

## 1 型糖尿病における膵β細胞特異的破壊の遺伝素因解明と予知

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

### 1. 諸言

1 型糖尿病は、膵ランゲルハンス島へのリンパ球浸潤（膵島炎）により、生体内における唯一のインスリン分泌細胞であるβ細胞が破壊され、インスリンの絶対的欠乏に至る自己免疫疾患である。1921年にインスリンが発見されるまで死の病であったが、ひとたび発症すれば現代においても、生涯にわたるインスリン自己注射に生命維持を依存する難病である。わが国における自己免疫性1型糖尿病の発症様式は、発症からインスリン依存に至るまでの期間により急性発症と緩徐進行に分けられ、さらに詳細に検討するとその期間は症例によって異なることがわかる。しかし、急性発症および緩徐進行1型糖尿病を含む自己免疫性1型糖尿病において、インスリン分泌能の規定因子の詳細については必ずしも明らかとはなっていない。そこで本研究では、自己免疫性1型糖尿病におけるインスリン分泌能を規定する臨床指標と遺伝因子を解明することを目的とする。

### 2. 方法

対象は、経過中に少なくとも一つ以上の膵島関連自己抗体が陽性を示した自己免疫性1型糖尿病（1A型糖尿病）患者92名で、うち急性発症1型糖尿44名、緩徐進行1型糖尿病48名とした。検討した膵島関連自己抗体は、GAD抗体、IA-2抗体、ZnT8抗体、内因性インスリン分泌能の指標として、空腹時血清CPR値を用いた。

各臨床指標について、病型別（急性発症、緩徐進行）、またインスリン分泌能により3群（空腹時CPR値が0.6 ng/mL以上を保持群、0.02 ng/mL以上0.6 ng/mL未満を微少残存群、0.02 ng/mL未満を完全廃絶群）に分け、群間比較を行った。臨床指標は、男性数、空腹時CPR、診断時HbA1c、発症年齢、罹病期間、BMI、一日インスリン単位数、GAD抗体単独陽性率、IA-2抗体陽性率、ZnT8抗体陽性率、AITD合併率、甲状腺自己抗体陽性率について検討した。

インスリン分泌能を規定する臨床因子と遺伝因子を解明するため、多変量解析として空腹時血清CPR値を目的変数として重回帰分析（ステップワイズ法）を行い、病型（急性発症、緩徐進行）の規定因子を同定する目的でロジスティック回帰分析を行った。説明変数

は、臨床指標として病型、性別、AITD 合併の有無、発症年齢、罹病期間、BMI、GAD 抗体価、IA-2 抗体価、陽性を示した膵島自己抗体の数、また遺伝子型としてこれまで日本人での関連が報告されている、HLA 遺伝子群 (*DRB1*、*DQB1*、*DPB1*、*A*、*B*、*C*)<sup>1)</sup>、*INS*<sup>2)</sup>、*CTLA4*<sup>3)</sup>、*IL2RA*<sup>4)</sup>、*ERBB3*<sup>5)</sup>、*SUMO4*<sup>6)</sup>、*MAFA*<sup>7)</sup> 遺伝子型を用いた。それぞれの遺伝子群は、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 法を用いてタイピングを行った。

### 3.結果

#### 3.1 病型間の群間比較

臨床指標の病型別の比較で有意差を認めた項目は、緩徐進行は急性発症 1 型糖尿病に比し、空腹時 CPR 値が有意に高値 ( $p=0.003$ )、診断時 HbA1c が有意に低値 ( $p=0.0002$ )、発症年齢が有意に高齢 ( $p<0.0002$ ) で、罹病期間が有意に長期 ( $p=0.03$ )、BMI が有意に高値 ( $p=0.0001$ )、GAD 抗体単独陽性率が有意に高値 ( $p<0.04$ ) を示した。

#### 3.2 インスリン分泌能による群間比較

1A 型全例 92 名を、インスリン分泌能により 3 群に分けて群間比較したところ、有意差を認めた項目は、保持群が枯渇群に比し発症年齢が高齢 ( $p<0.02$ )、保持群が枯渇群に比し罹病期間が短期間 ( $p=0.003$ )、障害群が枯渇群に比し罹病期間が短期間 ( $p<0.02$ )、保持群が障害群と枯渇群に比し BMI が高値 ( $p<0.02$ 、 $p<0.05$ )、保持群が障害群と枯渇群に比し一日インスリン単位数が少量 ( $p=0.003$ 、 $p=0.02$ )、障害群が枯渇群に比し一日インスリン単位数が少量 ( $p<0.0001$ )、保持群が障害群に比し GAD 抗体単独陽性率が高率 ( $p=0.01$ ) であった。

#### 3.3 多変量解析によるインスリン分泌能の規定因子

空腹時血清 C ペプチドを目的変数として行った重回帰分析の結果、1A 型全例 ( $n=92$ ) の解析で有意な相関を示した項目は、臨床指標では罹病期間・BMI・膵島自己抗体陽性数、遺伝子型では、HLA クラス II の DR4 (*DRB1*\*04:05-*DQB1*\*04:01) と DR9 (*DRB1*\*09:01-*DQB1*\*03:03) であった。つまり、空腹時血清 C ペプチドでは、罹病期間が長いほど低値、BMI が高いほど高値、膵島自己抗体陽性数が多いほど低値、また遺伝子型では、疾患感受性遺伝子である DR4、DR9 をもつと空腹時血清 C ペプチドは低値という結果であった (表 1)。病型別に同様の解析を行ったところ、緩徐進行 1 型糖尿病では、空腹時血清 C ペプチドは罹病期間が長いほど低値、BMI が高いほど高値、膵島自己抗体陽性数が多いほど低値、また遺伝子型では、空腹時血清 C ペプチドは疾患感受性遺伝子の DR9 をもつと低値、そして急性発症 1 型糖尿病では、空腹時血清 C ペプチドは、罹病期間が長いほど低値、疾患抵抗性遺伝子の DR2 (*DRB1*\*15:01-*DQB1*\*06:02 または *DRB1*\*15:02-*DQB1*\*06:01) をもつと

