

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域形態分子病理診断学教育研究分野 氏名 工藤和洋
<p>(論文題目) Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population.</p> <p>(Lipopolysaccharide-binding protein(LBP)は日本人における痛覚閾値異常のバイオマーカーとなりうる)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 小径神経障害(Small fiber neuropathy: SFN)は糖尿病性多発神経障害(DPN)の早期に発現する。しかし、その機序については十分明らかになっていない。進行期の DPN ではポリオール経路、酸化ストレス、AGE、炎症が活性化しているが、これらの因子がどのように、どの程度早期の DPN に関与しているかは不明である。我々は日本人を対象に、表皮内電気刺激による痛覚閾値 (Pain threshold from intraepidermal electrical stimulation: PINT) を調査した。また、DPN の病態を反映していると考えられる臨床血液学的因子の相関について検討した。</p> <p>【対象と方法】 2017 年の岩木健康増進プロジェクト健診に参加した 1030 人 (平均年齢 <math>54.4 \pm 0.5</math> 歳) を対象に行った。空腹時血糖値、グリコヘモグロビン A1c (HbA1c) により、コントロール (n=894)、2 型糖尿病 (T2DM-S) (n=81)、空腹時高血糖 (Impaired fasting glucose-subject: IFG-S) (n=55) の 3 群に分類した。2 型糖尿病群は HbA1c 値により T2DM-L(HbA1c6.5%以上 7.5%未満)と T2DM-H(HbA1c7.5%以上)に層別化した。臨床データを集計し、痛覚閾値と臨床血液学的データの関係について、分散、多重比較 (post-hoc test)、<math>\lambda</math> 二乗検定を行い、検討した。</p> <p>【結果】 単変量の線形回帰分析では PINT と、血清 lipopolysaccharide-binding protein(LBP)レベルに有意な相関を認めた (<math>\beta = 0.1025</math>, <math>p = 0.001</math>)。臨床因子の調整後でも正の相関が認められた (<math>\beta = 0.070</math>, <math>p = 0.034</math>)。LBP レベルは糖代謝に関するマーカー (HbA1c, FBS, HOMA-IR, F-IRI) と相関していた。ロジスティック回帰分析では LBP 高値 (<math>&gt;6.7\text{mg/dL}</math>) は PINT 異常 (<math>\geq 0.35\text{mA}</math>) の有意な危険因子であった。LBP は炎症マーカーである高感度 CRP (Hs-CRP) と相関していた (<math>p &lt; 0.01</math>)。その一方で、アキレス腱反射(ATR)低下、自覚症状とは相関していなかった。Hs-CRP は空腹時高血糖群、糖尿病群でもコントロールに比し上昇していた。T2DM 群を層別化したところ、T2DM-H でコントロールよりも PINT が増加していた。Hs-CRP, pentosidine (終末糖化産物)、尿中 8-OHdG (酸化ストレスマーカー) は T2DM-H でその他よりも有意に上昇していた。対照的に LBP は空腹時高血糖群、糖尿病群でコントロールと比較して上昇していたが、それら同士に有意差は認められなかった。</p> <p>【結語】</p> <p>今回の研究で、初めて、PINT が LBP と有意に相関する事が明らかになった。一般的に、LBP はリポ多糖 (LPS) に誘発される自然免疫の代替バイオマーカーと考えられている。LPS は感染症の際に TLR4 等を介した種々の炎症反応の引き金になることが知られている。最近の研究では肥満や 2 型糖尿病のような代謝障害が血清の LPS レベルを上昇させることが判明しており、代謝性内毒素症 (metabolic endoxemia) と呼ばれる。実験的 DPN の進行と TLR2/4 経路が関係しているとする報告もある。これらから、metabolic endotoxemia による低レベルの炎症反応が、前糖尿病段階の SFN に関与し</p>	

ている可能性が示唆された。DPNにおいて腸内細菌叢が変化しているかどうかに関しては不明であるが、ライフスタイルへの介入で腸内細菌を改善することが前糖尿病段階での小径神経障害の治療と成りうる可能性がある。

ヒトの血清 LBP レベルと 2 型糖尿病およびその合併症には密接な関係があると報告されている。我々の結果でもインスリン抵抗性と LBP の間に相関が見られた。今回の我々のデータでは、LBP レベルは自然免疫のマーカーとして、Hs-CRP と相関していた。一方で、Hs-CRP とは異なり、LBP レベルは糖尿病の進行度とは直接は相関していなかった。これらの結果は、metabolic endotoxemia は前糖尿病段階から軽度の炎症反応を持続的に発生させること、進行した糖尿病状態ではより強い別の要素が追加されて炎症が促進されることを示唆している。

今回の研究では抗酸化ストレス分子についても検討したが、それらと PINT、糖尿病状態には相関が見られなかった。一方で酸化ストレスマーカーである 8-OHdG は PINT と相関しており、T2DM-H で有意に増加していた。以前の研究で、抗酸化分子が DPN グループで低下していることが報告されている。その研究では DPN の診断は神経伝導速度と振動覚の閾値でされており、小径神経の評価は行われていない。これらのことから、早期の DPN では全身の抗酸化防御は正常で、抗酸化機序の欠落が DPN の進行とともに顕在化すると考えられる。