

Fig. 5 Acute damage and recovery of liver morphology. Hematoxylin and eosin (H&E) staining of 16-week-old mice. STZ mice show the swelling and vacuolization of hepatocytes with perinuclear cytoplasmic pallor and dilated sinusoidal spaces. Scale bar 100 μm

Our initial studies confirmed the effect of high doses of STZ on pancreatic β cells in time courses in mice. By immunostaining, at 12 h after STZ injection, changes in β -cell number were not observed, but at 3 days β cells were lacking in the islet core, and at 1 week an almost total absence of β cells was found. Islets were morphologically abnormal with a few β cells left with an increased proportion of α cells. Thus, single injection of a high dose of STZ was effective to induce severe β -cell destruction and hyperglycemia due to insufficiency of insulin. This is an adequate condition to examine the effect of insulin supply on new β -cell formation by islet transplantation or Detemir injection.

We then examined two methods to maintain normoglycemia to compare with islet transplantation. Our first choice was insulin pellet implant (90 day release), but it frequently caused an acute hyperglycemia-hypoglycemia pattern in pellet-implanted mice. The blood glucose levels of 11 mice were back to hyperglycemia after several days, while 17 mice died with acute hypoglycemia. Since it was difficult to maintain blood glucose levels in a stable and normal range for a long period with insulin pellets, we then used the long-acting human insulin analog, Detemir, with a smooth peakless profile of action. Detemir provides a constant basal insulin supply that mimics physiological post-absorptive basal insulin secretion because of its unique primary structure and mechanisms of reversible binding to plasma albumin and the injection site [26], which resulted in safe and improved glycemic control in type 1 diabetes, with the advantage of lower rates of nocturnal hypoglycemia [37–45]. Indeed, in our mice, twice-daily Detemir provided stable glycemic control, which is comparable to islet transplantation. Because of the long duration of action and carry-over effect of Detemir, some mice needed to have lower doses at the second injection of the day for good glucose curves.

Although Detemir injection could effectively reverse hyperglycemia and glycemic control was successful during experiments, there was no β -cell increase, new formation, or recovery of islet morphology in Detemir-treated mice. Here we demonstrate for the first time that the effects of Detemir on the β cell in the pancreas were very different from those of islet transplantation. One possibility could be the low binding affinity to receptors and weak signal transduction of Detemir. It has been reported that Detemir has only 16–18% binding affinity of human insulin (100%) to insulin receptor and IGF-I receptor [46]. Moreover, other study has demonstrated that Detemir has remarkably lower induction of phosphorylation of the insulin receptor, IRS-1, Akt, and

