

目的：DPP4 (Dipeptidyl Peptidase 4) は細胞表面に膜蛋白として及び血中に遊離体として存在する。血清 DPP4 が 1 型糖尿病に關与する病態として①血清 DPP4 活性によって GLP-1 が不活化され血糖が上昇する②リンパ球表面に DPP4 が高発現となり、リンパ球の活性化を介して膵島破壊を促進する③脂肪組織で DPP4 を発現したリンパ球による炎症を介してインスリン抵抗性を増強する、という 3 つの機序が指摘されているが、小児の 1 型糖尿病で検討された報告はない。

本研究では 1 型糖尿病小児における血清 DPP4 活性を測定し正常小児と比較する。さらにその意義を上記の 3 つの病態ごとに考察する。

①血清 DPP4 活性と血糖制御指標である血糖・HbA1c との間に正の相関があるか。

②血清 DPP4 活性とリンパ球活性指標である GAD 抗体との間に負の相関があるか。

③血清 DPP4 活性とインスリン抵抗性のマーカーの間に (BMI、インスリン使用量との間に正の、アディポネクチンとの間に負の) 相関があるかを検討し、血清 DPP4 活性が 1 型糖尿病の病態に与える影響を考察する。

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ことが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)。いずれも外来受診時に空腹時採血を行い、血清 DPP4 活性を EMD 社の酵素基質法を用いたキットで、血清アディポネクチン濃度を Linco 社の 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 ± 0.99 対 2.67 ± 0.77 U/ml)。1 型糖尿病群での血清 DPP4 活性と年齢・性別との間に有意な相関はなかった。

①1 型糖尿病群での血清 DPP4 活性と血糖値・HbA1c 抗体価の間には有意な相関は認められなかった。

②1 型糖尿病群での血清 DPP4 活性と GAD 抗体価・C ペプチド・糖尿病罹病期間の間には有意な相関はなく、GAD 抗体・C ペプチドそれぞれの陽性群と陰性

群との間にも血清 DPP4 活性の有意な差は認められなかった。

③1 型糖尿病群での血清 DPP4 活性と BMI・インスリン使用量の間には有意な相関は認められなかったが、血清アディポネクチン濃度との間には有意な負の相関が認められた ($r=-0.32$, $p<0.05$)。

考察：これまでの報告で小児の 1 型糖尿病における血清 DPP4 活性を検討したものはなく、成人ではその結果が一定しない。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での発現の減少が認められており、これは 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。本研究では血清 DPP4 活性が高値を示している点で一致しており、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これまで小児で検討された報告はないが、日本人の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 型糖尿病患者における血清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。本研究では 1 型糖尿病群で血清 DPP4 活性が高い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、また血清 DPP4 活性と血清アディポネクチン濃度の負の相関もこれに合致すると考えられる。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、ヒトの脂肪細胞を用いた *in vitro* の実験で遊離 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おり、アディポネクチン以外にも多種のアディポサイトカインの関与が考えられる。

結論：1 型糖尿病の小児における血清 DPP4 活性は正常対照より高く、アディポネクチンと負の相関を示した。血清 DPP4 活性高値と血糖制御機構、リンパ球機能との関連は不明で、リンパ球表面抗原も含めた検討が望まれる。また、DPP4 活性の高値は 1 型糖尿病小児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。