

- Mackay IR, Holman RR 2005 IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia* 48:703–708
10. Takino H, Yamasaki H, Abiru N, Sera Y, Abe T, Kawasaki E, Yamaguchi Y, Eguchi K, Kanazawa Y, Nagataki S 2002 Antibodies to GAD in Japanese patients classified as type 2 diabetes at diagnosis. High titre of GAD Ab is a predictive marker for early insulin treatment-report of West Japan (Kyushu, Yamaguchi, Osaka) study for GAD Ab(+) diabetes. *Diabet Med* 19:730–734
 11. National Diabetes Data Group 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039–1057
 12. Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S 1994 Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 43:80–86
 13. Kawasaki E, Abiru N, Ide A, Sun F, Fukushima T, Takahashi R, Kuwahara H, Fujita N, Kita A, Oshima K, Uotani S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Eguchi K 2003 Epitope analysis of GAD65 autoantibodies in Japanese patients with autoimmune diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1005:440–448
 14. Kawasaki E, Sera Y, Fujita N, Yamauchi M, Ozaki M, Abe T, Yamakawa K, Uotani S, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Uchigata Y, Matsuura N, Eguchi K 2001 Association between IA-2 autoantibody epitope specificities and age of onset in Japanese patients with autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 17:323–331
 15. Yu L, Robles DT, Abiru N, Kaur P, Rewers M, Kelemen K, Eisenbarth GS 2000 Early expression of antiinsulin autoantibodies of humans and the NOD mouse: evidence for early determination of subsequent diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1701–1706
 16. Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, Wenzlau JM, Davidson HW, Hutton JC, Eguchi K 2008 Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51:2299–2302
 17. Daw K, Powers AC 1995 Two distinct glutamic acid decarboxylase autoantibody specificities in IDDM target different epitopes. *Diabetes* 44:216–220
 18. Richter W, Shi Y, Baekkeskov S 1993 Autoreactive epitopes defined by diabetes-associated human monoclonal antibodies are localized in the middle and C-terminal domains of the smaller form of glutamic decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2832–2836
 19. Falorni A, Ackefors M, Carlberg C, Daniels T, Persson B, Robertson J, Lernmark A 1996 Diagnostic sensitivity of immunodominant epitopes of glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies in childhood IDDM. *Diabetologia* 39:1091–1098
 20. Hampe CS, Hammerle LP, Bekris L, Ortqvist E, Kockum I, Rolandsson O, Landin-Olsson M, Törn C, Persson B, Lernmark A 2000 Recognition of glutamic acid decarboxylase (GAD) by autoantibodies from different GAD antibody-positive phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4671–4679
 21. Törn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, Palmer JP, Arnqvist HJ, Blohmé G, Lithner F, Littorin B, Nyström L, Scherstén B, Sundkvist G, Wibell L, Ostman J 2000 Prognostic factors for the course of β cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4619–4623
 22. Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G 2001 High levels of antigen-specific islet antibodies predict future β -cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3032–3038

1 型糖尿病の成因

川崎英二

長崎大学病院生活習慣病予防診療部

● Key Words ● 遺伝因子, 制御性 T 細胞, 自己抗体

Summary

- 最近のゲノムワイド関連解析研究 (GWAS) により 1 型糖尿病の遺伝因子が数多く発見され、病型との関連も明らかになりつつある。
- 1 型糖尿病の発症には、自己反応性 T 細胞と制御性 T 細胞のバランスが重要であり、制御性 T 細胞の量的・質的強化による発症・進行予防が試みられつつある。
- 新たに発見された抗 ZnT8 抗体は、1 型糖尿病の診断マーカーとして有用であり、第 4 の膵島関連自己抗体と位置づけられている。

日本人 1 型糖尿病の特徴

1 型糖尿病は膵ランゲルハンス島 β 細胞の選択的破壊によりインスリンの絶対的不足をきたし発症する糖尿病で、自己免疫性 (1A 型) と特発性 (1B 型) に分類される。1A 型糖尿病は、疾患感受性あるいは抵抗性の遺伝因子とウイルス感染などの環境因子との相互作用のもと、複数の β 細胞自己抗原に反応する T 細胞がキープレーヤーとなって、 β 細胞傷害へ導かれると考えられている。図 1 に示すように、14 歳未満の小児における 1 型糖尿病の年間発症率は 10 万人あたり約 2.3 人で、毎年約 450 人が発症している計算になる。性別で見ると、白人では男女差がないのに対し、日本人では男性：女性=1：1.4~1.5 と女性に多い。日本人における 1 型糖尿病の好発年齢は 2 峰性であり、最初のピークは 4 歳あたり、2 番目のピークは思春期にみられる。これは、白人の好発年齢 (思春期と 40

歳あたり) とは異なっている。臨床的には、劇症型、急性型、緩徐進行型の少なくとも 3 つの病型が存在し、小児期発症では急性型の割合が約 90% と多く、劇症型はまれである。一方、成人以降に発症する 1 型糖尿病では、GAD 抗体陽性 NIDDM も含めた緩徐進行型の割合が 3 分の 2 を占めている¹⁾。

1 型糖尿病の遺伝因子

図 2 に 1 型糖尿病の発症メカニズムを模式的に示している。胸腺から逃れた自己反応性 T 細胞 (effector T 細胞：TE) は、膵所属リンパ節において樹状細胞などの抗原提示細胞から自己抗原断片の提示を受け活性化されると細胞傷害性 T 細胞 (T ヘルパー 1 細胞：Th1) へと変化し、膵島周囲へ集まり、やがて膵島内部へと浸潤することで β 細胞を破壊し始める。その過程を抑制

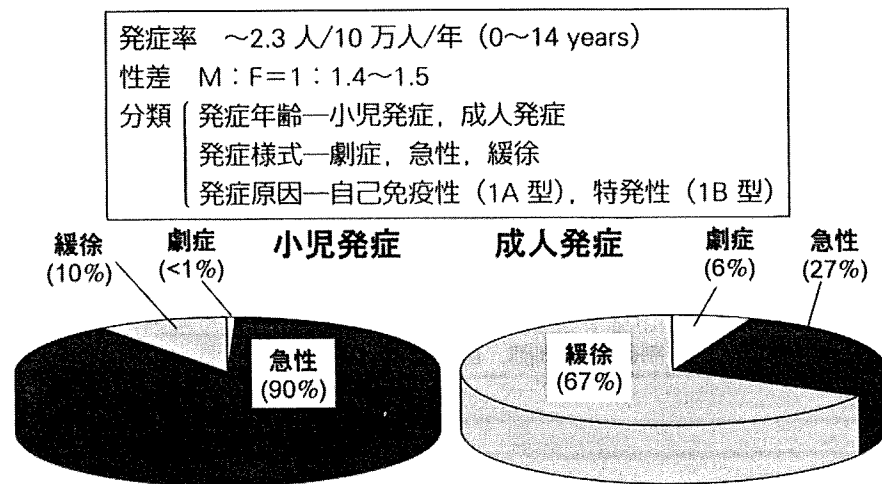


図 1. 日本人 1 型糖尿病の特徴
 (文献 1) より引用)

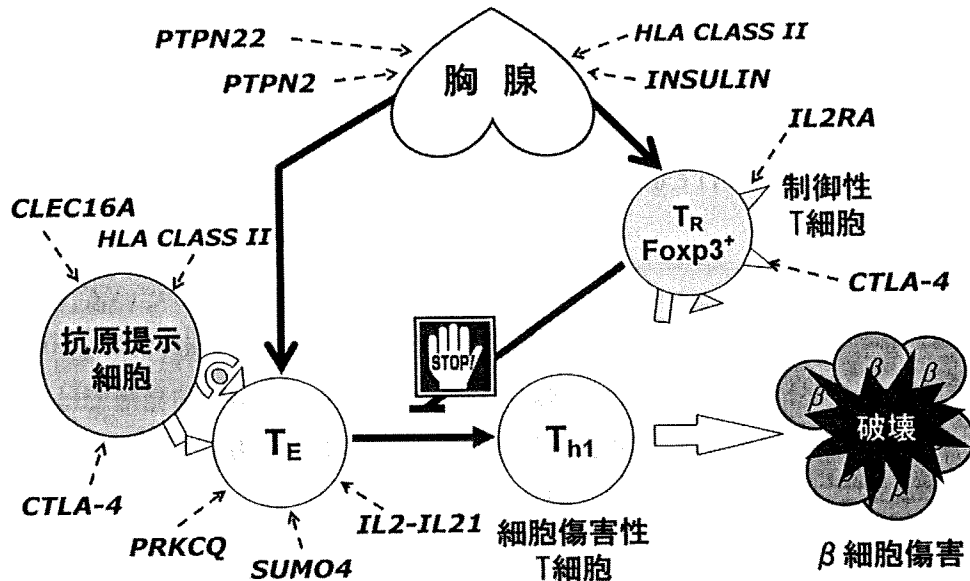


図 2. 1A 型糖尿病の疾患感受性遺伝子

するように働く細胞が制御性 T 細胞 (FoxP3 陽性 regulatory T 細胞: T_R FoxP3⁺) で、健常人では、自己反応性 T 細胞が存在しても制御性 T 細胞の機能が勝るため自己免疫疾患の発症が抑えられている。1A 型糖尿病の最も強力な遺伝因子は HLA クラス II (DR, DQ) であり、胸腺や脾リンパ節などにおける抗原提示に関与している。急性型では HLA-DR4 と -DR9 が強い相関を示すのに対し、劇症型では DR4 のみが発症に関与し、病型により異なった関与を示す。また、疾

患抵抗性 HLA の関与も両病型で異なっている。さらに、1 型糖尿病の発症には HLA 以外の遺伝子 (non-HLA 遺伝子) も必要であり、図 2 に示すように、*INS*, *CTLA4*, *PTPN22*, *IL2RA*, *SUMO4* などが胸腺における自己反応性 T 細胞の選択、制御性 T 細胞の機能、自己反応性 T 細胞活性などに関与していることが示されている。最近では全ゲノム関連解析研究 (GWAS) により *PTPN22*, *CLEC16A*, *PRKCQ*, *IL2-IL21* などが新たな遺伝因子として同定されており、病型によ