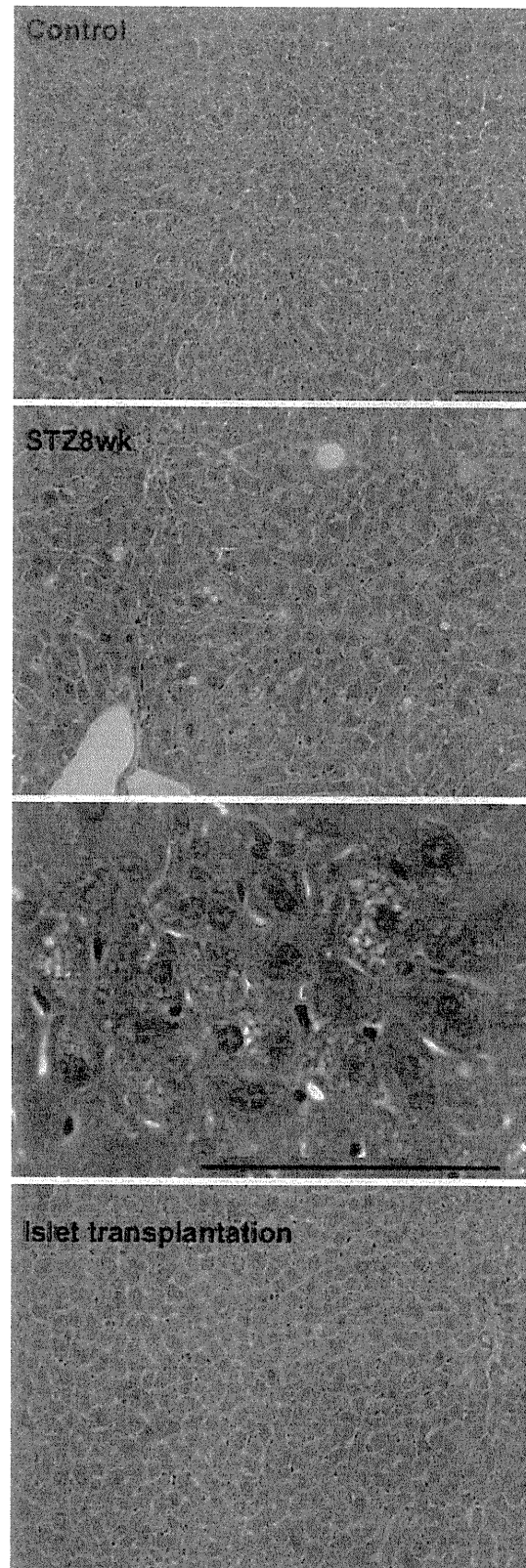


Table 2 The acute damage of renal function by STZ

Group	Kidney weight/body weight ($\times 10^2$)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (g/dl)	Serum albumin (g/dl)	Urine volume (ml)	Urine glucose (mg/dl)
STZ	1.7 \pm 0.11*	32.7 \pm 1.4*	0.16 \pm 0.01*	3.0 \pm 0.2*	23.5 \pm 0.6*	++++
Insulin (Detemir)	1.5 \pm 0.03	31.5 \pm 1.8*	0.17 \pm 0.01*	2.7 \pm 0.1*	6.0 \pm 0.9*	+++
Islet transplant	1.2 \pm 0.09	27.1 \pm 0.3	0.17 \pm 0.01*	3.0 \pm 0.1*	ND	\pm
Control	1.4 \pm 0.03	25.9 \pm 0.3	0.13 \pm 0.01	3.7 \pm 0.04	1.1 \pm 0.2	–

ND not determined

* $P < 0.05$ versus control

GSK3, key signalling molecules involved in cell growth and cell differentiation, than human insulin in myocytes, hepatocytes, and vascular smooth muscle cells [47]. As a result of the low potential to activate insulin receptors and weak signal transduction, the mitogenic potency of Detemir was only 11–15% of human insulin (100%). Therefore, Detemir may not have the potential to increase β cells. Since only the effect of Detemir was examined in this study, further studies of the effects of other insulin analogs such as Glargine, which has a high binding affinity to the IGF-I receptor [46], will be required to reveal mechanisms that promote β -cell increase and survival.

In the present study, continuous hyperglycemia (8 weeks) did not restore β -cell regeneration. Our results agree with a previous study that confirmed that prolonged exposure to elevated glucose levels (3–4 weeks) inhibits the proliferative capacity of β cells and increases DNA fragmentation in cultured islets [48]. On the other hand, β -cell regeneration was restored when hyperglycemia was reversed by islet transplantation. It was striking that the number of β cells and islets was increased and islet structure was greatly recovered. This recovery involved both increased neogenesis and replication. Thus, islet transplantation was effective and provided not only stable glycemic control for a long period, but also a trigger for the induction of new formation. The source of new β cells after birth has been debated, and pancreatic duct cells, bone marrow cells, and acinar cells have been reported as potential progenitor cells [16, 49, 50]. Since the embryonic islets are polyclonal [51], similar polyclonality in the newly formed islets in adults would be expected.

Recently, it has been reported that glycemic control by islet transplantation and insulin pellet implants could increase β -cell mass [52]. In that study, 200 islets or insulin pellets were implanted into STZ-induced diabetic female mice, and this showed that there was a significant increase in β -cell mass in both treatment groups with a long treatment period (120 days). However, it is unclear whether the increased β cells were from neogenesis or replication of the remaining cells, as the issue of new formation is not addressed. In the present study, we saw the number of β cells and islets was increased and the islet structure was greatly recovered in the transplanted group with a shorter

treatment period (10 weeks), but not in the Detemir-treated group. Differences between their study and this study are that they used only 200 islets or insulin pellets for female mice with less-restricted blood glucose control (<250 mg/dl), whereas in our study, we used 500 islets or Detemir injection for male mice with restricted blood glucose control (<160 mg/dl). It is possible that mild transient hyperglycemia might have enhanced β -cell replication and cell size. In addition, it has been reported that there are gender differences in β -cell death to STZ toxicity [53]. Females were protected and retained a normal islet architecture after STZ injection (day 8), whereas males were vulnerable to STZ. Thus, it is possible that in females the β -cells could increase with small amounts of insulin or insulin pellet.

The effectiveness of islet transplantation might be explained by the properties and metabolic potencies of insulin and the graft composition. Compared to other insulin analogs at equivalent concentrations, insulin supplied from the graft islet cells has a high potential for binding affinity to insulin receptors and IGF-I receptors [46], which induces phosphorylation of insulin receptor [47]. Insulin receptor phosphorylation (activation) is directly related to signal transduction strength [47], and continuous activation of the insulin receptor is required for mitogenic activity [54]. The importance of the relationship between insulin and β -cell-specific insulin receptors in β -cell mass is also demonstrated by knockout mice study [55]. Thus, insulin from the graft could stimulate β -cell proliferation and increase β -cell mass through insulin receptor and downstream processes. The second advantage is that insulin from the graft can respond to the changes in blood glucose levels. The third possibility could be the graft composition. Islets contain both endocrine and non-endocrine cell types, including endothelial cells, which could contribute to revascularization of islet grafts [56, 57]. On the other hand, recent study has shown a pure β -cell graft could effectively reverse hyperglycemia and non- β -cells are not essential [58]. However, it is not clear that the residual islets in the pancreas can recover with a pure β -cell transplantation. Therefore, the question still remains whether other hormones secreted from non- β cells can also

play a role in proliferation or new formation of pancreatic β cells. Taken together, islet transplantation, pure β -cell transplantation, or Detemir injection can effectively reverse hyperglycemia, but only islet transplantation could contribute to β -cell proliferation or new formation in the pancreas.

