

KAMATA K, MIZUKAMI H, INABA W, TSUBOI K, TATEISHI Y, YOSHIDA T, and YAGIHASHI S. Islet amyloid with macrophage migration correlates with augmented β -cell deficits in type 2 diabetic patients. *Amyloid* 2014; 21(3), 191-201.

ヒト2型糖尿病における膵島アミロイド沈着は膵島炎症を惹起し、 β 細胞容積を低下させる

大館市立総合病院 消化器・血液・腫瘍内科
弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座
鎌田 耕 輔

【背景】膵ランゲルハンス島におけるアミロイド (I_A) 沈着は1901年に Opie らによって初めて報告され¹⁾, 現在ではヒト2型糖尿病に特徴的な膵島病変として広く認識されている. 1973年には I_A は islet amyloid polypeptide (IAPP), 別名 amylin から構成されていることを Westermarck らが報告した²⁾. 動物実験などでは I_A の膵 β 細胞死に対する毒性が報告されているが, ヒト2型糖尿病患者の I_A 沈着と膵内分泌細胞変化との関連については未だ一定の結果が得られていない³⁾. 一方で2型糖尿病患者膵島では炎症が惹起されていることが示されており, β 細胞脱落との関わりが示唆されている⁴⁾. しかしながら, I_A 沈着と炎症所見との関連も明らかではない. そこで今回, 日本人2型糖尿病患者の剖検膵を用いて, I_A 沈着と膵島の内分泌細胞容量や β 細胞脱落, 炎症との関連につき, 臨床所見も含めて検索した.

【材料と方法】弘前大学医学部附属病院および関連病院で行われた2000年~2012年の剖検膵標本を用いた. 膵臓は死後5時間以内のものに限定し, HE染色で線維化, 自己融解がない症例を用いた. 118例の糖尿病症例のうち, 32例 (27.1%) にアミロイド沈着が認められた. そのうち6例は組織の状態が不良であったため, 26例を I_A 沈着2型糖尿病群 (D_{A+}) と定義した. 次に D_{A+} と年齢, 罹病期間を対照させた I_A 非沈着2型糖尿病群 (D_{A-}) 20例と, 年齢, 男女比を一致させた, I_A 沈着のみられない非糖尿病群 (ND) 20例を抽出し, 比較検討した.

病理学的検討として, パラフィン切片上でチオフラビンT及びクロモグラニンA抗体による2重蛍光染色を行い, 膵に占める I_A 容積 (V_{IA}) (%), 内分泌細胞容積 (V_{IE}) (%), 膵島容積 (V_I) (%) をそれぞれ形態計測した. その後, グルカゴン, インスリン, ソマトスタチン, PP に対する免疫4重染色を施行し α 細胞容積 (V_α) (%), β 細胞容積 (V_β) (%), δ 細胞容積 (V_δ) (%), PP細胞容積 (V_{PP}) (%) を計測した. また膵島における炎症反応としてCD68, CD163染色によりM1, M2マクロファージの浸潤をそれぞれ評価した. さらに β 細胞のDNA障害マーカーとして γ H2AXの免疫染色を行い, 酸化ストレス傷害を半定量的に評価した. また臨床所見との関連を検索するため, V_{IA} とBMI, HbA1c, 罹病期間, 年齢との相関について検討した. V_{IA} と臨床所見および膵内分泌細胞容積に関しては相関分析を行った. また3群間の比較はBonferroniのpost-hoc検定を用いた.

【結果】 D_{A+} 群の V_{IA} は平均0.37%で, C, D群は全例0.01%未満であった. V_{IE} は D_{A+} 群でC群に比し有意に減少していた ($p<0.05$). 免疫4重染色の結果, V_β はC群1.3%, D群1.0%, D_{A+} 群0.78%で, C群に比しD群で約20% ($p<0.05$), D_{A+} 群で約40%低下していた ($p<0.01$). V_α は D_{A-} 群でC群に比べ有意な増加が認められたが ($p<0.01$), D_{A+} 群とC群の間には有意差は認められなかった. V_δ , V_{PP} は3群間で差は認められなかった. V_{IA} と V_β , V_α には有意な逆相関が認められた ($p<0.05$). 炎症反応については, D_{A+} 群の膵島においてCD68(M1)優位のマクロファージの浸潤が認められた ($p<0.01$ vs C, D). C, D群ではマクロファージの浸潤は少数であり, M2優位であった. γ H2AXの膵島における陽性率は, C群に比べD群

でやや増加したが、有意差は認められなかった。D_{A+}群においては、C、D_{A-}群に比べ γ H2AX陽性細胞の有意な増加が認められた。(p<0.01)。V_{IA}とBMIは有意な相関関係が認められたが、HbA1c、罹病期間、年齢との相関は認められなかった。

【結論】 今回の研究結果から、日本人2型糖尿病患者の膵臓では、欧米人に比してI_A沈着の頻度が比較的低いことが証明された。またD_{A+}群ではC、D_{A-}群に比しV_{IE}、V _{β} が有意に減少し、I_Aが β 細胞容積の減少に促進的に作用していることが示唆された。この結果は欧米人での成績を支持するものであり、I_A沈着の役割は日本人、欧米人共通の機序が作動しているものと推定される。特に今回の研究からI_A沈着とマクロファージ浸潤との有意な相関がみられ、炎症反応の亢進を介した β 細胞脱落の機序が作動しているものと考えられた。またV_{IA}とBMIの有意な相関関係から、肥満がI_A沈着を促進する可能性も考えられた。今後日本人でも肥満型2型糖尿病の増加によりI_A沈着の頻度が高くなるものと思われる。今回の研究結果から、I_A沈着や炎症機構抑制による β 細胞脱落防止が、今後の2型糖尿病の新しい治療標的となることが示された。

【参考文献】

- 1) Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans. *J Exp Med.* 1901;5:527-540.
- 2) Westermark P, Wernstedt C, Wilander E, Hayden DW, O'Brien TD, Johnson KH. Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:3881-3885.
- 3) Ehses JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, Gueripel X, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007;56:2356-2370.
- 4) Jürgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, Udayasankar J, Subramanian SL, Zraika S, Aston-Mourney K, et al. β -Cell loss and β -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *Am J Pathol.* 2011;178:2632-2640.