



Title	Significant elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in young-adult type 1 diabetes
Author(s)	大澤, 彩恵子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61526
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大澤 彩恵子
論文題名 Title	Significant elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in young-adult type 1 diabetes (若年1型糖尿病患者において血清DPP-4活性は高値を呈する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Dipeptidyl Peptidase (DPP)-4は数多くの蛋白質を不活化するペプチド分解酵素であり、全身の細胞表面において発現するほか、血中にも可溶性型として存在しその酵素活性を発揮する。DPP-4はGlucagon-Like Peptide (GLP)-1をはじめとするインクレチンの分解・不活化により、その膵β細胞インスリン分泌促進効果を阻害し、糖尿病の病態・悪化に深く関与する。これまで、2型糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患において血中DPP-4活性の上昇が報告され、実際にDPP-4阻害薬は2型糖尿病において広く用いられ大きな治療効果を上げている。従ってDPP-4阻害薬は2型糖尿病だけでなく1型糖尿病にも応用できると考えられるが、1型糖尿病における同酵素活性については未だ明らかではない。そこで今回、DPP-4阻害療法の1型糖尿病への治療適応を見据え、血清DPP-4活性の1型糖尿病における病態生理学的意義、糖尿病合併症やその他の臨床指標との関連について検討を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 当院および関連施設での健診を受検した日本人小児・思春期発症1若年1型糖尿病の成人若年者(76名、女性69.7%、年齢30.9 ± 6.2才、罹病期間16.5 ± 11.1年)、および比較対照群として同年代の健常人(22名、女性34.8%、年齢34.7 ± 6.2才)の血清DPP-4酵素活性を評価した。また、一般生化学検査所見の他、尿アルブミン、眼底検査、心電図R-R間隔変動係数(CVR-R)といった糖尿病細小血管合併症指標および経動脈エコー・PWV・ABIといった早期大血管合併症指標と血清DPP-4活性との関連について統計学的検討を行った。 1型糖尿病患者群は健常人群と比べ、有意に血清DPP-4活性高値を呈し(相対値: 健常人1.00 ± 0.28、1型糖尿病1.29 ± 0.38, $p=0.0011$)、血清DPP-4活性を従属変数とした重回帰分析においても1型糖尿病の存在が活性高値の独立した規定因子であった($\beta=0.297$, $p=0.0065$)。この結果は人種・年代が異なる1型糖尿病患者と健常人の比較を検討した既報と同様であり、DPP-4活性が年齢・人種を超えて普遍的に1型糖尿病において上昇していると考えられ、その病態生理学的意義が示唆された。1型糖尿病患者群において血清DPP-4活性を規定する因子として糖尿病罹病期間が抽出され、有意な正の単相間を認めた($r=0.248$, $p=0.031$)。一方、血糖コントロール指標(HbA1c、グリコアルブミン)とは有意な関連を認めず、血清DPP-4活性はより長期の慢性高血糖曝露により上昇している可能性が示された。なお、血清DPP-4活性と様々な糖尿病合併症指標との関連は認められなかった。 血清DPP-4活性はγ-glutamyltransferase (GGT)と有意な単相間を認め($r=0.304$, $p=0.0075$)、GGTを従属変数とした多変量解析においても独立した規定因子として抽出された($\beta=0.213$, $p=0.035$)。1型糖尿病においてもDPP-4が糖代謝とは独立してGGTとの関連を呈したことより、肝疾患においても病態生理学的意義を有することが示唆された。 〔総 括(Conclusion)〕 1型糖尿病において血中DPP-4活性が血糖コントロール状態とは独立して有意に高値を示すことを見出した。1型糖尿病におけるDPP-4の糖尿病病態との関連、そして将来のDPP-4阻害療法の治療的有用性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大澤 彩恵子		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 下村 伸一郎
	副 査	大阪大学教授 桑本 宏実
	副 査	大阪大学教授 中神 啓須

論文審査の結果の要旨

ペプチド分解酵素であるDipeptidyl Peptidase (DPP)-4は、糖尿病の病態・悪化に深く関与する。これまで、2型糖尿病において血中DPP-4活性の上昇が報告され、実際にDPP-4阻害薬は2型糖尿病において広く用いられ大きな治療効果を上げているが、1型糖尿病における同酵素活性についての詳細は未だ明らかではない。

今回申請者は、1型糖尿病において血中DPP-4活性を測定し、各種臨床指標との関連性を検討することを目的に研究を行った。1型糖尿病患者群は健常人群と比べ、有意に血清DPP-4活性高値を呈した。さらに、血清DPP-4活性は γ -glutamyltransferase (GGT)と有意な関連を認め、肝疾患との関連性を有することが示唆された。

本研究において申請者は1型糖尿病において血中DPP-4活性が有意に高値を示すことを見出し、これは1型糖尿病におけるDPP-4の糖尿病病態との関連性を示唆するものであり、学位に値すると考える。