We further demonstrated that only islet transplantation could reverse the damaged liver and renal function and the changed structures.

In conclusion, our data showed β -cell's capability for new formation and replication when β cells were severely destroyed and hyperglycemia was reversed.

Our goal is to develop a regenerative therapy in which enough β cells are served by proliferation or new formation in the pancreas. What stimulates β cells to proliferate and how β cells newly form (the mechanisms of neogenesis) remain to be investigated.

Acknowledgments We thank Minako Kimura, Rie Matsuoaka, and Yo King for excellent technical assistance, and Dr. Gordon C. Weir (Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA) for helpful discussions. We appreciate support from The Kyushu University Research Superstar Program (Drs. Koichi Akashi, Yukitaka Murakami, Hiroshi Gushima, and Kotoku Kurachi), Research Support Center (Dr. Takehiko Yokomizo), and Confocal Core (LSM510META; Dr. Atsushi Takahara). This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (21790285), Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan, Kyushu University Program Project (P&P), Kyushu University Foundation, Takeda Science Foundation, Astellas Foundation for Research on Metabolic Disorders, and Novo Nordisk Pharma Insulin Award.

References

1. Brockenbrough JS, Weir GC, Bonner-Weir S. Discordance of exocrine and endocrine growth after 90% pancreatectomy in rats. *Diabetes*. 1988;37:232–6.
2. Bonner-Weir S, Baxter LA, Schupp GT, Smith FE. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes*. 1993;42:1715–20.
3. Parsons JA, Bartke A, Sorenson RL. Number and size of islets of Langerhans in pregnant, human growth hormone-expressing transgenic, and pituitary dwarf mice: effect of lactogenic hormones. *Endocrinology*. 1995;136:2013–21.
4. Brüning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell*. 1997; 88:561–72.
5. Bonner-Weir S. Islet growth and development in the adult. *J Mol Endocrinol*. 2000;24:297–302.
6. Montanya E, Nacher V, Biarnés M, Soler J. Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout the lifespan in Lewis rats: role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes*. 2000;49:1341–6.
7. Bock T, Pakkenberg B, Buschard K. Increased islet volume but unchanged islet number in ob/ob mice. *Diabetes*. 2003;52: 1716–22.
8. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102–10.
9. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK, Bonner-Weir S. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2300–8.
10. Bonner-Weir S, Toschi E, Inada A, Reitz P, Fonseca SY, Aye T, Sharma A. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(Suppl 2):16–22.
11. Klöppel G, Löhr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res*. 1985;4:110–25.
12. Gu D, Sarvetnick N. Epithelial cell proliferation and islet neogenesis in IFN-g transgenic mice. *Development*. 1993;118:33–46.
13. Wang TC, Bonner-Weir S, Oates PS, Chulak M, Simon B, Merlino GT, Schmidt EV, Brand SJ. Pancreatic gastrin stimulates islet differentiation of transforming growth factor alpha-induced ductular precursor cells. *J Clin Invest*. 1993;92:1349–56.
14. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48:2270–6.
15. Yamamoto K, Miyagawa J, Waguri M, Sasada R, Igarashi K, Li M, Nammo T, Moriwaki M, Imagawa A, Yamagata K, Nakajima H, Namba M, Tochino Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Recombinant human betacellulin promotes the neogenesis of beta-cells and ameliorates glucose intolerance in mice with diabetes induced by selective alloxan perfusion. *Diabetes*. 2000;49:2021–7.
16. Inada A, Nienaber C, Katsuta H, Fujitani Y, Levine J, Morita R, Sharma A, Bonner-Weir S. Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:19915–9.
17. Stefan Y, Orci L, Malaisse-Lagae F, Perrelet A, Patel Y, Unger RH. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans. *Diabetes*. 1982;31:694–700.
18. Clark A, Wells CA, Buley ID, Cruickshank JK, Vanhegan RI, Matthews DR, Cooper GJ, Holman RR, Turner RC. Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes Res*. 1988;9:151–9.
19. Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2002;45:85–96.
20. Kergoat M, Bailbe D, Portha B. Insulin treatment improves glucose-induced insulin release in rats with NIDDM induced by streptozocin. *Diabetes*. 1987;36:971–7.
21. Adewole SO, Ojewole JA. Insulin-induced immunohistochemical and morphological changes in pancreatic beta-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007;29:447–55.
22. Hamamoto Y, Tsuura Y, Fujimoto S, Nagata M, Takeda T, Mukai E, Fujita J, Yamada Y, Seino Y. Recovery of function and mass of endogenous beta-cells in streptozotocin-induced diabetic rats treated with islet transplantation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287:104–9.
23. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Larsen UD, Ribbel U, Markussen J. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J*. 1995;312:725–31.
24. Whittingham JL, Havelund S, Jonassen I. Crystal structure of a prolonged-acting insulin with albumin-binding properties. *Biochemistry*. 1997;36:2826–31.

25. Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, Hirschberger S, Heise T. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med*. 1999;16:332–8.
26. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64:2577–95.
27. Inada A, Hamamoto Y, Tsuura Y, Miyazaki J, Toyokuni S, Ihara Y, Nagai K, Yamada Y, Bonner-Weir S, Seino Y. Overexpression of inducible cyclic AMP early repressor inhibits transactivation of genes and cell proliferation in pancreatic beta cells. *Mol Cell Biol*. 2004;24:2831–41.
28. Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science*. 1976;193:415–7.
29. Like AA, Appel MC, Williams RM, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis in mice. Morphologic and physiologic studies. *Lab Invest*. 1978;38:470–86.
30. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001;50:537–46.
31. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. *J Endocrinol*. 1990;127:161–5.
32. Sotníková R, Nosálová V, Stefek M, Stolec S, Gajdosík A, Gajdosíková A. Streptozotocin diabetes-induced changes in aorta, peripheral nerves and stomach of Wistar rats. *Gen Physiol Biophys*. 1999;18:155–62.
33. Wang T, Fontenot RD, Soni MG, Bucci TJ, Mehendale HM. Enhanced hepatotoxicity and toxic outcome of thioacetamide in streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;166:92–100.
34. Imaeda A, Kaneko T, Aoki T, Kondo Y, Nagase H. DNA damage and the effect of antioxidants in streptozotocin-treated mice. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:979–87.
35. Koulmanda M, Qipo A, Chebrolo S, O'Neil J, Auchincloss H, Smith RN. The effect of low versus high dose of streptozotocin in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am J Transplant*. 2003;3:267–72.
36. Brøndum E, Nilsson H, Aalkjaer C. Functional abnormalities in isolated arteries from Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated diabetic rat models. *Horm Metab Res*. 2005;37:56–60.
37. Pieber TR, Eugène-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:157–62.
38. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:639–43.
39. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1137–42.
40. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K, Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15: 369–76.
41. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080–6.
42. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:622–9.
43. Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Rosskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2004;10:10–7.
44. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E, Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety, Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004;27:1081–7.
45. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004;26:724–36.
46. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999–1005.
47. Wada T, Azegami M, Sugiyama M, Tsuneki H, Sasaoka T. Characteristics of signalling properties mediated by long-acting insulin analogue glargine and detemir in target cells of insulin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:269–77.
48. Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. *Diabetes*. 1999;48:738–44.
49. Tang DQ, Cao LZ, Burkhardt BR, Xia CQ, Litherland SA, Atkinson MA, Yang LJ. In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow. *Diabetes*. 2004;53:1721–32.
50. Baeyens L, De Breuck S, Lardon J, Mfopou JK, Rooman I, Bouwens L. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia*. 2005;48: 49–57.
51. Deltour L, Leduque P, Paldi A, Ripoché MA, Dubois P, Jami J. Polyclonal origin of pancreatic islets in aggregation mouse chimaeras. *Development*. 1991;112:1115–21.
52. Grossman EJ, Lee DD, Tao J, Wilson RA, Park SY, Bell GI, Chong AS. Glycemic control promotes pancreatic beta-cell regeneration in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8749.
53. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, Tsai MJ, Mauvais-Jarvis F. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(24): 9232–7.
54. Reid TW, Reid WA. The labile nature of the insulin signal(s) for the stimulation of DNA synthesis in mouse lens epithelial and 3T3 cells. *J Biol Chem*. 1987;262:229–33.
55. Kulkarni RN, Brüning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell*. 1999;96:329–39.
56. Brissova M, Fowler M, Wiebe P, Shostak A, Shiota M, Radhika A, Lin PC, Gannon M, Powers AC. Intraislet endothelial cells contribute to revascularization of transplanted pancreatic islets. *Diabetes*. 2004;53:1318–25.
57. Nyqvist D, Köhler M, Wahlstedt H, Berggren PO. Donor islet endothelial cells participate in formation of functional vessels within pancreatic islet grafts. *Diabetes*. 2005;54:2287–93.
58. King AJ, Fernandes JR, Hollister-Lock J, Nienaber CE, Bonner-Weir S, Weir GC. Normal relationship of beta- and non-beta-cells not needed for successful islet transplantation. *Diabetes*. 2007;56: 2312–8.