高値という結果であった（表 1）。

表 1 1A 型糖尿病患者において空腹時血清 C ペプチド値を規定する因子

		臨床指標				遺伝子型					決定係数 (R 二乗)
		罹病期間	発症年齢	BMI	膵島自己 抗体陽性数	DR4	DR9	DR2	INS	ERBB3	
全例 (n=92)	$\beta$	-0.32	0.16	0.28	-0.22	-0.28	-0.33		0.12	-0.13	0.57
	p 値	0.0003	0.06	<0.002	0.01	<0.002	0.0003	-	NS	NS	
緩徐進行 (n=48)	$\beta$	-0.35		0.31	-0.29	-0.18	-0.26		0.18		0.57
	p 値	0.008	-	<0.02	<0.03	NS	0.02	-	NS	-	
急性発症 (n=44)	$\beta$	-0.33						0.62	0.17		0.56
	p 値	<0.006						$2.3 \times 10^{-6}$	NS		

DR4 : DRB1\*04:05-DQB1\*04:01、DR9 : DRB1\*09:01-DQB1\*03:03、DR2 : DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 or DRB1\*15:02-DQB1\*06:01

$\beta$  : 標準偏回帰係数、重回帰分析（ステップワイズ法）

### 3.4 多変量解析による病型の規定因子

病型（緩徐進行、急性発症）を目的変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、発症年齢が高齢、BMI が高いほど緩徐進行、IA-2 抗体価が高いほど急性発症という結果であり、有意な遺伝因子は認めなかった（表 2）。

表 2 1A 型糖尿病患者において病型を規定する因子

		臨床指標			遺伝子型	決定係数 (R 二乗)
		発症年齢	BMI	IA-2 抗体価	DR8	
全例 (n=92)	$\beta$	-1.61	-2.17	1.03	-1.02	0.46
	p 値	0.0002	0.0002	0.02	0.06	

DR8:DRB1\*08:02-DQB1\*03:02、 $\beta$  : 標準偏回帰係数、二項ロジスティック回帰分析

### 3.5 HLA ハプロタイプによるインスリン分泌能の群間比較

表 1 に示す重回帰分析により、空腹時 CPR 値を規定する遺伝因子として有意差を認めた遺伝子型別（DR4、DR9）に空腹時血清 CPR 値を群間比較したところ、全例の検討では、クラス II HLA 領域における疾患感受性ハプロタイプである DR4 保有者（ $P < 0.02$ ）および DR9 保有者（ $P < 0.003$ ）で有意に空腹時血清 C ペプチド値が低値を示した。また、緩徐進行 1 型糖尿病に限定した検討では、DR9 保有者で有意に C ペプチド値が低値を示した（ $P < 0.05$ ）。

#### 4. 考察

1型糖尿病における膵β細胞破壊に関わる遺伝因子として、1A型全例では1型糖尿病の疾患感受性遺伝子であるクラスII HLAハプロタイプであるDR4、DR9保有者、緩徐進行ではDR9保有者、急性発症では疾患抵抗性ハプロタイプであるDR2が関与し、臨床指標としては、1A型全例では罹病期間、BMI、膵島自己抗体陽性数、また緩徐進行では、罹病期間、BMI、膵島自己抗体陽性数、さらに急性発症では、罹病期間が関与する可能性が示唆された。

#### 5. 結語

1A型糖尿病のインスリン分泌能を規定する因子は病型特異的であり、臨床指標のみならず遺伝因子も関与することが示唆された。

#### 6. 文献

- 1) Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Ikegami H et al. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β-cell function in Japanese patients with type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2021;11(1):4006.
- 2) Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Nadeau J, Grabs R, Goodyer CG et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nat Genet.* 1997;15(3):282-292.
- 3) Ueda H, Joanna M M H, Laura E, Joanne H, Hywel S, Giselle C et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003;423(6939):506-511.
- 4) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K et al. Genetic association between the interleukin-2 receptor-alpha gene and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):947-952.
- 5) Awata T, Kawasaki E, Tanaka S, Ikegami H, Maruyama T, Shimada A et al. Association of type 1 diabetes with two Loci on 12q13 and 16p13 and the influence coexisting thyroid autoimmunity in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):231-235.
- 6) Noso S, Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Asano K, Hiromine Y et al. Genetic heterogeneity in association of the SUMO4 M55V variant with susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(12):3582-3586.
- 7) Noso S, Kataoka K, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Ikegami H et al. Insulin transactivator MafA regulates intrathymic expression of insulin and affects susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(10):2579-2587.

#### 7. 成果発表

雑誌論文

• Ikegami H, Babaya N, Noso S:  $\beta$ -Cell failure in diabetes: Common susceptibility and mechanisms shared between type 1 and type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2021;12:1526-1539.

学会発表

• 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. 1型糖尿病におけるCGM関連指標とHbA1c・残存膵 $\beta$ 細胞機能. 第94回日本内分泌学会学術総会. 群馬. 2021.