

氏 名	堤 千 春
(ふりがな)	(つつみ ちはる)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成24年2月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies (劇症1型糖尿病における Class II HLA 遺伝子型 : 全国調査におけるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体との関連)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 浮 村 聡 教授 樋 口 和 秀 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景および目的》

劇症1型糖尿病は2000年に報告された1型糖尿病に属する新しい疾患概念である。劇症1型糖尿病以外の急性発症1型糖尿病と同様に、発症時に高血糖とケトアシドーシスを伴うが、先行感染症状後に極めて急速な膵β細胞破壊が生じる結果、著明な高血糖を認めるにもかかわらず、過去1-2ヶ月の平均血糖を示すHbA1c値が正常または軽度上昇にとどまり、発症時に既に内因性インスリン分泌が著しく低下しているという点において、著しく異なる。劇症1型糖尿病の発症機序は未だ明らかでないが、ウイルス感染などの環境因子と、遺伝因子の両者が関与していると考えられている。1型糖尿病の疾患感受性に最も

強く関与する遺伝子座は、human leukocyte antigen (HLA)のうち、Class II領域のDR-DQ遺伝子である。Class II HLA 血清型を検討した全国調査によると、劇症1型糖尿病患者ではHLA-DR4-DQ4が有意に高頻度であることが報告されている。しかし、Class II HLA 遺伝子型との関連については少数例での報告にとどまる。そこで我々は、全国規模でサンプルの収集を行い、多数例の劇症1型糖尿病におけるClass II HLA 遺伝子型の特徴を明らかにすることを目的とした。

《対象および方法》

日本糖尿病学会劇症1型糖尿病調査研究委員会による診断基準を満たす劇症1型糖尿病患者207名（グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体陽性群25名、GAD抗体陰性群182名）と、75g糖負荷試験により正常耐糖能と診断された325名の健常対照者を対象とした。末梢血白血球からDNAを抽出し、HLA-DRB1およびDQB1をPCR sequence-specific primerあるいはPCR sequence-specific oligonucleotide法によってタイピングを行い、 χ 二乗検定を用いて比較検討した。P値は、アリル数で修正したPc値を用い、Pc<0.05を統計学的有意とした。

《結 果》

- 1) 全劇症1型糖尿病患者において、*DRB1-DQB1* ハプロタイプの頻度は、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* および *DRB1*09:01-DQB1*03:03* が、健常対照者に比べ有意に高頻度であり、*DRB1*01:01-DQB1*05:01*、*DQB1*08:03-DQB1*06:01* および *DRB1*15:02-DQB1*06:01* が有意に低頻度であった。
- 2) GAD 抗体陰性群においても、*DRB1-DQB1* ハプロタイプの頻度は、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* および *DRB1*09:01-DQB1*03:03* が、健常対照者に比べ有意に高頻度であり、*DRB1*01:01-DQB1*05:01*、*DQB1*08:03-DQB1*06:01* および *DRB1*15:02-DQB1*06:01* が有意に低頻度であった。

- 3) GAD 抗体陽性群においては、*DRB1*09:01-DQB1*03:03*のみが有意に高頻度であり、GAD 抗体陰性群と比較しても有意に高頻度であった (44.0 vs 22.8%、 $P=0.031$)。
- 4) 有意に高頻度であった *DRB1*04:05-DQB1*04:01* および *DRB1*09:01-DQB1*03:03* の遺伝学的関与の差異を明らかにするため、各々のホモとヘテロの頻度について比較した。全劇症 1 型糖尿病患者において *DRB1*04:05-DQB1*04:01* のホモおよびヘテロ、かつ *DRB1*09:01-DQB1*03:03* をホモで有する頻度は、健常対照者に比べ有意に高頻度であった。GAD 抗体陰性群においても *DRB1*04:05-DQB1*04:01* のホモおよびヘテロ、かつ *DRB1*09:01-DQB1*03:03* をホモで有する頻度は、健常対照者に比べ有意に高頻度であったが、GAD 抗体陽性群においては、*DRB1*09:01-DQB1*03:03* のホモおよびヘテロが、健常対照者と比べ有意に高頻度であった。

《考 察》

本研究では、全国規模で調査を行い、多数例において劇症 1 型糖尿病と Class II HLA 遺伝子型の関連を検討し、さらに GAD 抗体の有無別に検討したところ、劇症 1 型糖尿病と健常対照者との比較において、Class II HLA 遺伝子型の関連が異なる可能性があることが認められた。今回の結果より、Class II HLA と GAD 抗体の両者の観点から、劇症 1 型糖尿病には、1) 多数を占め、GAD 抗体陰性で、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* との関係が強いものと、2) 少数の、GAD 抗体陽性で、*DRB1*09:01-DQB1*03:03* との関係が強いもの、の少なくとも 2 つのサブタイプが存在することが示唆された。

《結 語》

今回の大規模研究は、劇症 1 型糖尿病における Class II HLA 遺伝子型の特徴を明らかにし、劇症 1 型糖尿病の疾患感受性に対する遺伝因子の関与を、GAD 抗体の有無別に検討した。Class II HLA と GAD 抗体の両者の観点から、劇症 1 型糖尿病には、少なくとも 2 つのサブタイプが存在することが示唆された。

論文審査結果の要旨

劇症 1 型糖尿病の発症機序は未だ明らかではないが、ウイルス感染などの環境因子と、遺伝因子の両者の関与により、極めて短期間に膵β細胞破壊が生じ発症すると推察されている。申請者は、1 型糖尿病の疾患感受性に最も強く関与する遺伝子座である human leukocyte antigen (HLA)のうち、Class II 領域の DR-DQ 遺伝子に着目し、全国規模でサンプルの収集を行い、劇症 1 型糖尿病における Class II HLA 遺伝子型の特徴を検討している。

その結果、劇症 1 型糖尿病患者において、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* および *DRB1*09:01-DQB1*03:03* が健常対照者に比べ有意に高頻度であり、*DRB1*01:01-DQB1*05:01*、*DQB1*08:03-DQB1*06:01* および *DRB1*15:02-DQB1*06:01* が有意に低頻度であった。さらに、劇症 1 型糖尿病の大多数を占めるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体陰性群では、*DRB1*04:05-DQB1*04:01* との関係が強く、少数の GAD 抗体陽性群では、*DRB1*09:01-DQB1*03:03* との関係が強いことが明らかとなっている。全国規模の調査により、劇症 1 型糖尿病と Class II HLA 遺伝子型の関連が示され、劇症 1 型糖尿病の疾患感受性に対する遺伝因子の関与が、GAD 抗体の有無によって異なることが示されたことは新しい知見であると考えられる。

本論文は、劇症 1 型糖尿病には、Class II HLA と GAD 抗体の両者の観点から、少なくとも 2 つのサブタイプが存在することを示唆しており、本疾患の成因を解明する上で意義深い。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Diabetes Investigation 3(1): 62-69, 2012