表 1. 1 型糖尿病の病型による疾患感受性遺伝子の関わり方の相違
(*IL2RA* 遺伝子多型の場合)

	<i>rs706778</i> *			<i>rs3118470</i> **		
	OR	95%CI	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>p</i>
急性	1.54	1.21-1.96	0.0004	1.50	1.16-1.94	0.0019
緩徐	1.03	0.73-1.44	NS	0.79	0.54-1.17	NS
劇症	1.05	0.43-2.57	NS	0.85	0.31-2.30	NS

*AA vs. AG+GG, **GG vs. AG+AA
〔文献 2〕より引用〕

表 2. 制御性 T 細胞を誘導・増殖させる手法

- ①抗 T 細胞抗体 (Thymoglobulin)
〔Minamimura K, et al : J Immunol 176 : 4125-4132, 2006.〕
- ②抗 CD3 抗体
〔Belghith M, et al : Nat Med 9 : 1202-1208, 2003.〕
- ③抗 CD45RO/RB 抗体
〔Gregori S, et al : J Exp Med 201 : 1293-1305, 2005.〕
- ④ラパマイシン
〔Battaglia M, et al : Blood 105 : 4743-4748, 2005.〕
- ⑤活性型ビタミン D3, デキサメサゾン
〔Vieira PL, et al : J Immunol 172 : 5986-5993, 2004.〕

〔文献 4〕より引用〕

る non-HLA 遺伝子の関与の違いも証明されている。たとえば、*IL2RA* 遺伝子多型の場合、急性型では疾患感受性遺伝子として働いているが、緩徐進行型や劇症型では発症に関連を示さないようである (表 1)²⁾。

1 型糖尿病における T 細胞免疫 (免疫制御)

1A 型糖尿病の病変のホールマークである膵島炎 (insulinitis) の研究は、自然発症動物モデルである NOD マウスにおいて主に行われており、その知見を応用した発症予防法の開発もなされている。近年、1A 型糖尿病をはじめとする種々の自己免疫疾患の成因において制御性 T 細胞の

機能が注目されており、NOD マウスにおいて制御性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺T 細胞) を消去すると、糖尿病の発症が早まることが知られている³⁾。また、1 型糖尿病患者血液中の制御性 T 細胞の機能が低下している (lazy regulatory T cell) ことも証明されており、自己反応性 T 細胞の抑制と制御性 T 細胞の量的・質的強化が、1A 型糖尿病の発症・進展予防に有用であることが容易に推測できる。表 2 に示すように、制御性 T 細胞を誘導・増殖させるいくつかの方法が発見され、抗 CD3 抗体やラパマイシンなど制御性 T 細胞の数や機能を高めることで 1 型糖尿病の発症・進展を予防する試みが検討されている (表 3)。

表 3. 1 型糖尿病患者の制御性 T 細胞は“働き者”になれるか？

- ①健常人, 1 型糖尿病患者の CD4⁺CD25⁻T 細胞から GAD・IGRP 特異的制御性 T 細胞を誘導することに成功
〔Long SA, et al : Eur J immunol 39 : 612-620, 2009.〕
- ②ラパマイシンが膵島移植を行った 1 型糖尿病患者の制御性 T 細胞機能を回復させることを証明 (*in vivo*)
〔Monti P, et al : Diabetes 57 : 2341-2347, 2008.〕
- ③抗 CD3/抗 CD28 抗体+IL2 により新規発症 1 型糖尿病患者の制御性 T 細胞を増殖させることに成功 (*ex vivo*)
〔Putnam AL, et al : Diabetes 58 : 652-662, 2009.〕

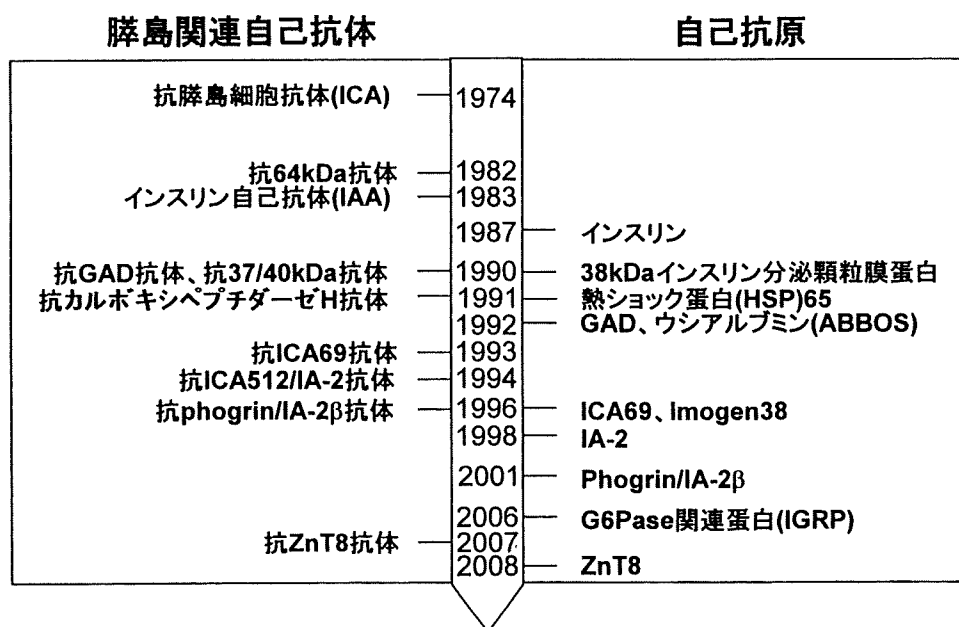


図 3. 1 型糖尿病における自己抗原と自己抗体の発見

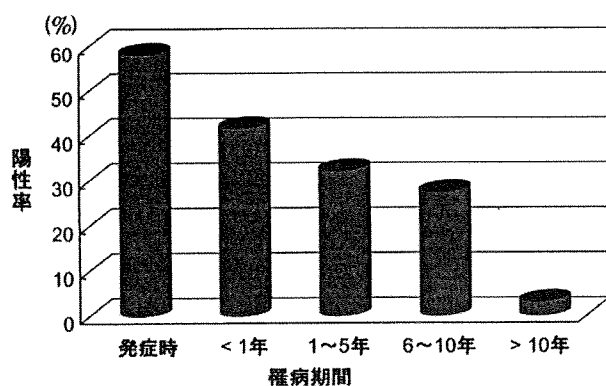


図 4. 1 型糖尿病の罹病期間別にみた抗 ZnT8 抗体の陽性率

膵島関連自己抗体の新たな展開

膵島関連自己抗体は、1 型糖尿病における自

己免疫の関与を証明する唯一の方法であり、1974 年に抗膵島細胞質抗体 (ICA) が発見されて以来、図 3 に示すような複数の自己抗体が発見された。このうちインスリン自己抗体 (IAA)、抗 GAD 抗体、抗 IA-2 抗体の臨床的有用性が数多くの研究者により証明され、これらは 1 型糖尿病の発症予知・診断において重要なマーカーとして臨床現場で使用されている。最近、約 10 年ぶりに新しい膵島関連自己抗体として抗 ZnT8 抗体が発見され、日本人における検討が開始されている。われわれの成績では、急性型の発症時における陽性率は約 60%で、緩徐進行型では約 20%であった。また、図 4 に示すように罹病期間とともに陽性率は急速に低下し、罹病期間

10年以上の症例での陽性率は約8%であった。また、現在診断に用いている抗GAD抗体、抗IA-2抗体、IAAと組み合わせて検討すると、発症時の症例の90%以上でこれら4つの自己抗体のいずれかが陽性となり、1A型糖尿病の診断率がさらに高まった。このように抗ZnT8抗体は、日本人においても第4の膵島関連自己抗体として、1型糖尿病の診断に有用であることが明らかになった。また、GAD抗体陽性NIDDM患者の進行予測における役割についての検討もなされつつある。

文献

- 1) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K : Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49 ; 828-836, 2006.
- 2) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, et al ; Japanese Study Group on Type 1 Diabetes Genetics : Genetic association between the interleukin-2 receptor- α gene and mode of onset of type 1 diabetes in the

Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 94 ; 947-952, 2009.

- 3) Fukushima K, Abiru N, Nagayama Y, et al : Combined insulin B : 9-23 self-peptide and polyinosinic-polycytidylic acid accelerate insulinitis but inhibit development of diabetes by increasing the proportion of CD4⁺Foxp3⁺regulatory T cells in the islets in non-obese diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 367 ; 719-724, 2008.
- 4) Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA : Human regulatory T cells : role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 223 ; 371-390, 2008.