II 感染症と1型糖尿病

自己免疫性1型糖尿病とウイルス感染

永淵 正法 *Seiho Nagafuchi* (九州大学大学院医学研究院保健学部門病態情報学教授)

近藤しおり *Shiori Kondo* (松山赤十字病院内科第二部長)

● key words 1型糖尿病/ウイルス/インターフェロン/AIRE/Treg/Bリンパ球

はじめに

ウイルス感染症が糖尿病の発症要因の1つと考えられているが、その多くは、重症のウイルス感染症に伴う全身臓器障害の臓病変として顕在化するβ細胞障害、あるいは前稿の小林らが述べている、急性ウイルス感染に伴う劇症1型糖尿病のような、急性の膵島細胞障害が原因であると考えられる。そのメカニズムは、①ウイルスによる直接障害、②ウイルス感染細胞に対する特異的あるいは非特異的免疫機序による障害、③惹起された炎症細胞が放出する細胞障害性物質による障害、などがあげられる(図1)¹⁾。さらに、④ウイルス感染を契機として膵島β細胞特異的自己免疫が誘導されることもあり得る(図2)¹⁾²⁾。しかしながら、一部の動物実験を除けば、ウイルス感染を契機として自己免疫が誘導される証拠は乏しく、臨床的には、C型肝炎の治療にインターフェロンを投与した症例に発症した1型糖尿病症例に限られる³⁾。事実、従来、ウイルス感染による1型糖尿病の典型例であると考えられていた先天性風疹児の知見では、必ずしも膵島特異的自己抗体が産生されているわけではない⁴⁾。

他方、ウイルス感染が、むしろ、自己免疫糖尿病の発症を抑制するとの報告もあり⁵⁾⁶⁾、ウイルス感染と自己免疫糖尿病発症の関連は複雑である。今回は、ウイルス感染による自己免疫糖尿病の誘導、あるいは抑制のメカニズムについて、最近、急速に進歩している免疫学に基づいて概説し、また、基礎的研究成果、あるいは臨床的知見を紹介し、ウイルス感染と自己免疫糖

尿病の関連を考察してみたい。

I. ウイルス感染による自己免疫糖尿病誘発あるいは抑制メカニズム

ウイルス感染が契機となって特異的自己免疫が誘導されるメカニズムにはさまざまな要因がありうる。列挙すると、①自己抗原とウイルス抗原の分子相同性、②隠蔽されている自己抗原の表出誘導、③自己免疫応答制御機構の破綻、④パターン認識レセプターを介する非特異的免疫の活性化に引き続く特異的自己免疫の誘導、⑤宿主の感受性(HLAタイプ)、などである。実際には、このようなリスク要因が複合的に働いて、自己免疫反応の誘導をもたらすのではないかと考えられる。

1 特異的自己免疫応答の活性化

1) ウイルスと膵島細胞抗原の分子相同性

自己抗原とウイルス抗原の分子相同性について、たとえば、強直性脊椎炎では、細菌である *Klebsiella* と自己抗原が交差し、宿主のHLA-B27の抗原提示の特性と相まって、その発症に関わることはよく知られているが、ウイルス抗原と膵島細胞抗原が交差することによる膵島細胞障害の証拠は乏しい。

一方、ウイルス感染細胞は、偏性細胞内寄生体であるため、その増殖に宿主の複製機能を必要とする。その過程で、初期の核酸合成酵素などの早期抗原(Early Antigen)は細胞表面に表出され、通常ウイルス特異的であるため、ウイルス抗原特異的の細

