

令和 3年 12月 3日

報道機関 各位

劇症 1 型糖尿病に特徴的な自己免疫反応を同定

■ 概要

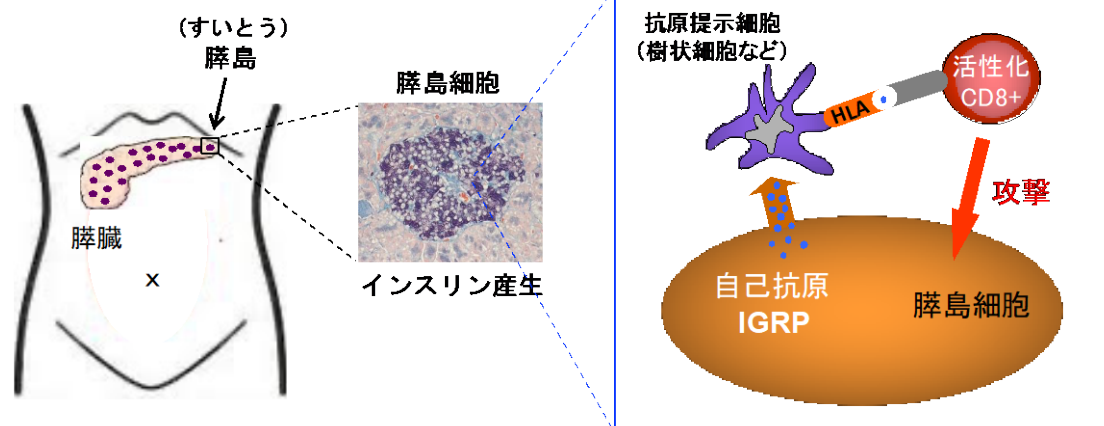
富山大学学術研究部医学系(附属病院臨床研究管理センター)の中條大輔特命教授らは、国立国際医療研究センター(東京都新宿区)、大阪医科薬科大学(大阪府高槻市)との共同研究で、劇症 1 型糖尿病に特徴的な自己免疫反応を同定することに成功しました。中條教授らのグループは、3つのタイプの 1 型糖尿病(急性発症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病)を有する患者、および非糖尿病患者より血液を採取し、劇症 1 型糖尿病患者では、他のタイプの 1 型糖尿病を有する患者や非糖尿病患者に比べて、インスリン産生細胞である膵島細胞を攻撃すると推測される自己免疫反応(細胞傷害性 T リンパ球活性)が強いことを明らかにしました。また、細胞傷害性 T リンパ球を活性化させる因子として、膵島細胞内に存在する IGRP という自己抗原が重要であることも併せて明らかにしました。

この結果は、これまで明らかではなかった劇症 1 型糖尿病における膵島細胞傷害のメカニズムの解明に資する新知見であり、新しい治療法の開発に向けた重要な一歩となりました。

つきましては、取材・報道方よろしくお願いたします。

本研究成果は、2021 年 11 月 19 日に米国医学誌「Clinical Immunology」にオンラインで公開されました。

劇症1型糖尿病における膵島細胞破壊にはIGRP抗原によって活性化された細胞傷害性(CD8陽性)Tリンパ球による自己免疫反応が深く関わることを示唆された



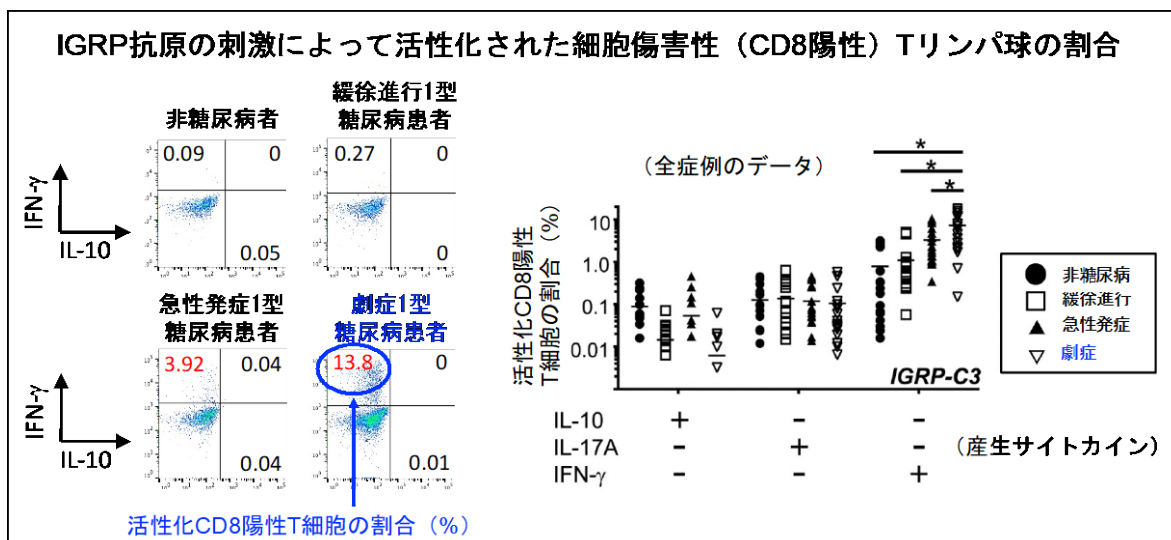
■ 研究の背景

1型糖尿病は発症様式によって急性発症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病、劇症1型糖尿病の3タイプに分類されます。中でも劇症1型糖尿病では、正常状態から1週間以内に急激な高血糖およびケトアドーシスという生命に関わりうる状態に至ります。また、その時すでにほとんどの膵島細胞は消滅しており、自身の体からインスリンを分泌できなくなってしまうため、インスリン治療の調整にも難渋することが多い疾患です。