Points

- ◆1型糖尿病では制御性T細胞の機能低下によって細胞傷害性T細胞を抑制できないことが、進行性の膵島 β 細胞破壊につながる。
- ◆新たに抗ZnT8抗体という膵島関連自己抗体の発見は、1型糖尿病の診断感度を向上させた。

12

特集 1型糖尿病のすべて —1型糖尿病の成因と病態—

1型糖尿病に合併する自己免疫疾患

川崎英二

長崎大学病院 生活習慣病予防診療部 准教授

自己免疫疾患は、自己免疫寛容が破綻し自己を非自己と認識する結果、免疫担当細胞により臓器特異的あるいは臓器非特異的な免疫反応が惹起されて発症する疾患である(■図1■)。1型糖尿病は、膵臓のランゲルハンス島(膵島)β細胞を標的とする自己反応性T細胞による破壊の結果、インスリン分泌枯渇を招く臓器特異的な自己免疫疾患であり、組織学的には膵島へのリンパ球浸潤(insulinitis, ■図2■)が特徴的である。1型糖尿病を含め自己免疫疾患の成因はいまだ十分に解明されているとはいえないが、同一家族へ異なる自己免疫疾患の集積性がみられたり、同一個人に複数の自己免疫疾患が出現したりする場合は、自己免疫疾患の成因に共通するメカニズムが存在することを示唆している。1型糖尿病の発症における自己免疫の関与を示唆する所見として、insulinitisの所見がみられること以外にも、患者血清中に膵島関連自己抗体や種々の臓器に対する自己抗体が出現すること、あるいは自己免疫性甲状腺疾患(autoimmune thyroid disease; AITD)などその他の自己免疫疾患の合併がしばしばみられることなどが挙げられる。本稿では、1型糖尿病とそれに合併する自己免疫疾患について、その合併頻度や病因における共通点などを中心に概説する。

多腺性自己免疫症候群(APS)

Addison病や1型糖尿病などの自己免疫疾患患者では、一般人口に比較し30～50倍の頻度でその他の自己免疫疾患を合併することが知られており、このように1人の患者に2種以上の自己免疫疾患が合併する病態は、多腺性自己免疫症候群(autoimmune polyendocrine syndrome; APS)と呼ばれている。APSは、Addison病を中心として合併する自己免疫疾患の種類によりAPS-1とAPS-2の2つに分類されていたが、最近ではAddison病以外の自己免疫疾患で構成されるAPS-3、APS-4も提唱されている(■表1■)^{2,3)}。このうちAPS-1(別名 autoimmune polyendocrine candidiasis-ectodermal

dystrophy; APECED)は小児期に発症する常染色体劣性遺伝のまれな疾患で、免疫遺伝学的解析により第21染色体に存在するAIRE(autoimmune regulator)遺伝子の突然変異がその原因であることが明らかとなった⁴⁾。APS-1患者における1型糖尿病の合併率は、小児期では4%程度であるが、成人では12%と高頻度である。また、APS-1の自己抗体として抗インターフェロン抗体が報告されている⁵⁾。

一方、APS-2はAddison病にAITDまたは1型糖尿病を合併する症候群で、常染色体優性遺伝形式をとる。APS-2の発症は第6染色体のHLA領域と密接に関係しており、欧米ではHLA-DR3(DQA1*0501-DQB1*0201)と相関を示すが、HLA以外の複数の遺伝因子も関与していると考えられている。また、1型糖尿病にAddison病を合併した症例はDRB1*0404を有するのに対し、

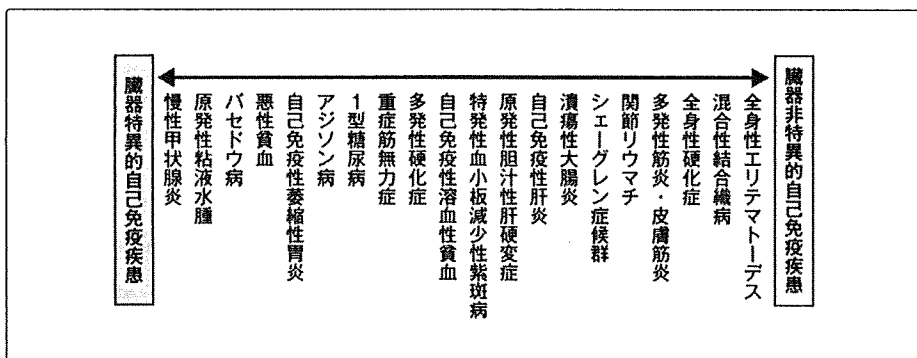


図1 自己免疫疾患のスペクトル(文献1一部改変)

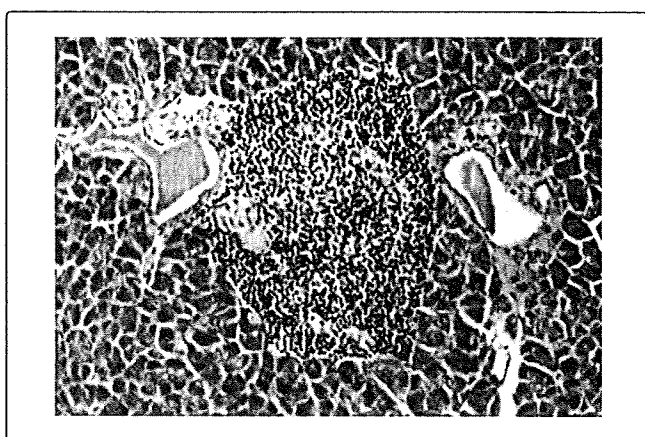


図2 膵島炎(Insulinitis)の組織像
NODマウス膵組織HE染色

DRB1*0401やDRB1*0402を有する場合には、Addison病に特異的な抗21-hydroxylase抗体が陽性でもAddison病が発症しにくいことが知られており、両疾患の合併にはHLA-DRB1サブタイプが強く関与していることが示唆されている⁶⁾。APS-1もAPS-2もまれな症候群であるが、AITDにAddison病、特発性副甲状腺機能低下症以外の自己免疫疾患を合併するAPS-3は比較的好く経験し、AITD合併1型糖尿病もこのタイプのAPSに属する。

1型糖尿病に合併する自己免疫疾患

1型糖尿病にその他の自己免疫疾患を合併する頻度は、Grayらの報告では1型糖尿病全体の約10%であ

表1 多腺性自己免疫症候群の分類

	合併する疾患	遺伝因子
APS-1	皮膚粘膜カンジダ症, Addison病, 特発性副甲状腺機能低下症のうち2疾患以上	AIRE遺伝子異常
APS-2	Addison病 + AITD または / かつ 1型糖尿病	多因子
APS-3	AITD + 他の自己免疫疾患 (Addison病, 特発性副甲状腺機能低下症を除く)	多因子
APS-4	APS-1 ~ APS-3以外の疾患の組み合わせ	多因子

AITD: 自己免疫性甲状腺疾患 (バセドウ病, 橋本病)

表2 日本人1型糖尿病患者に合併するその他の自己免疫疾患(92例)

	三村ら ^{a)} n	自験例 n	計 n (%)
自己免疫性甲状腺疾患	41	40	81 (88.0)
Graves病	26	23	49 (53.3)
橋本病	15	17	32 (34.8)
関節リウマチ	2	3	5 (5.4)
悪性貧血	1	1	2 (2.2)
重症筋無力症	1	0	1 (1.1)
Addison病	0	1	1 (1.1)
Sjögren症候群	0	1	1 (1.1)
原田氏病	0	1	1 (1.1)

り、合併する自己免疫疾患のなかではAITD (7.6%) が最も多く、次いで悪性貧血 (3.2%), Celiac病 (0.3%), Addison病 (0.2%) の順である⁷⁾。1型糖尿病免疫遺伝研究会が報告したわが国のデータ⁸⁾によると、自己免疫疾患の合併率は1型糖尿病371例(0~59歳)中45例(12.1%)であり、疾患別ではAITD (11.3%) の合併が最も多く、関節リウマチ(RA) (0.5%), 悪性貧血 (0.2%) が次に多かった。日比ら⁹⁾の集計によると、若年発症1型糖尿病(18歳以下)に限った場合、自己免疫疾患の合併率は2.3%であり、その90%以上がAITDであったと報告されている。

表2に自験例47例および1型糖尿病免疫遺伝研究会の

表3 自己免疫性甲状腺疾患を合併した1型糖尿病の特徴(1型糖尿病181例)

1型糖尿病全体の44%が抗TPO抗体または抗TG抗体陽性
抗甲状腺自己抗体陽性者の51%にGraves病、橋本病を認める
女性の抗甲状腺自己抗体陽性患者の58%にGraves病または橋本病を合併
女性の1型糖尿病患者における自己免疫性甲状腺疾患合併率は男性より高い
1型糖尿病の発症は緩徐であることが多い
ICA、抗GAD抗体が高力価、持続陽性を呈する
抗IA-2抗体の陽性率は低い

データを合わせて示した。この結果からわかるように、日本人1型糖尿病に合併する自己免疫疾患は、AITDがほとんど(88.0%)であり、RA(5.4%)がそれに次ぎ、悪性貧血(2.2%)、重症筋無力症(1.1%)、Addison病(1.1%)などは非常に少ない。このように、日本では1型糖尿病に合併する自己免疫疾患のなかではAITDが最も多く、1型糖尿病を合併したAPSのタイプはAPS-3がほとんどであることがわかる。この傾向は欧米でも同様で、1型糖尿病におけるAITDの合併率は10~20%で、性別では女性に多いと報告されている。

1 型糖尿病とAITD

1型糖尿病では抗甲状腺自己抗体がしばしば検出され、報告によっては50%程度の陽性率といわれている^{10,12)}。Graves病や橋本病など、甲状腺機能異常を示す症例はそのうちの約半分であるが、抗甲状腺自己抗体を有する患者は陰性者に比べ甲状腺機能異常を伴いやすく、そのリスクは約18倍といわれているため、定期的に抗甲状腺抗体をチェックし、陽性の場合にはTSHも合わせて測定することが大切である。当科における1型糖尿病患者181例における検討(表3)では、全体の約40%を占める抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体または抗サイログロブリン(TG)抗体陽性患者のうち51%が、臨床的にGraves病または橋本病と診断されていた。さらに女性の抗甲状腺自己抗体陽性者の58%にバセドウ病または橋本病が認められ、男性の抗甲状腺自己抗体陽性者に比較し高率であった。また、白人1型糖尿病患者の

追跡調査では、抗TPO抗体陽性患者の46%、抗TG抗体陽性患者の45%が橋本病を発症したと報告されている¹³⁾。さらに年齢が12歳を過ぎると女性で発症頻度が増加し、18歳時には5人に1人が橋本病を合併していた。このように、白人、日本人ともに、女性の1型糖尿病患者におけるAITD合併率は男性より高いため、とくに女性患者(主として12歳以上)では定期的な抗甲状腺自己抗体、甲状腺機能をチェックすることが望ましい。

AITD合併1型糖尿病の特徴(表3)