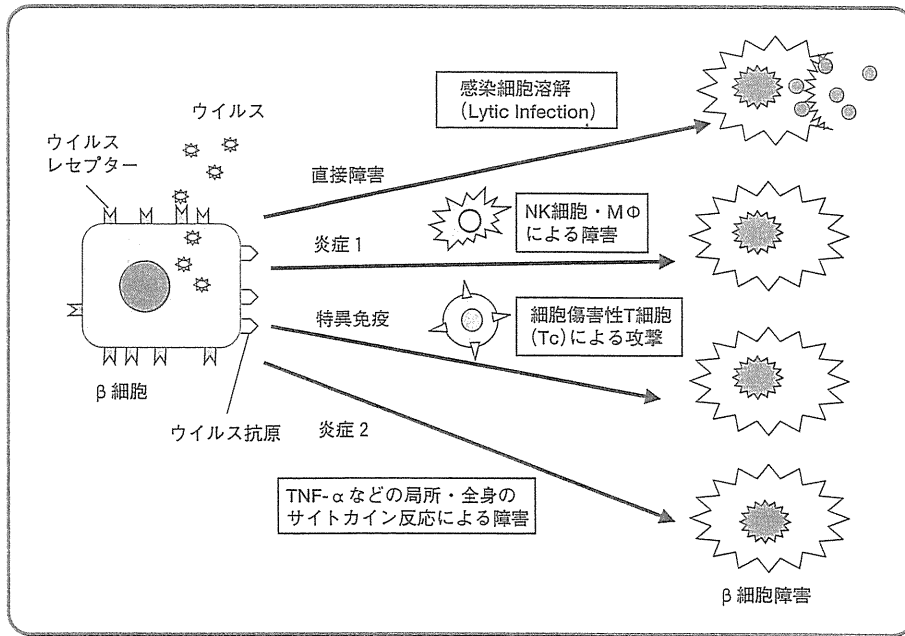


図1. ウイルス感染によるβ細胞障害メカニズム

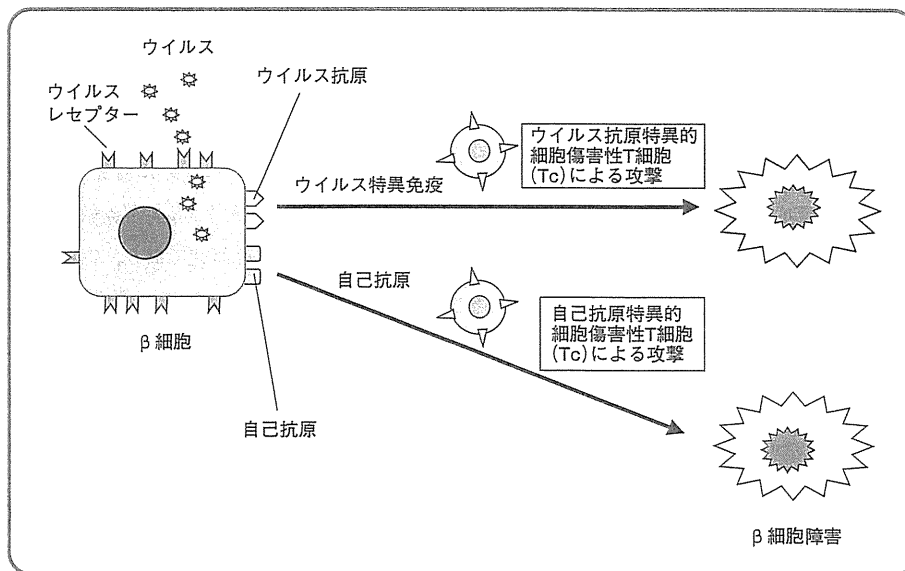


図2. ウイルス感染細胞に対するウイルス特異的あるいは自己抗原特異的細胞傷害性T細胞の誘導

胞傷害性T細胞の標的となり、ウイルス感染細胞を障害排除する。その結果、成熟ウイルス粒子の完成前に感染細胞機能が障害され、ウイルス増殖が抑制される。このことは、ウイルス抗原に対する免疫応答であるが結果として自己細胞の障害に働く

ため、一面、自己免疫応答と類似する臨床像を呈しうる(図2)。たとえば、持続的感染をきたす代表疾患である肝炎ウイルスによるウイルス性肝炎、あるいは自己免疫性肝炎も肝細胞を障害することでは同一の臨床像を呈し、その鑑別は困難である。脾

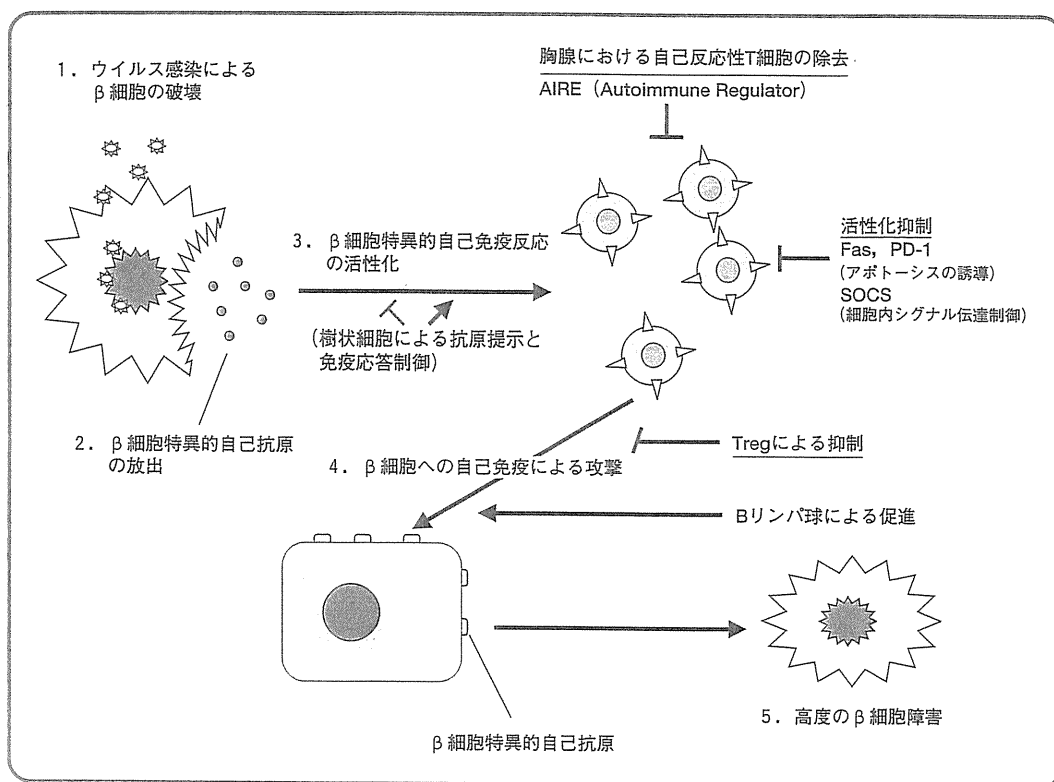


図3. ウイルス感染による自己免疫の誘導とその制御機構

鳥感染細胞に対する免疫応答にも同様のことが生じる可能性がある。慢性ウイルス感染としては、サイトメガロウイルス再活性化と免疫的膵島細胞障害はその良いモデルであると考えられる⁷⁾。

