

氏名（本籍）	岩淵 敦（千葉県）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 6735 号
学位授与年月	平成 25 年 11 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Serum dipeptidyl peptidase 4 activity in children with type 1 diabetes mellitus (1 型糖尿病小児における血清 DPP4 活性)

主査	筑波大学教授	医学博士	川上 康
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	高橋 昭光
副査	筑波大学講師	博士（医学）	山岸 良匡
副査	筑波大学助教	博士（医学）	友常 祐介

## 論文の内容の要旨

### （目的）

Dipeptidyl Peptidase 4(DPP4)はアミノ基側末端から 2 番目にプロリンあるいはアラニン残基を有するペプチドからジペプチドを切り出す酵素であり、基質にインクレチンが含まれることから 2 型糖尿病の治療標的として注目されている。ヒト血清 DPP4 活性の由来は、リンパ球表面に発現する CD26 が血中に遊離したものであり、1 型糖尿病における T 細胞免疫異常との関係が注目されている。また、DPP4 の基質が多岐に及ぶことから、インスリン感受性／抵抗性に関係する因子も影響されると考えられている。本研究の目的は、小児 1 型糖尿病発症初期において、血清 DPP4 活性と免疫異常／インスリン感受性に関連する因子との関係を検討し、病態解明をめざすことである。

### （対象と方法）

対象は 48 例の前思春期 1 型糖尿病小児（平均 9.5 歳、うち男児 19 例、女児 29 例、平均罹病期間 3.9 年、平均 HbA1c8.0%）および、正常対照として小児内分泌外来を受診した患児のうち内分泌異常がないと診断された小児のうち年齢・性別をマッチさせた 26 例（平均 9.7 歳、うち男児 14 例、女児 12 例）である。外来受診時に空腹時採血を行い、血清 DPP4 活性を酵素基質法で、血清アディポネクチン濃度を ELISA で、血清 C ペプチド濃度を化学発光酵素免疫測定法で、GAD 抗体価を RIA 法で測定した。診療情報から血糖値、HbA1c、身長、体重、BMI、1 日のインスリン使用量、糖尿病の罹病期間を収集した。各パラメーターの群間での有意差の検定には Student の t テストを用い、血清 DPP4 活性に影響を与える因子を重回帰分析法で検討した。

### （結果）

血清 DPP4 活性は 1 型糖尿病群では正常対照群より有意に高値であった（ $3.50 \pm 0.99$  対  $2.67 \pm 0.77$  U/ml）が、血清アディポネクチン濃度は有意な差は認められなかった（ $9.0\text{--}14.5$  対  $9.1\text{--}14.4$   $\mu\text{g/ml}$ ）。1 型糖尿病群において血清 DPP4 活性と血清アディポネクチン濃度の間に有意

な負の相関がみられた ( $r=-0.32$ ,  $p<0.05$ )。1 型糖尿病群での血清 DPP4 活性と年齢・BMI・HbA1c・インスリン使用量・血糖値・糖尿病罹病期間・血清 C ペプチド・GAD 抗体価の間には有意な相関は認められなかった。重回帰分析によって血清 DPP4 活性に影響を与えるパラメーターの寄与を解析した結果、血清アディポネクチン濃度は単独で血清 DPP4 活性の 10%に影響するパラメーターであり、年齢・性別・BMI・HbA1c・血糖・インスリン使用量は有意パラメーターではなかった。GAD 抗体価が陽性期の症例では T 細胞の免疫異常がより active であるという仮説に基づき、1 型糖尿病群を GAD 抗体の陽性と陰性に分けて DPP4 活性を検討したが、2 群間での有意な差は見られなかった。同様に血清 C ペプチドが残存している症例も免疫異常が active であると仮定して検討したが、血清 C ペプチドが感度以下の症例と測定可能な症例の間に血清 DPP4 活性の差は認められなかった。

#### (考察)

小児の 1 型糖尿病における血清 DPP4 活性を検討した報告はなく、成人では結果が一定しない。血清 DPP4 活性と同時にリンパ球表面の CD26 発現を併せて検討した報告では、血清 DPP4 活性の上昇とリンパ球表面の CD26 発現の減少が認められており、1 型糖尿病における T 細胞を介した免疫異常を反映していると考えられる。本研究で示された血清 DPP4 活性高値は、小児 1 型糖尿病症例は比較的罹病期間が短いため、発症早期の免疫異常をより直接的に反映している可能性が考えられる。リンパ球表面の CD26 発現を併せて検討することで小児 1 型糖尿病における免疫異常の病態を一層理解できる可能性がある。血清 DPP4 活性と血清アディポネクチン濃度の相関については、日本人正常成人を対象にした検討では本研究と同様に負の相関が認められている。1 型糖尿病症例における血中アディポネクチン濃度はインスリン感受性と正相関することが示されている。本研究で、1 型糖尿病群で血清 DPP4 活性が高値であったことはインスリン感受性の低下を表していると考えられ、血清 DPP4 活性とアディポネクチンの負の相関もこれに合致すると推察される。血清 DPP4 活性がインスリン抵抗性の関与する機序については、ヒト脂肪細胞を用いた *in vitro* の実験で DPP4 が autocrine, paracrine を介してインスリンのシグナリングを阻害することが示されている。また、血清 DPP4 活性の高値は小児 1 型糖尿病における発症初期からのインスリン抵抗性を反映している可能性がある。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

小児 1 型糖尿病における血清 DPP4 活性が正常対照より高く、血清アディポネクチン濃度と負の相関を示すことを初めて報告した論文である。DPP4 の高値を GAD 抗体の有無で説明することはできず、リンパ球表面抗原も含めた検討により、病態が一層解明されることが期待される。

平成 25 年 10 月 3 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。