AITDを合併した1型糖尿病(APS-3)では、劇症1型糖尿病や急性発症1型糖尿病のように糖尿病性ケトアシドーシスで発症することは少なく、一般的には緩徐進行1型糖尿病の発症形式を呈する¹⁴⁾。すなわち、糖尿病の発症時には2型糖尿病と区別が付きにくい、経過中にインスリン分泌が進行性に低下し、インスリン依存状態に陥ってしまう。男女比では女性に多く、筆者らの検討では男性:女性=1:2.2であった。また、膵島細胞質抗体(ICA)、抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体などの膵島関連自己抗体の陽性率が1型糖尿病単独例に比べて高く、また抗体価も異常高値かつ持続陽性を示すことが多い¹⁴⁾。そのメカニズムとしては抗GAD抗体を産生するBリンパ球のポリクローナルな刺激が推測されているが、異常高値となる真の原因は十分には解明されていない。一方、緩徐進行1型糖尿病において抗IA-2抗体の出現頻度が低いように¹⁵⁾、AITDを合併した1型糖尿病においても1型糖尿病単独例に比べ抗IA-2抗体の陽性率は低く、筆者らの検討では約30%である。

要約すると、AITD合併1型糖尿病は、①女性に多い、②糖尿病の発症形式は2型糖尿病様であることが多い、③緩徐進行性にインスリン依存状態に至る、④抗GAD

抗体, ICA が異常高値かつ持続陽性になる, ⑤抗IA-2抗体の陽性率は低い, などの特徴がある。

AITD 合併 1 型糖尿病の遺伝的素因

自己免疫疾患の発症には遺伝素因が関与していることが知られている。1型糖尿病における強力な遺伝因子は, HLAクラスIIのHLA-DRおよびHLA-DQであり, 日本人1型糖尿病では, DR4 (DRB1*0405) -DQ4 (DQB1*0401)とDR9 (DRB1*0901) -DQ9 (DQB1*0303)が疾患感受性ハプロタイプである¹⁶⁾。また, 1型糖尿病では疾患抵抗性HLAは非常に強く, 疾患抵抗性HLAのDR2 (DQB1*1501) -DQ6 (DQB1*0602)を有する人が1型糖尿病を発症することは非常にまれである。一方, 日本人AITDにおけるHLA解析研究では, Graves病とHLA-A2, DPB1*0501, 橋本病とHLA-A2, DRB4*0101が相関関係を示し, HLA-A2が両疾患に共通した疾患感受性HLAであると報告されている^{17,18)}。しかし, AITD合併1型糖尿病では, 報告により相関を示すHLAに相違があり, 一定の見解が得られていない。

1 型糖尿病と RA

Hakalaらは, RA患者における1型糖尿病の頻度は0.6%で, 一般人口における頻度と変わらないと報告している¹⁹⁾。また, 1型糖尿病におけるRAの合併頻度も低く, APS-2における並存疾患にも挙げられていない。したがって, 両疾患の間に成因論的な関連があるか否かは不明であるが, 以前からRAおよび1型糖尿病はHLA-DR4と強い相関があり, DR4 (日本ではDRB1*0405) が共通

の疾患感受性遺伝子である可能性が示唆されていた。さらに, RAの家系を用いた連鎖解析により, 1型糖尿病の疾患感受性遺伝子座のひとつであるIDDM5 (第6染色体6q25) およびIDDM8 (第6染色体6q27) 領域に強い相関を認め, これらの部位に両疾患に共通した疾患感受性遺伝子が存在している可能性が示唆された²⁰⁾。最近, IDDM5遺伝子としてMAP3K7IP2 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7-interacting protein 2) 遺伝子の第6イントロンに逆方向 (3'→5') に存在するSUMO4 (small ubiquitin-like modifier 4) が同定された²¹⁾。SUMO4はI κ B α と結合した後, 核内転写因子NF κ Bの負の調節因子として働き, 種々のサイトカイン, ケモカイン, MHC分子, 接着因子などの遺伝子発現を調節するという, 免疫系に重要な働きを有する95個のアミノ酸からなる蛋白である (■図3)。この遺伝子の55番目のアミノ酸をコードする塩基のA/G多型 (メチオニン→パリン) のうちGアレル (パリン) を持つ場合, NF κ Bのレベルが低下することで1型糖尿病の発症リスクが高まることが報告された²¹⁾。筆者らは多施設共同研究により, SUMO4遺伝子多型が1型糖尿病の他にAITDやRAの疾患感受性でもあることを明らかにした²²⁾。また, 1型糖尿病においてはとくに, 疾患感受性を示すHLA-DR4やDR9を有しない症例でより強く関与していることが示唆された。

1 型糖尿病と Addison 病

副腎皮質機能低下症のうち, 74%は自己免疫, 22%は結核, 2%は腫瘍によるといわれている。近年, 抗副腎皮質抗体の標的抗原が21-hydroxylaseであることが明らかにされ, Addison病の診断・予知に使用されるようになった。Eisenbarthらは, 1型糖尿病患者957例に

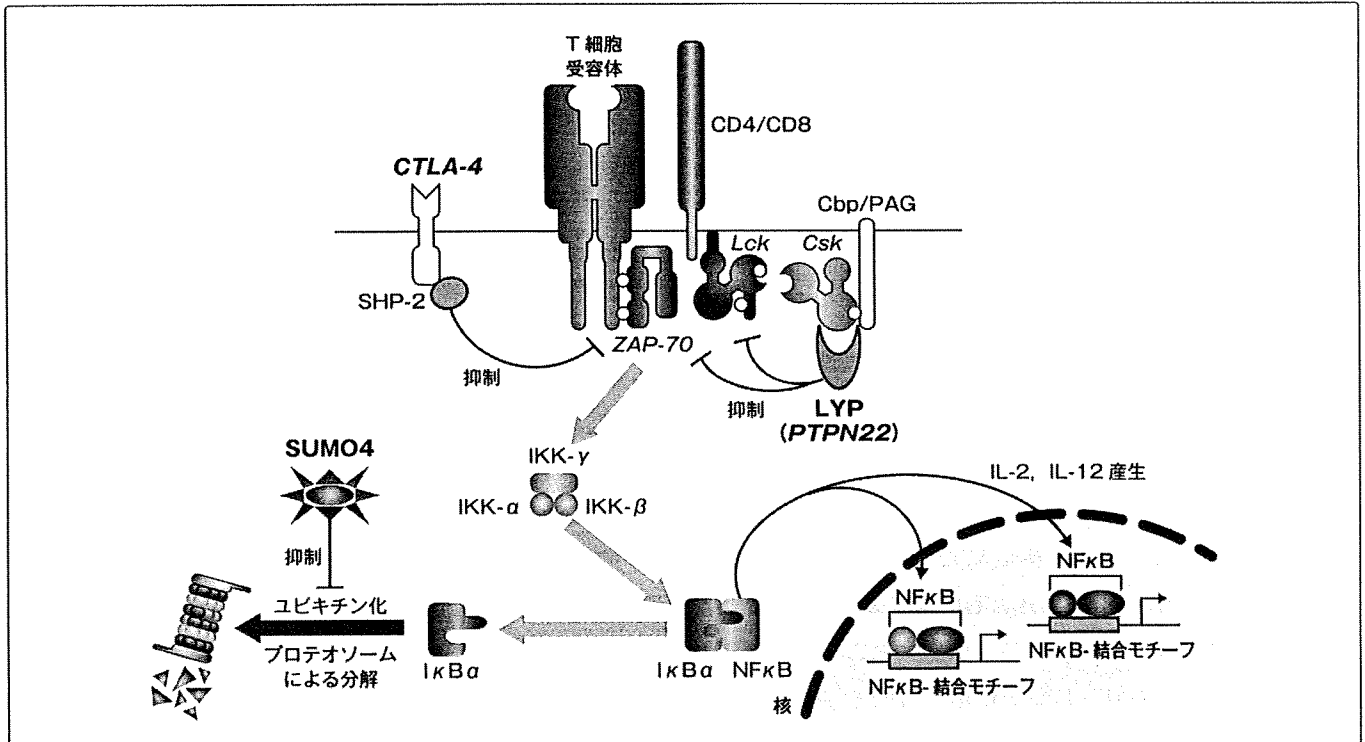


図3 負の免疫調節因子(CTLA-4, PTPN22, SUMO4)のT細胞内シグナル伝達における役割

において抗21-hydroxylase抗体を測定し、1.6%と非常に低い陽性率を得た。しかし、抗21-hydroxylase抗体陽性の1型糖尿病患者は、経過中に高頻度にAddison病を発症することがわかり、この抗体の測定がAddison病の発症予知に有用であることを明らかにしている²³⁾。このように、1型糖尿病患者において、その他の自己免疫疾患の発症を早期に予知するためには臓器特異的の自己抗体のスクリーニングが大切であり、いずれかの自己抗体が検出された場合、より注意深いfollow upが必要である。

自己免疫疾患における制御性T細胞の役割

自己免疫疾患の発症メカニズムの解明におけるひとつのブレイクスルーとなったものは、T細胞による免疫制御、すなわち制御性T細胞(Regulatory T cell; TR)の発見である。T細胞は、T細胞受容体による抗原刺激と副刺激の2つのシグナルによって初めて活性化さ

れ、副刺激としてCD28を介する刺激が欠落すると、抗原を認識したT細胞は不活化される(アナージー)。このような免疫制御機構に加え、能動的に免疫制御を行う機能的に成熟した自己反応性T細胞がTRである。TRの代表的なものは $CD4^+CD25^+$ T細胞で、これが欠如したマウスではAITD、自己免疫性胃炎、1型糖尿病など、ヒトのAPSと酷似した多彩な自己免疫疾患を発症する。最近、X染色体性劣性遺伝を示すIPEX病(immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy and X-linked inheritance syndrome)の原因遺伝子であるFoxP3が $CD4^+CD25^+$ TR細胞に選択的・特異的に発現し、逆に他のT細胞にこの遺伝子を発現させると機能的に $CD4^+CD25^+$ TR細胞に転換できることが報告された²⁴⁾。また、APS-2や1型糖尿病患者において $CD4^+CD25^+$ TR細胞の機能異常がその病態に関係していることも報告されている²⁵⁾。このような $CD4^+CD25^+$ TR細胞による自己免疫寛容は優性的に働いており、FoxP3に異常を持つマウスに正常マウスから調製した $CD4^+CD25^+$ TR細胞を移入すれば自己免疫病変の発症を抑制できる。この