急性発症および緩徐進行1型糖尿病では、自己免疫という体の反応を示す自己抗体がほとんどの患者の血液中で検出されるため、自己免疫によって膵島細胞が破壊されていることがわかっています。一方、劇症1型糖尿病ではウイルス感染に伴う免疫応答などが発症に関与していることが推測されていますが、自己抗体がほとんど検出されないため、自己免疫の関与は不明です。そこで、中條教授らのグループは自己抗体では捉えられない自己免疫反応（細胞性免疫反応）を患者の血液を用いて解析し、劇症1型糖尿病の発症メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行いました。

■ 研究の内容・成果

まず、上記の3タイプの1型糖尿病患者の各グループと非糖尿病患者のグループから採血を行って免疫細胞を抽出しました。次に、膵島細胞内に存在する4種類の自己抗原（GAD65、プレプロインスリン、IGRP、ZnT8の4種；人工的に合成されたもの）で免疫細胞を刺激することで、試験管内で膵島細胞に対する自己免疫反応（細胞性免疫反応）を再現しました。その自己免疫反応を各グループで解析したところ、劇症1型糖尿病患者の免疫細胞からは、IGRP抗原の刺激に対して病原性サイトカインの分泌が亢進していることがわかりました。さらには、IGRP抗原の刺激に対して細胞傷害性Tリンパ球（CD8陽性Tリンパ球）の活性が劇症1型糖尿病のグループで最も上昇していることがわかりました。これらの結果より、これまで不明であった劇症1型糖尿病における膵島細胞破壊のメカニズムに自己免疫が深く関わっていることが初めて示されました。



■今後の展開

今回の結果を、1型糖尿病の自己免疫を制御し、膵島細胞の破壊を防ぐ新たな免疫療法の開発に活かさないかと考えています。一方で、劇症1型糖尿病では極めて短期間で膵島細胞の破壊が起こってしまうため、免疫療法が開発されてもそのタイミングが難しく、発症前の予防的介入も検討すべきと考えています。

【用語解説】

・1型糖尿病：

小児期～高齢期まで幅広い年齢で発症する糖尿病で、生活習慣病に位置付けられる2型糖尿病とは原因も治療の考え方も全く異なる疾患です。インスリンを産生する膵島細胞が破壊され、インスリン分泌が極度に低下するため、現在の医学水準では生涯にわたるインスリンの自己注射（1日4～5回の注射やインスリンポンプ療法とよばれる持続注入療法）が必要であり、その中断は生命の危機に直結します。糖尿病全体の5%未満という希少な難病で、重症化とともに生活の質（QOL）が著しく損なわれることがあり、患者や家族の身体的、精神的負担は大きくなります。世界的に、新規治療の開発が切望されている疾患です。

・劇症1型糖尿病：

1型糖尿病の中でも最も突然かつ急激に発症するタイプで、正常状態から膵島細胞が破壊され自己のインスリンが枯渇するまで1週間以内のケースもあります。発症時にはケトアシドーシスという重篤な状況に陥ることが多く、即座かつ永続的なインスリン療法が不可欠となります。1型糖尿病の中でも早期より自己のインスリンが枯渇するため、その後のインスリン治療にも難渋する患者も存在します。

・自己免疫：

「免疫」とは本来、細菌やウイルスなどの外敵を攻撃し体を守るための機能ですが、「自己免疫」ではその機能が外敵ではなく自身の体内に向いてしまいます。1型糖尿病では膵島細胞を敵と誤認し、リンパ球などの免疫細胞が膵島細胞を攻撃してしまうため、インスリンが十分に分泌できなくなってしまうと推測されています。ただし劇症1型糖尿病においてはこの関与は不明でした。他の自己免疫疾患としては、関節を傷害する関節リウマチや、脳神経細胞を傷害する多発性硬化症などが挙げられます。

【論文詳細】

論文名：

Fulminant type 1 diabetes patients display high frequencies of IGRP-specific type 1 CD8+ T cells

著者：

中條大輔^{1,2,3,6}、川邊秋津²、松下真弥³、堤千春⁴、長谷田文孝⁴、今川彰久⁴、花房俊昭^{4,5}、植木浩二郎^{3,7}、梶尾裕³、八木邦公⁶、戸邊一之⁶、霜田雅之²

著者所属：

1. 富山大学附属病院臨床研究管理センター
2. 国立国際医療研究センター研究所隣島移植プロジェクト
3. 国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科
4. 大阪医科薬科大学内科学 (I)
5. 堺市立総合医療センター
6. 富山大学学術研究部医学系内科学 (I)
7. 国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター

掲載誌：Clinical Immunology

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 特命教授 中條大輔

TEL：076-415-8886(直通) Email：dchujo@med.u-toyama.ac.jp

ウェブサイト：<https://www.u-toyama.ac.jp/index.html>