2) 自己抗原の遊離とその認識

前述したようにウイルス感染細胞の障害により隠蔽されている自己抗原の表出誘導や自己抗原の遊離は、その後の自己反応性の惹起に働くことは容易に考えられる。そもそも自己反応性T細胞、あるいはB細胞は、生体に少数であるが存在していることはよく知られているので、ウイルス感染細胞障害による自己抗原の提示により、このような非活性化状態の自己免疫反応が、より強く、かつ継続して活性化されることは十分にありうる。ただし、その場合、自己免疫応答制御機構の障害、あるいは破綻が伴って、はじめて自己免疫糖尿病の発症につながるのであろう。

3) 自己免疫応答制御機構の破綻

自己反応性は、さまざまなメカニズムで制御されている。最近の免疫学のトピックとして、中枢性の自己免疫反応性T細胞の除去に働く自己免疫調節遺伝子AIREの同定と、末梢にお

る自己反応性を制御するFoxp3⁺CD25⁺CD4⁺調節性T細胞(Treg)の発見は、この分野に目覚ましい進歩をもたらした。それぞれ、慶應義塾大学 清水信義教授、京都大学 坂口志文教授のすばらしい先駆的研究であり、世界に誇るべき成果である⁸⁾⁹⁾。AIRE欠損でもたらされる臓器特異的の自己免疫の標的臓器は、一般に、副腎、副甲状腺が中心であるが、HLAタイプが1型糖尿病感受性であれば、1型糖尿病を合併し、1型糖尿病抵抗性を呈する¹⁰⁾。一方、Tregの欠損では、むしろ1型糖尿病は主徴の1つである⁹⁾。このことは、Tregによる末梢性の免疫応答調節が、自己免疫糖尿病発症制御に、より重要であることを示唆していると考えられる。

前述のウイルス感染に伴いβ細胞が破壊され少数の自己反応T細胞が活性化されても、制御性T細胞による反応抑制以前に、活性化T細胞応答は、いくつかの活性化後制御メカニズムにより、その過剰な反応は抑制されている。T細胞の活性化後のアポトーシス誘導に働く分子としては、既知のFasに加えてprogrammed cell death-1 (PD-1)抗原の重要性が強調されている(図3)。また、細胞内シグナル伝達制御に関しては、suppressor of

cytokine signaling (SOCS)などの分子が同定され、将来の治療への応用も期待されている¹¹⁾。さらに最近、臨床的に1型糖尿病の発症早期にB細胞除去療法が有用であることが示され¹²⁾、われわれが過去に報告した実験研究とともに、B細胞による免疫応答調節の意義も注目されつつある¹³⁾⁻¹⁵⁾(図3)。

4) ウイルスによる自然免疫応答の活性化を介する自己免疫応答の誘導

従来、病原体から生体を守るシステムとしては、非特異的な病原体の取り込みと処理、インターフェロンの誘導などを自然免疫とし(図4)、特異的な免疫応答を獲得免疫として捉えていた(図5)。

一方、近年の自然免疫に関する進歩は、病原体をパターンで判読するメカニズムの存在を明らかとしてきた。すなわち、それぞれの病原体について、進化の過程で保存されている pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)を対象として認識する宿主の防御システムが存在している。その認識は、パターン認識レセプター (pattern recognition receptors : PRRs)が行い、免疫シグナルを伝達することにより病原体に対抗する免疫応答の重要な位置を占めていることが明示されている。PRRsには、Toll-like receptors (TLRs), C-type lectins, RNA helicase RIG-I-like receptors (RLRs), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs), cytosolic DNA sensorなどが知られている(図6)¹⁶⁾。

自然免疫が1型糖尿病発症に関与する最も良い臨床的な証拠は、C型肝炎治療のためのインターフェロン投与によって惹起

される自己免疫糖尿病発症例が蓄積されていることである³⁾。そのメカニズムの詳細は不明であるが、インターフェロンによって、組織適合性抗原の発現が上昇することによる宿主の標的抗原認識と細胞傷害性T細胞の活性化などが、ホストの感受性要因などと相まって、膵島特異的自己免疫が誘導されると推測されている。また、実験的にも、糖尿病抵抗性のBBRラットは、Kilham rat virus感染後、後述の病原体パターン認識機構であるToll-like receptor (TLR) 9シグナルを介する自己免疫の誘導により、自己免疫糖尿病を発症する¹⁷⁾。最近、自然免疫に関するPPR