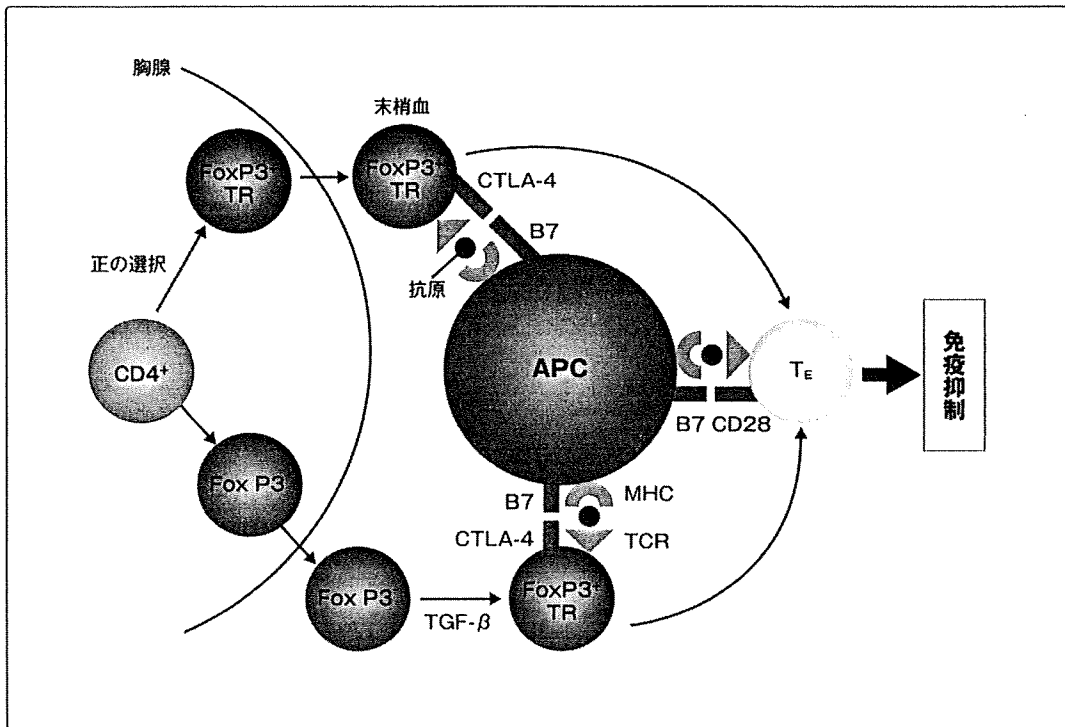


図4 FOXP3陽性細胞による免疫抑制

表4 CD4⁺CD25⁺T細胞とNKT細胞の比較

	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T細胞	NKT細胞
頻度 (脾臓および胸腺)	5 ~ 10%	0.5 ~ 1%
特異性	ペプチド + MHC class II	糖脂質 + CD1d
自己反応性	あり	あり
T細胞受容体	多様	特定のVaと限定されたVβ
正の選択を担う細胞	胸腺皮質上皮細胞	CD1d発現胸腺細胞
特有の条件・特徴	IL-2, FoxP3, B7を介する副刺激	IL-15経路, リンホトキシン, fyn, Ets, Ap-1, NF-κB, カテプシンL
免疫制御	負の制御	負または正の制御
サイトカンの分泌	IL-10, TGF-β	多くのTh1, Th2サイトカイン
関連する細胞表面分子	CTLA-4, TGF-β	CD40L, FAS-L

ことはIPEX病患者の母親の臨床病型からも容易に推測できる。すなわち、IPEX病患者の母親は異常FoxP3を発現するT細胞と正常FoxP3を発現するT細胞の両者を有しているが、臨床的には患者と健常人の中間の病型を示すことなく完全に健康である。したがって、CD4⁺CD25⁺TR細胞の働きを量的・質的に高めることは自己免疫疾患の予防あるいは治療へ応用できることが示唆される。図4にFoxP3陽性細胞による免疫抑制についてまとめた。

その他、TRとして知られているものには、NKT細胞、Th3細胞、Tr1細胞などがある²⁶⁾。NKT細胞は、マウス

ではVa14Ja281, ヒトではVa24JaQという特定のT細胞受容体を有し、NK細胞とT細胞の両者の性格を合わせ持つリンパ球で、自己免疫疾患を制御するTRとして機能している。1型糖尿病をはじめとする自己免疫疾患でその数が減少していることが報告されており、そのメカニズムとしてNKT細胞が認識するα-GalCerなどの抗原量の減少やNKT細胞の機能不全が考えられている。しかし一方で、NKT細胞に抗原提示を行うCD1d分子の抗原提示能力の低下もその原因として推測されている。

表4にCD4⁺CD25⁺T細胞とNKT細胞の比較を示した。

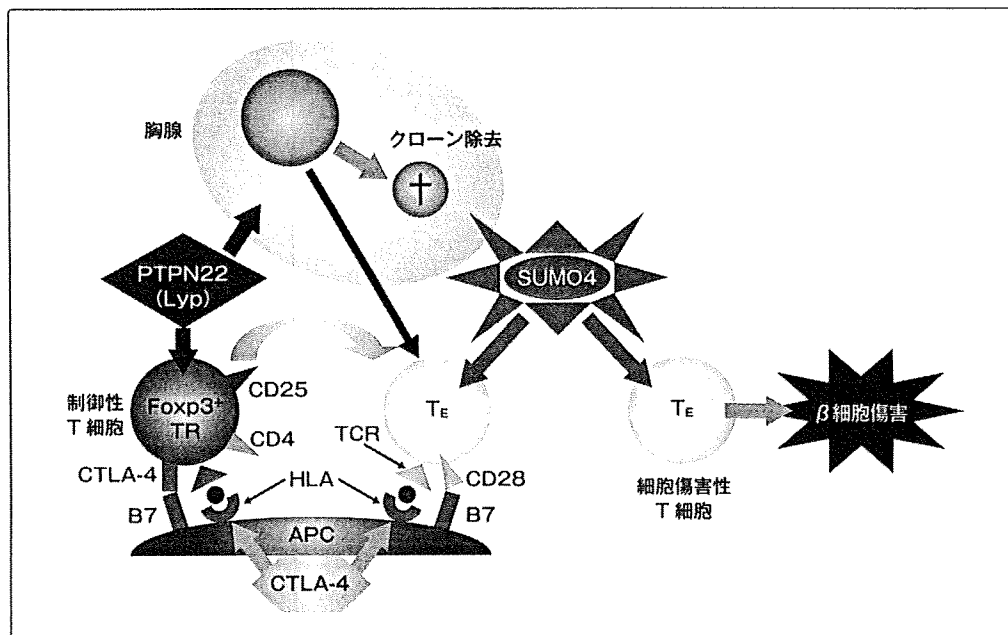


図5 1型糖尿病の成因における免疫調節遺伝子の関与

自己免疫疾患に共通の遺伝因子

自己免疫疾患に共通の遺伝因子として、前述の SUMO4の他に PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) 遺伝子や CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associate-4) 遺伝子が知られている。これらはいずれも“負の免疫調節遺伝子”であり、PTPN22 遺伝子は第1染色体に存在するチロシンホスファターゼ蛋白 LYP をコードする遺伝子で、T細胞に発現し、T細胞受容体のシグナル伝達の重要な抑制因子として働いている (図3・図5)。PTPN22 遺伝子の第14エクソンの +1858 位には620番目のアミノ酸に変異(アルギニン→トリプトファン)をきたす C/T 多型が存在し、トリプトファン (T アレル) を持つ LYP が1型糖尿病, AITD, 関節リウマチ, SLE, 重症筋無力症, Addison 病など多くの自己免疫疾患の発症に関与していることが欧米から報告され、自己免疫疾患に共通した疾患感受性遺伝子として注目されている²⁷⁾。しかし、このような遺伝子多型の部位や頻度には人種差があり、私たち日本人を含め韓国人や中国人な

どのアジア人では、PTPN22 遺伝子の +1858 位は C アレルのみで、T アレルを持つ人はいないようである²⁸⁾。そこで筆者らは、多施設共同研究により日本人において PTPN22 遺伝子の全鎖長にわたる遺伝子多型の検索を行った。その結果、新たにいくつかの遺伝子多型が発見され、そのうちプロモーター領域 -1123 位の G/C 多型が日本人1型糖尿病の発症に関係していることを明らかにした²⁸⁾。このことは +1858 C/T 多型が存在しない人種においても、PTPN22 遺伝子が1型糖尿病の発症に重要な役割を担っているということを意味している。

CTLA-4 遺伝子は第2染色体に存在し、5'側のプロモーター領域から3'非翻訳領域に至るまで複数の遺伝子多型と自己免疫疾患との関連が報告されている。このうち17番目のアミノ酸の変異(アラニン→スレオニン)を伴う第1エクソンの +49 位の G/A 多型は CTLA-4 の機能に関与し、アラニン (G アレル) を持つ CTLA-4 はスレオニン (A アレル) を持つものに比べ T細胞の増殖制御作用が弱いことが示されている²⁹⁾。すなわち G アレルを持つ場合、自己の組織に反応する T細胞の制御力が弱まり、細胞傷害をきたすと考えられている (図3・図5)。一方、3'非翻訳領域の +6230 位に存在する G/A 多型 (CT60

