3 ± 16.1	[7-76]
罹病期間 (年)	14.9 ± 13.7	[0-54]
身長 (cm)	159.9 ± 9.2	[130.3-183.5]
体重 (kg)	57.7 ± 11.3	[32.7-91.3]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 3.8	[15.9-38.2]
体脂肪量 (kg)	15.9 ± 7.7	[3.3-46.0]
体脂肪指数 (%)	26.6 ± 9.3	[6.5-50.4]
筋肉量 (kg)	39.8 ± 7.3	[24.1-60.7]
骨格筋指数 (%)	69.1 ± 8.9	[46.8-88.7]
HbA1c (%)	9.2 ± 2.4	[5.8-16.0]
空腹時血糖 (mg/dL)	148.7 ± 67.0	[65-313]
空腹時血清 CPR * (ng/mL)	0.28 ± 0.45	[0.00-2.37]

(インスリン\*\*依存状態 54例 非依存状態 10例)

\* : 測定感度未満 29 名含む、 \*\* : 空腹時 CPR<0.6 ng/mL

### 3.2 CSAD rs3782151 遺伝子型別空腹時血清 CPR、血漿タウリンの比較

CSAD rs3782151 遺伝子型別空腹時血清 CPR、血漿タウリンの比較について図 1、図 2 に示す。いずれの遺伝子型においても空腹時血清 CPR は差を認めなかったが、血漿タウリンにおいて A/A は C/A と比較し高値を示し、C/C と比較し高値の傾向を示した。

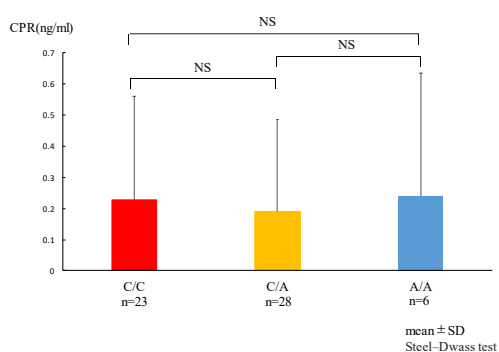


図1.CSAD rs3782151 遺伝子型別空腹時血清CPR

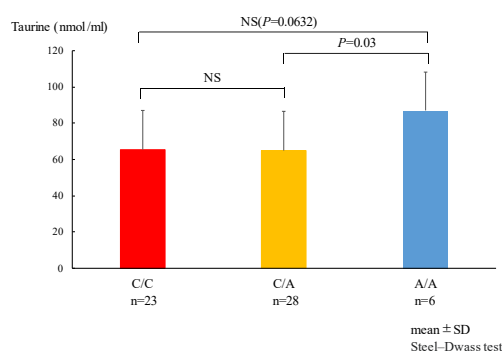


図2.CSAD rs3782151 遺伝子型別血漿タウリン

### 3.3 解析結果

#### 3.3.1 空腹時血清 CPR、血漿タウリンに関与する因子の検討 (単回帰分析)

空腹時血清 CPR、血漿タウリンと各種指標との相関分析結果について表 2 に示す。空腹時血清 CPR について罹病期間は有意な負の相関を認め、BMI は有意な正の相関を認めた。また、血漿タウリンについて体脂肪指数は有意な正の相関を認め、骨格筋指数、HbA1c は有意な負の相関を認めた。

表 2 空腹時血清 CPR、血漿タウリンと各種指標との相関分析 (単回帰分析)

因子	空腹時血清 CPR (ng/mL)		血漿タウリン (nmol/mL)	
	相関係数	P 値	相関係数	P 値
年齢 (歳)	-0.03	0.84	0.11	0.37
罹病期間 (年)	-0.37	0.003	0.22	0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.31	0.01	0.12	0.35
体脂肪指数 (%)	0.22	0.09	0.34	0.007

骨格筋指数 (%)	-0.22	0.09	-0.34	0.008
血漿タウリン (nmol/mL)	-0.20	0.1	-	-
GAD 抗体価 (U/mL)	0.24	0.05	0.24	0.05
HbA1c (%)	0.11	0.38	-0.28	0.03

### 3.3.2 空腹時血清 CPR、血漿タウリンに関与する因子の検討（重回帰分析）

先述した単回帰分析結果を参考に各種指標を選択しそれらを説明変数とし、空腹時血清 CPR、血漿タウリンをそれぞれ目的変数として多変量解析（重回帰分析）を行った。結果について表 3 に示す。空腹時血清 CPR においては罹病期間と BMI が有意な因子であり、罹病期間は標準偏回帰係数が負であり、BMI は標準偏回帰係数が正であった。また血漿タウリンにおいては BMI、骨格筋指数、HbA1c が有意な因子であり、それぞれ標準偏回帰係数が負であった。

