

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域腫瘍標的分子制御学 氏名 鎌田耕輔
<p>(論文題目)</p> <p>Islet amyloid with macrophage migration correlates with augmented β-cell deficits in type 2 diabetic patients</p> <p>(2型糖尿病患者におけるアミロイド沈着は膵島内にマクロファージの浸潤を伴いβ細胞の減少と関連する)</p>	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>【背景】膵ランゲルハンス島におけるアミロイド (IA) 沈着は 1901 年に Opie らによって初めて報告され、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 IA 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。動物実験などでは IA 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 IA 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。一方、2 型糖尿病患者膵島での炎症所見が示されておりβ細胞脱落との関わりが示唆されている。しかしながら、IA 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 IA 沈着とβ細胞脱落や炎症との関連について検索した。</p> <p>【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剖検からの膵標本を用いた。膵は死後 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。それらの症例から年齢、罹病期間を対照させた IA 非沈着 2 型糖尿病群 (D) 20 例、IA 沈着 2 型糖尿病群 (D_{IA}) 26 例を用い比較検討した。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 IA 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γH2AX 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 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</p>	

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_{IA} 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_{IA} 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_{IA} 群 0.78% で、C 群に比し D 群で約 20% ($p<0.05$)、D_{IA} 群で約 40% 低下していた ($p<0.01$)。V _{α} は D 群で C 群に比べ有意な増加が認められたが ($p<0.01$)、D_{IA} 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_{IA} 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_{IA} 群においては、C、D 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。とくに、D_{IA} 群では C、D 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。とくに今回の研究から 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 沈着や β 細胞容積減少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。

(1876/2000 文字)

- ※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。
※2 論文題目が英文の場合は () 内に和訳を付記すること。