と名付けられている)は膜貫通部分を欠如した可溶性 CTLA-4の転写・翻訳に関与するといわれている³⁰⁾。CTLA-4 + 49GアレルおよびCT60 Gアレルは、1型糖尿病、AITD, RA, SLE, Sjögren症候群, 重症筋無力症の発症を高めていることが確認されている³¹⁾。しかし、CT60多型と可溶性CTLA-4との関係については否定的な論文が相次いで発表されている^{32,33)}。また、1型糖尿病ではAITD合併例や膝島関連自己抗体陽性例とCTLA-4遺伝子多型がより相関するが^{34,35)}、遺伝子多型によるCTLA-4の機能変化がどのように疾患の病態形成に関与しているかは、いまだ不明の点が多い。

おわりに

1型糖尿病に合併する自己免疫疾患について、APSやAITDを合併した1型糖尿病、およびそれらの病態における制御性T細胞の役割や共通の遺伝因子について概説した。この領域の研究がますます発展し、自己免疫疾患の発症予知に基づく発症阻止が可能になる日が訪れることを期待する。

文献

- 1) Brostoff J 他著・廣瀬俊一 他監訳, 臨床免疫学イラストレイテッド, 1994; pp39, 南江堂.
- 2) Eisenbarth GS *et al.*, N Engl J Med. 2004; 350: 2068-79.
- 3) Betterle C *et al.*, Acta Biomed. 2003; 74: 9-33.
- 4) Nagamine K *et al.*, Nat Genet. 1997; 17: 393-8.
- 5) Meager A *et al.*, PLoS Med. 2006; 3: e289.
- 6) Yu L *et al.*, J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 328-35.
- 7) Gray RS *et al.*, Diabetologia. 1981; 20: 602-6.
- 8) Mimura G *et al.*, Diabetes Res Clin Pract. 1990; 8: 253-62.
- 9) 日比逸郎 他, ホルモンと臨床. 1982; 30: 981-92.
- 10) Kida K *et al.*, Diabetologia. 1989; 32: 34-9.
- 11) Chikuba N *et al.*, Intern Med. 1992; 31: 1076-80.
- 12) Kordonouri O *et al.*, Diabetes Care. 2002; 25: 1346-50.
- 13) Kordonouri O *et al.*, Arch Dis Child. 2005; 90: 411-4.
- 14) Kawasaki E *et al.*, Diabetes. 1994; 43: 80-6.
- 15) Sera Y *et al.*, J Autoimmun. 1999; 13: 257-65.
- 16) Kawasaki E *et al.*, Diabetologia. 2006; 49: 828-36.
- 17) Dong RP *et al.*, Hum Immunol. 1992; 35: 165-72.
- 18) Wan XL *et al.*, Hum Immunol. 1995; 42: 131-6.
- 19) Hakala M *et al.*, J Rheumatol. 1992; 19: 856-8.
- 20) Myerscough A *et al.*, Arthritis Rheum. 2000; 43: 2771-5.
- 21) Guo D *et al.*, Nat Genet. 2004; 36: 837-41.
- 22) Tsurumaru M *et al.*, J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3138-43.
- 22) Brewer K *et al.*, N Engl J Med. 1997; 337: 202.
- 24) Hori S *et al.*, Science. 2003; 299: 1057-61.
- 25) Kriegel MA *et al.*, J Exp Med. 2004; 199: 1285-91.
- 26) Hong S *et al.*, Nat Med. 2001; 7: 1052-6.
- 27) Bottini N *et al.*, Nat Genet. 2004; 36: 337-8.
- 28) Kawasaki E *et al.*, Am J Med Genet A. 2006; 140: 586-93.
- 29) Kouki T *et al.*, J Immunol. 2000; 165: 6606-11.
- 30) Ueda H *et al.*, Nature. 2003; 423: 506-11.
- 31) Brand O *et al.*, Expert Rev Mol Med. 2005; 7: 1-15.
- 32) Mayans S *et al.*, BMC Med Genet. 2007; 8: 3.
- 33) Purohit S *et al.*, J Autoimmune Dis. 2005; 2: 8.
- 34) Abe T *et al.*, Diabet Med. 2001; 18: 726-31.
- 35) Ikegami H *et al.*, J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 1087-92.

Profile

川崎英二 (かわさき えいじ)
 1962年 生まれ
 1987年 長崎大学 医学部 卒業
 1994年 長崎大学大学院 医学研究科 修了 (医学博士)
 1995～1997年 米国コロラド大学 Barbara Davis Center for Childhood Diabetes 研究員
 2001年 長崎大学医学部附属病院 代謝疾患治療部 助手
 2002年 同 講師
 2003年 同 助教授を経て、長崎大学医学部・歯学部附属病院 生活習慣病予防診療部 准教授
 2009年 長崎大学病院 生活習慣病予防診療部 准教授、現在に至る

1 型糖尿病

川崎 英二

Key Words : ① 1 型糖尿病 ② 自己免疫疾患 ③ 自己抗原 ④ 自己抗体 ⑤ 免疫制御

1 型糖尿病は、HLA をはじめとする複数の遺伝因子とウイルス感染などの環境因子の相互作用により生じた自己免疫反応の結果、膵島 β 細胞傷害をきたす自己免疫疾患であり、複数の β 細胞自己抗原に対する T 細胞の反応により引き起こされる¹⁾。1 型糖尿病の動物モデルである NOD マウスでは、膵島炎に引き続き、 β 細胞破壊→インスリン枯渇→糖尿病の発症というプロセスが確認されている。 β 細胞抗原に反応する「自己反応性 T 細胞」は健常人にも存在するが、自己免疫反応の制御機構により抑制されており、これら免疫制御機構が破綻すると、 β 細胞反応性 T 細胞が活性化され β 細胞傷害へと導かれると考えられている。本稿では、1 型糖尿病の成因を図を用いて「見える化」する。

が特異的かつ進行性に傷害される。そして、本来持っている β 細胞量の約 70~80% が破壊されると、血糖値が上昇し、臨床的に 1 型糖尿病を発症する (Box 1)。また、発症後も β 細胞の破壊は止まらず、最終的にインスリンを産生できる β 細胞がほとんどなくなり、インスリン依存状態となる。日本人の 1 型糖尿病には、臨床的に、「劇症型」、「急性型」、「緩徐進行型」の 3 つのタイプがあり、それらにおける膵島 β 細胞破壊のスピードが関与していると推定されている (Box 2)²⁾。いずれのタイプにおいても膵島炎の存在が確認されているが、劇症 1 型糖尿病では、膵島関連自己抗体が原則出現しないなど、病態の相違がみられるため、3 つのタイプにおける免疫学的な発症機序は異なっている可能性がある。

1 型糖尿病が発症するまでに何が起きているか



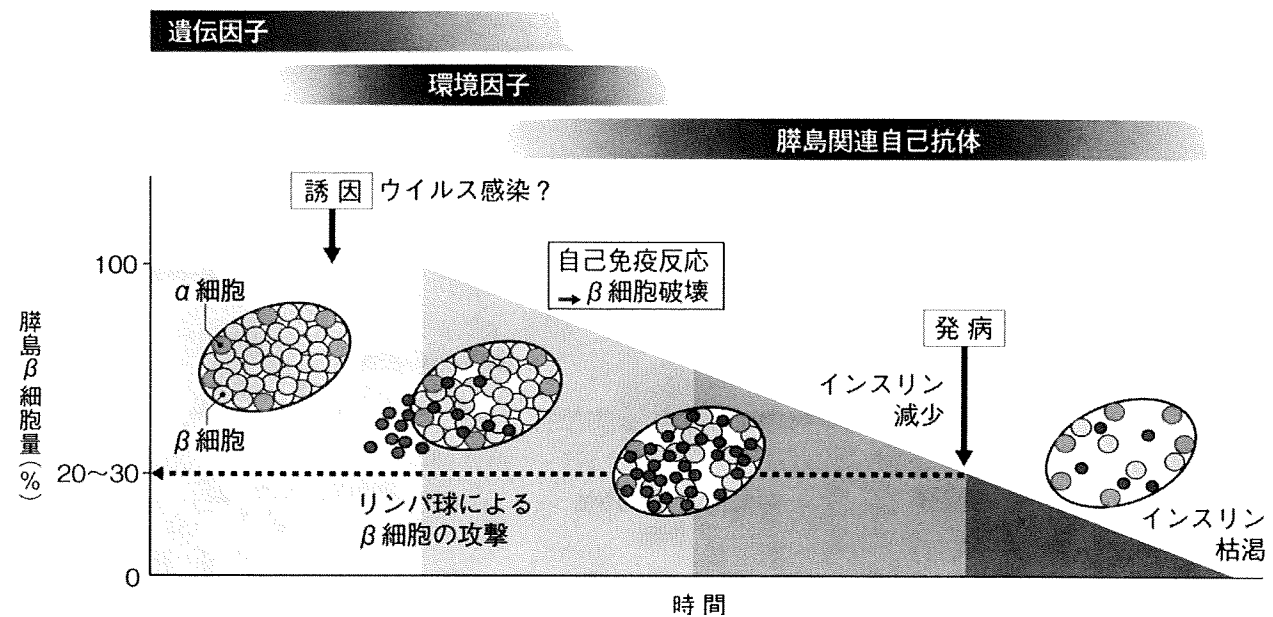
1 型糖尿病の疾患感受性遺伝因子 (HLA, 非 HLA 遺伝子) を有する場合、何らかの誘因 (ウイルス感染など) を契機に膵島 β 細胞に対する自己免疫反応が生じる。その結果、膵島へ向かってリンパ球をはじめとする単核細胞が浸潤し始め、膵島炎が形成される。膵島炎の早期には、リンパ球は膵島周囲に集まるが、何らかの刺激がきっかけとなりリンパ球が膵島内へ侵攻する結果、 β 細胞

膵島 β 細胞への自己免疫はどのように起こるか (Box 3)