表 3 空腹時血清 CPR、血漿タウリンと各種指標との多変量解析（重回帰分析）

説明変数	空腹時血清 CPR (ng/mL)		血漿タウリン (nmol/mL)	
	標準偏回帰係数	P 値	標準偏回帰係数	P 値
性別 (男性 0,女性 1)	-	-	-	-
罹病期間 (年)	-0.38	0.001	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.32	0.006	-0.33	0.04
骨格筋指数 (%)	-	-	-0.69	0.00008
血漿タウリン (nmol/mL)	-	-	N/A	N/A
GAD 抗体価 (U/mL)	-	-	-0.20	0.08
HbA1c (%)	-	-	-0.44	0.0002

## 4.考察

CSAD rs3782151 遺伝子型別空腹時 CPR については差を認めなかったが、血漿タウリンにおいては A/A 遺伝子型を有する群で高値であった。今後症例数を増やして空腹時血清 CPR との関連についてもより詳細に検討していく必要がある。空腹時血清 CPR に関連する因子として罹病期間、BMI を認めた。罹病期間については長期になれば空腹時血清 CPR が低下

する結果となっており、急性発症1型糖尿病患者において罹病期間が長期になれば内因性インスリン分泌能が低下する報告もあることから<sup>5)</sup>、強く関連する因子であると考えられる。また、BMIが高値であるほど、空腹時血清CPRが高値となるのはインスリン抵抗性の関与などが考えられる。また、血漿タウリンに関連する因子としては骨格筋指数、HbA1cを認めた。骨格筋指数については増加すれば血漿タウリンが低下する結果となったが、その機序については文献的検索においても不明である。HbA1cについては増加すれば血漿タウリンが低下する結果となり、こちらについてはインスリン依存糖尿病患者においてHbA1cと血漿タウリンが逆相関するという報告があり<sup>6)</sup>、タウリンがグルカゴン活性を改善し、インスリン抵抗性を改善することで血糖が低下するといった機序などが考えられる<sup>7)</sup>。今回の検討では血漿タウリンと空腹時血清CPRに直接的な関連を見出すことはできなかったが、両者に影響する因子については詳細に検討することが可能であった。今後症例数を増やすことで対象を細かく分類し、層別解析をおこなうことでより詳細に検討することが必要である。

## 5.結語

空腹時血清CPRに関連する因子として罹病期間とBMIを認め、血漿タウリンに関連する因子としてBMI、骨格筋指数、HbA1cを認めた。今後更に症例数を集積し、詳細な解析を進めていく。

## 6.文献

- 1) Ikegami Y, Imagawa A, Shimada A. Fulminant type 1 diabetes: nationwide effort to elucidate genetics, etiology, and pathogenesis since 2000. *Diabetol Int.* 2000; 11: 342-342.
- 2) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E et al. Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia* 2009; 52(12): 2513-2521.
- 3) Kawabata Y, Nishida N, Awata T, Kawasaki E, Imagawa A, Shimada A et al. Genome-Wide Association Study Confirming a Strong Effect of HLA and Identifying Variants in CSAD/Inc-ITGB7-1 on Chromosome 12q13.13 Associated With Susceptibility to Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2019; 68(3): 665-675.
- 4) Arany E, Strutt B, Romanus P, Remacle C, Reusens B, Hill DJ. Taurine supplement in early life altered islet morphology, decreased insulinitis and delayed the onset of diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47: 1831-1837.
- 5) Uno S, Imagawa A, Kozawa J, Fukui K, Iwahashi H, Shimomura I. Complete loss of insulin secretion capacity in type 1A diabetes patients during long-term follow up. *J Diabetes Investig.* 2018; 9(4): 806-812.
- 6) Franconi F, Bennardini F, Mattana A, Miceli M, Ciuti M, Mian M et al. Plasma and platelet taurine

are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of taurine supplementation. Am J Clin Nutr. 1995; 61(5): 1115-9.

7) Llah IU, Piao F, Aadil RM, Suleman R, Li K, Zhang M et al. Ameliorative effects of taurine against diabetes: a review. Amino Acids. 2018; 50(5): 487-502.

## 7.成果発表

症例数が 100 例に達した時点で再度解析をおこない、日本糖尿病学会で報告する予定である。