

Title	Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type1 diabetes : a morphometrical assessment
Author(s)	佐山, 孝一
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46273">https://hdl.handle.net/11094/46273</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	佐山孝一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第20088号
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes : a morphometrical assessment (劇症1型糖尿病では膵β細胞のみならずα細胞も減少している)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎  (副査) 教授 宮崎 純一 教授 荻原 俊男

### 論文内容の要旨

#### [目的]

1型糖尿病は膵β細胞破壊によるインスリン欠乏により惹き起こされる。日本糖尿病学会、米国糖尿病学会などで広く用いられている分類と診断基準では、1型糖尿病発症に関して自己免疫が関与するものを1Aあるいは自己免疫性1型糖尿病として、自己免疫を示唆する所見のないものを、1Bあるいは特発性1型糖尿病として分類している。劇症1型糖尿病は、非常に急激な発症と発症時における血中膵外分泌酵素の上昇を特徴とする1型糖尿病で、日本での急性発症1型糖尿病の約20%と推定され、膵島関連自己抗体を認めないことから、特発性1型糖尿病に分類される。劇症1型糖尿病は、臨床徴候に関して自己免疫性1型糖尿病と異なっているが、その発症機序は明らかではない。そこで劇症1型糖尿病患者における膵β細胞傷害機構を解明するため、劇症1型糖尿病患者膵を組織学的に検討した。

#### [方法]

劇症1型糖尿病の診断基準は、(1)糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)、(2)初診時の(随時)血糖値が288 mg/dl (16.0 mmol/l)以上であり、かつHbA1c値<8.5%である、(3)発症時の尿中Cペプチド<10 μg/day、または、空腹時血清Cペプチド<0.3 ng/mlかつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血清Cペプチド<0.5 ng/mlである、以上3項目全てを満たすものとした。自己免疫性1型糖尿病患者はGAD (Glutamic acid decarboxylase) 抗体またはICA (islet cell antibodies) が陽性であり、発症からインスリン治療開始まで3ヶ月未満である急性発症症例とし、緩徐進行1型糖尿病は除外した。以上の基準にしたがい劇症1型糖尿病患者5名(男性2名、女性3名)と自己免疫性1型糖尿病患者5名(男性2名、女性3名)について検討を行った。年齢は、劇症1型糖尿病患者32.4±11.1歳(平均±SD)、自己免疫性1型糖尿病患者21.5±4.8歳、インスリンでの治療期間は、劇症1型糖尿病患者2.8±1.9カ月、自己免疫性1型糖尿病患者4.8±2.5カ月であり、年齢、罹病期間ともに有意差は認めなかった。正常対照として胃癌患者6名(男性3名、女性3名、53.2±10.1歳)の胃癌手術の際に合併摘出された正常膵組織を用いた。

1型糖尿病患者に対しては、大阪大学医学部付属病院の倫理委員会に認められたプロトコールにて、文書によるイ

ンフォームドコンセントを得た上で腹腔鏡下膵生検を施行した。患者および対照の膵組織より連続凍結切片を作製し、インスリンおよびグルカゴンの免疫染色を行った。形態計測法により、それぞれの切片にて陽性細胞面積を計測、切片全体に対する陽性細胞面積の比率として、劇症1型糖尿病、自己免疫性1型糖尿病、対照で比較を行った。なお、個々の症例について、二重計測をさけるため500 $\mu$ m以上離れた2切片にて計測を行った。また、自己免疫性1型糖尿病発症において $\beta$ 細胞傷害に関与しているFas、Fas Ligandの発現について検討を行った。すなわち、上記の膵切片を用いて、グルカゴンとFas、およびCD3とFas Ligandの蛍光二重染色を行った。

#### [成績]

劇症1型糖尿病では、 $\beta$ 細胞面積 $0.007\pm 0.003\%$  (平均 $\pm$ SE)、 $\alpha$ 細胞面積 $0.069\pm 0.010\%$ 、自己免疫性1型糖尿病では、 $\beta$ 細胞面積 $0.259\pm 0.071\%$ 、 $\alpha$ 細胞面積 $0.156\pm 0.029\%$ 、対照では、 $\beta$ 細胞面積 $1.784\pm 0.395\%$ 、 $\alpha$ 細胞面積 $0.209\pm 0.037\%$ であった。 $\beta$ 細胞面積では、劇症1型糖尿病と自己免疫性1型糖尿病は、対照と比べて有意に減少していた ( $p=0.0028$ 、 $p=0.0072$ )。更に劇症1型糖尿病では、自己免疫性1型糖尿病と比べても有意に減少していた ( $p=0.0077$ )。 $\alpha$ 細胞面積では、自己免疫性1型糖尿病は対照と比べて有意差はなかったが、劇症1型糖尿病では自己免疫性1型糖尿病 ( $p=0.0218$ )、対照 ( $p=0.0099$ ) と比べて有意に減少していた。Fas、Fas Ligandに関しては、自己免疫性1型糖尿病では、膵島にFas陽性細胞を認めたが、劇症1型糖尿病と対照の膵島では、Fasの発現は認めなかった。また、劇症1型糖尿病において、外分泌領域に浸潤しているリンパ球では、Fas Ligandの発現を認めなかった。

#### [総括]

劇症1型糖尿病では、膵 $\beta$ 細胞だけではなく $\alpha$ 細胞も傷害されていた。また、自己免疫性1型糖尿病で、膵 $\beta$ 細胞傷害に関与しているFas、FasLigandの発現は、劇症型では認めなかった。劇症1型糖尿病では、 $\beta$ 細胞のみならず $\alpha$ 細胞も含めた、自己免疫性1型糖尿病と比べより非特異的な細胞傷害機構の存在が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

近年、膵島関連自己抗体を認めず、非常に急激な発症と発症時の膵外分泌酵素の上昇を特徴とする1型糖尿病の新しい病型、劇症1型糖尿病の存在が提唱されてきたが、その発症メカニズムについては、未だ明らかにはされていない。本研究では、劇症1型糖尿病における、細胞障害のターゲットを明らかにするために、ヒトの生検膵組織にて残存膵内分泌細胞を検討したものである。現在まで、1型糖尿病においては $\beta$ 細胞が特異的に傷害されていることが通説となっていたが、劇症1型糖尿病においては、自己免疫性1型糖尿病とは異なる $\beta$ 細胞のみならず $\alpha$ 細胞を含めた細胞障害機構が存在する可能性が、本研究により示され、劇症1型糖尿病の発症機序の解明に大きく貢献しており、その成果は意義深く、学位の授与に値すると考えられる。