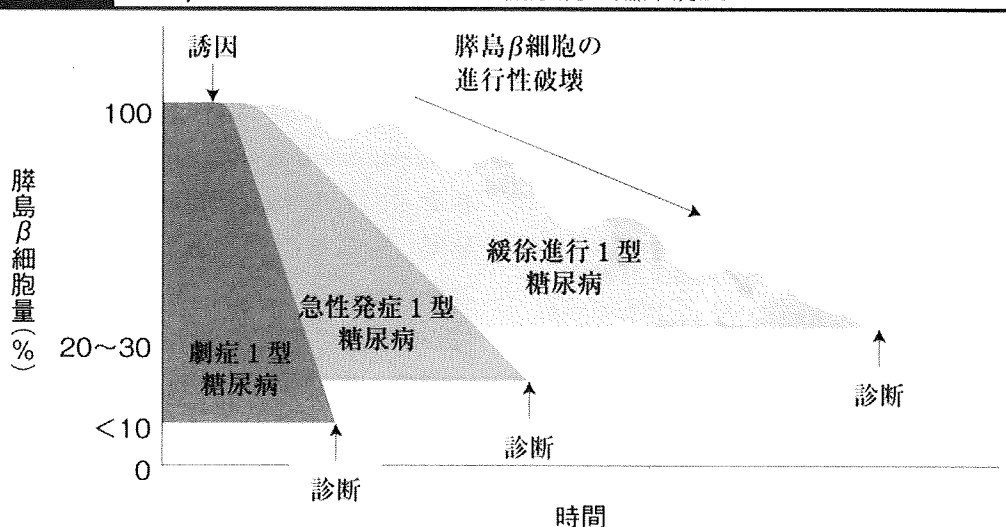
1 型糖尿病における膵島 β 細胞傷害の主役は自己反応性 T 細胞が担っているが、そもそもそのような自己の成分に反応する T 細胞は、健常者では胸腺において除去され、末梢血液中出现することはほとんどない。しかし、1 型糖尿病を発症する個体においては、末梢血中出现した自己反応性 T 細胞が膵所属リンパ節内にて樹状細胞などの抗原提示細胞から HLA を介して膵島自己

Box 1 1型糖尿病の発症過程



遺伝因子と環境因子の相互作用により膵島β細胞に対する自己免疫反応が起こり、Tリンパ球によるβ細胞の破壊が始まる。膵島β細胞量の残存量が20～30%となったときに高血糖をきたし発症する。

Box 2 膵島β細胞破壊の速度と1型糖尿病の臨床病型

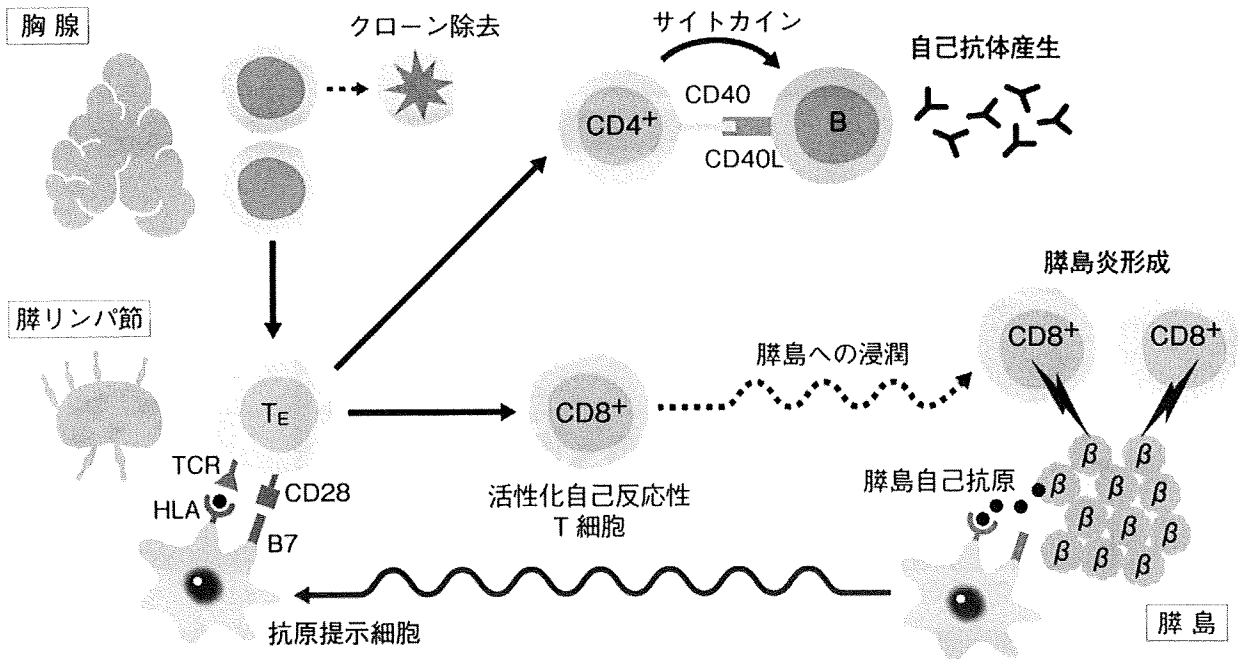


膵島β細胞破壊のスピードにより臨床的に「劇症型」、「急性型」、「緩徐進行型」の3病型に分けることができるが、それぞれの成因は同じとは限らない。

抗原の提示を受けて活性化され、増殖する。このようにして活性化されたT細胞(CD4⁺またはCD8⁺T細胞)は、膵島へ向かって浸潤し、β細胞を攻撃する。一方、CD4⁺T細胞は細胞表面にCD40リガンドを発現しており、CD40を介してB細胞に活性化シグナルが伝わると、B細胞によ

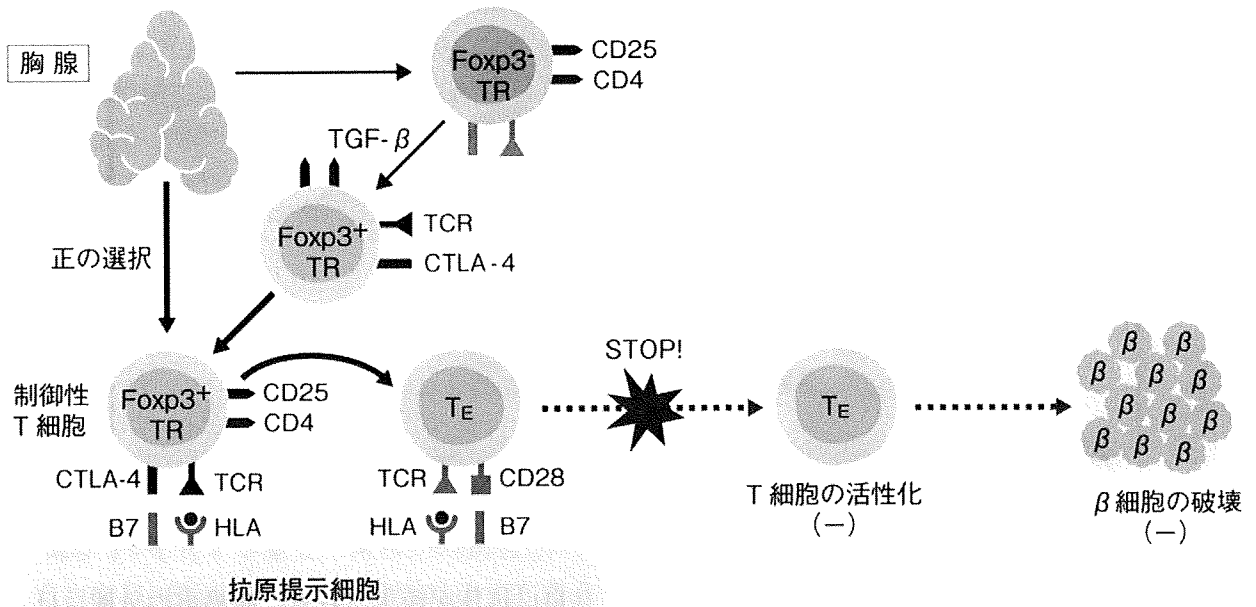
り自己抗体が産生される。膵島炎の早期には、膵島周囲にマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞が早期に出現し、引き続きCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、B細胞などが集簇し、膵島周囲炎を形成する。この段階ではまだβ細胞は傷害されないが、その後、この非破壊的膵島炎は膵島内

Box 3 1型糖尿病における免疫異常



胸腺から逃れた自己反応性 T 細胞が、膵所属リンパ節で活性化され、膵島関連自己抗体産生、膵島炎の形成が導かれる。

Box 4 1型糖尿病における制御性 T 細胞の役割



胸腺由来の制御性 T 細胞により自己反応性 T 細胞が抑制されると、膵島β細胞傷害は生じない。1型糖尿病では制御性 T 細胞の機能異常が見られ、自己反応性 T 細胞の活性化が起こる。

部に波及し、 β 細胞の破壊が開始される (Box 1).

1型糖尿病の発症を制御するメカニズム (制御性T細胞の役割: Box 4)

制御性T細胞とは、健常人において自然状態で自己免疫寛容の維持に関与する特定のT細胞で、自己反応性T細胞の制御を担っている³⁾。つまり、制御性T細胞の機能が正常であれば、自己反応性T細胞を抑制することができ、自己免疫疾患は発症しない。制御性T細胞には、 $CD4^+CD25^+$ T細胞、NKT細胞、Th3細胞およびTr1細胞があるが、なかでも $CD4^+CD25^+$ T細胞が自己免疫寛容に非常に重要な役割を果たしている。正常マウスの脾細胞から $CD25^+$ T細胞を除去して同系ヌードマウスに移入すると甲状腺炎、自己免疫性胃炎、膵島炎、唾液腺炎、副腎炎、卵巣炎、精巣炎などさまざまな自己免疫疾患が誘発され、同様にヒトにおいても $CD4^+CD25^+$ T細胞のマスター制御遺伝子であるFOXP3の異常を示すX染色体性劣性遺伝性疾患IPEX症候群 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) では、さまざまな臓器特異的自己免疫疾患 (1型糖尿病、甲状腺炎など) や炎症性腸疾患、アレルギーが高率に発症する。細胞表面に $CD25$ (IL-2受容体 α 鎖) を発現している $CD4^+CD25^+$ T細胞は、胸腺内で免疫制御活性を持つ機能的に成熟したT細胞として産生され、健常人の末梢血中では $CD4^+$ T細胞の5~10%を占めている。

1型糖尿病の発症における $CD4^+CD25^+$ T細胞の役割も明らかになりつつある。1型糖尿病の自然発症モデル動物であるNODマウスにおいて、 $CD4^+CD25^+$ T細胞の数を増やすことにより糖尿病発症を遅延または抑制させることができ、逆に除去することにより発症が促進することが示されている⁴⁾。また、ヒト1型糖尿病や多腺性自己免

疫症候群2型においても $CD4^+CD25^+$ T細胞の免疫制御機能異常が病態に関係していると報告されている⁵⁾。そこで、制御性T細胞の働きを量的・質的に高めることによる1型糖尿病の発症予防・寛解誘導へ応用が研究されている。

□おわりに

膵島炎発症および膵島 β 細胞傷害のメカニズムについて図を用いて概説した。現時点ではヒト1型糖尿病の発症を予防する手段は確立されていないが、寛解誘導や発症後のインスリン依存状態への抑制については、ヒトにおける研究成果も出てきている。今後、ヒトに応用できる β 細胞傷害の抑制法が見出され、1型糖尿病の発症予防や移植医療への利用が可能になることを期待する。



文 献

- 1) Kawasaki E, Gill RG, Eisenbarth GS (1999) Type 1 diabetes mellitus. In: Eisenbarth GS, editor. Molecular Mechanisms of Endocrine and Organ Specific Autoimmunity. Texas, R.G. LANDES CO., pp 149-182 (1型糖尿病の成因についての総説)
- 2) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K (2006) Type 1 diabetes in Japan. Diabetologia 49: 828-836 (日本人1型糖尿病の疫学、遺伝因子、臨床的特徴についての総説)
- 3) Thompson C, Powrie F (2004) Regulatory T cells. Curr Opin Pharmacol 4: 408-414 (制御性T細胞全般についての総説)
- 4) Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, et al (2003) Dynamics of pathogenic and suppressor T cells in autoimmune diabetes development. J Immunol 171: 4040-4047 (NODマウスにおいて、 $CD4^+CD25^+$ T細胞が糖尿病発症に密接に関係していることを証明した論文)
- 5) Lindley S, Dayan CM, Bishop A, et al (2005) Defective suppressor function in $CD4^+CD25^+$ T-cells from patients with type 1 diabetes. Diabetes 54: 92-99 (1型糖尿病患者において制御性T細胞の機能異常を証明した論文)

かわさき えいじ

長崎大学病院生活習慣病予防診療部
(〒852-8501 長崎市坂本1-7-1)

The Role of the CXCL10/CXCR3 System in Type 1 Diabetes

Akira Shimada¹, Yoichi Oikawa¹, Yoshifumi Yamada¹,
Yoshiaki Okubo¹ and Shosaku Narumi²

¹ Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. ² Department of Molecular Preventive Medicine, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan. Address correspondence to: Akira Shimada, e-mail: asmd@sc.itc.keio.ac.jp

Manuscript submitted July 27, 2009; resubmitted August 3, 2009; accepted August 7, 2009

■ Abstract

Despite intervention with insulin, type 1 diabetes gradually deteriorates the patients' quality of life. The disease is characterized by an immune-mediated destruction of pancreatic beta-cells. Its etiology, however, remains controversial. Some studies argue that glutamic acid decarboxylase (GAD) antigen and GAD-reactive T cells are critical players in the development of diabetes by affecting the Th cell balance. A T-helper 1 (Th1)-dominant immune response is considered to be important in beta-cell failure in both human and animal

models of type 1 diabetes. The Th1-type chemokine, CXCL10, and its receptor, CXCR3, are involved not only in the immune response, but also in the suppression of beta-cell proliferation. Thus, understanding the CXCL10/CXCR3 system may be important for finding a cure. In this short review, we discuss the role of the CXCL10/CXCR3 system in type 1 diabetes and propose relevant treatment options.

Keywords: type 1 diabetes · GAD · T cell · CD4 · CD8 · T helper cell · Th1 · beta-cell proliferation · NOD · insulinitis · CD45RB · IL-10 · IL-18 · IGRP

Introduction

Type 1 diabetes is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic beta-cells. It especially affects the young and the chronic complications reduce their quality of life. To date, there has been no cure for the disease. Even with treatment by islet transplantation, survival of the transplanted islets is less than 5 years in most cases [1]. There is pressing need for a better understanding of the disease pathogenesis and a new treatment strategy based on immune intervention.

The T-helper (Th) cell system is critical for a healthy immune system that balances reactive and suppressive cell compartments. It has been

argued that an imbalance in the Th cell system, caused by a predominance of the Th1 response, favors the development of autoimmune diabetes [2]. CXCL10 is an interferon-gamma inducible chemokine and reacts with its receptor, CXCR3, on Th1 cells [3]. Elevated levels of CXCL10 were detected in new onset type 1 diabetes patients and correlated with levels of GAD-reactive CD4 T cells [4]. In addition, CXCL10 is produced by beta-cells, and suppresses beta-cell proliferation [5]. Therefore, we believe that the CXCL10/CXCR3 system plays a decisive role in the pathogenesis of type 1 diabetes. In this short review article, we take a closer look at the CXCL10/CXCR3 system, and discuss its relevance in the disease process and in potential therapy approaches.

The role of the Th1 response in beta-cell failure in the NOD mouse

In the non-obese diabetic (NOD) mouse model, insulinitis, with lymphocytic infiltration into the islets, is observed from 5-6 weeks of age. However, this infiltration does not result in rapid onset of diabetes. It takes 3-4 months for the NOD mouse to become diabetic. Therefore, a regulatory mechanism must be at work in this model, at least until the onset of diabetes.

During the early phase of the disease, autoreactive lymphocytes react with insulin, which is why insulin is considered to be a primary autoantigen in type 1 diabetes [6]. Reactivity against insulin results in insulinitis, but the occurrence of insulinitis does not necessarily mean the onset of diabetes. Diabetes onset may be regulated by a different mechanism. One of the possible mechanisms is a change in the function of regulatory CD4 T cells, (CD45RB^{low} CD4 cells) during the disease course. In the "regulatory phase", glutamic acid decarboxylase (GAD)-reactive CD45RB^{low} CD4 cells produce IL-10, which suppresses the onset of diabetes [7]. This GAD-reactive IL-10 response by CD45RB^{low} CD4 cells balances the polyclonal Th1 response by the same cell type during the disease course. However, it has been reported that the function of CD45RB^{low} CD4 T cells can change from

protective to pathogenic in NOD mice [8-10]. When the Th1 response by CD45RB^{low} CD4 cells overcomes the GAD-reactive IL-10 response, then diabetes onset can occur [7].

In fact, artificial induction of GAD-reactive T cells in an adoptive transfer system results in the induction of a GAD-reactive IL-10 response and diabetes suppression [11]. This finding supports the view that GAD-reactive responses can be regulatory. On the other hand, the induction of a Th1 response by IL-18 production results in an accelerated diabetes onset [12]. Therefore, the autoimmune Th1 response plays an important role in pancreatic beta-cell failure in type 1 diabetes. However, it is assumed that islet-specific glucose 6 phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP)-reactive CD8 T cells are the "actual killers" of beta-cells [13]. Increased proportions of CD8 T cells in islet lesions have been observed in both animal diabetes models and humans [14, 15]. Therefore, we hypothesize that Th1 cells cooperate with CD8 T cells to destroy beta-cells (Figure 1).

Th1 type chemokine CXCL10 in human type 1 diabetes

A Th1 type chemokine, CXCL10 (also known as IP-10), reacts with its receptor, CXCR3, which is mainly expressed on Th1 cells. These CXCR3-positive cells migrate towards regions of high CXCL10 concentration. Therefore, it has been suggested that CXCL10 could be an important chemokine in type 1 diabetes. A Japanese study [17] reported that serum CXCL10 levels in type 1 diabetes patients, including those experiencing a slow onset disease [16], were significantly higher than that measured in type 2 diabetics and healthy controls. This observation was confirmed in a study with Caucasian patients [18], indicating that this is a consistent phenomenon in type 1 diabetes irrespective of race.

Another interesting observation was that CXCL10 levels correlated with the number of islet antigen-specific CD4 T cells in type 1 diabetics [17, 19, 20]. This suggested that the level of CXCL10 may indicate anti-beta-cell immunity in type 1 diabetes. Also, the serum CXCL10 levels were negatively correlated

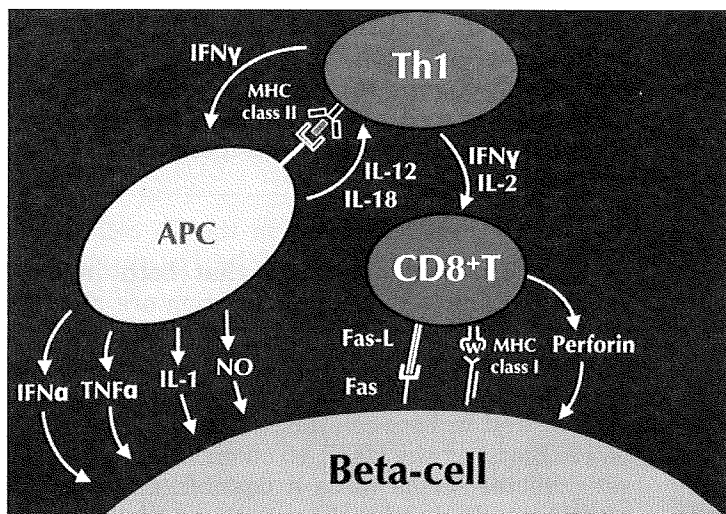


Figure 1. Hypothetical illustration of beta-cell destruction. The Th1 cell plays an important role in beta-cell destruction, although CD8 T cells are the actual killers. APC: antigen-presenting cell. IFN γ : interferon gamma. IL: interleukin. TNF α : tumor necrose factor alpha. NO: nitric oxide.