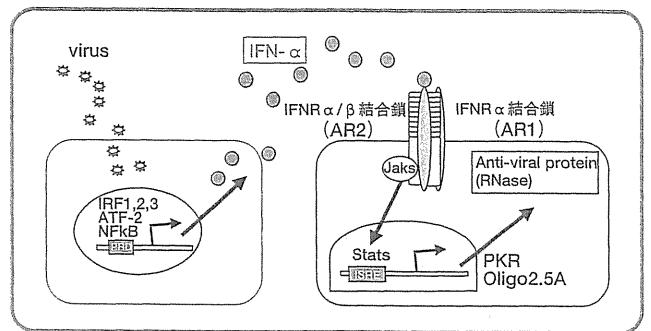


図4. 自然免疫(ウイルス感染によるインターフェロンの産生誘導と抗ウイルス作用の発揮)

IRF : Interferon Releasing Factor, PRD : positive regulatory domain, JAK : Janus kinase, Stat : Signal transducers and activator of transcription, IFNR : Interferon receptor, ISRE : IFN simulated response element, PKR : RNA dependent protein kinase, Oligo2.5A : 2', 5' oligoadenylic acid

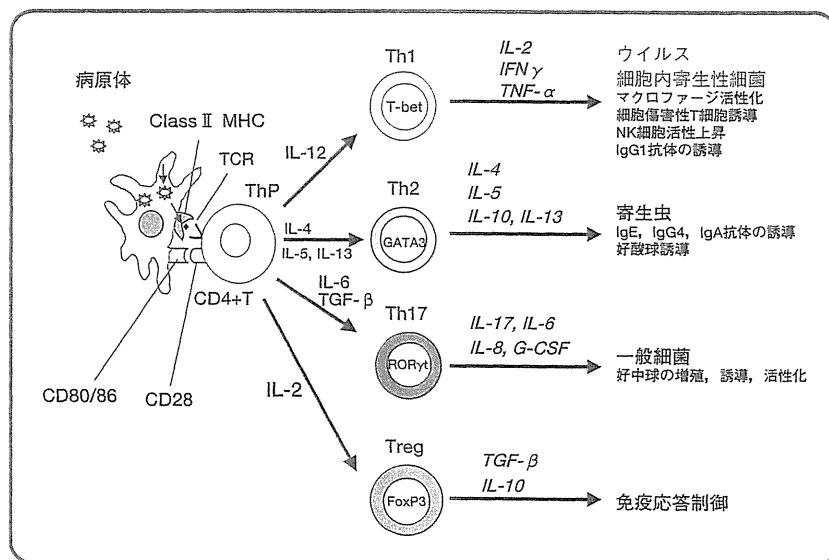


図5. 生体防御システムとしての獲得免疫の種類とその調節

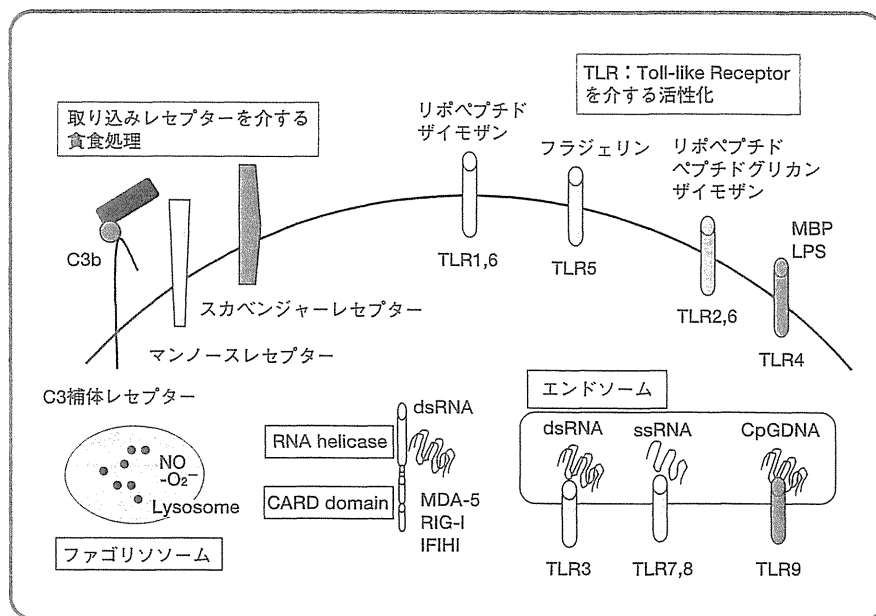


図6. 自然免疫における非特異的およびパターン認識機構—マクロファージ，樹状細胞の病原体認識機構—

のうち、IFIH1 (interferon induced helicase C, domain 1) の多型が1型糖尿病と関連することが報告されている¹⁸⁾。この多型が感受性を決定するのか、あるいは抵抗性に関与するのかの詳細は今後の研究課題であろう。

5) 宿主の1型糖尿病発症感受性(HLA)の関与

1型糖尿病感受性遺伝子は数多く報告されている。なかでも主要組織適合性抗原 (HLA) が、人種によって差があるものの、そのリスク要因であることは確立されている。日本人では、DRB1*0405, *0901, DQB1*0303, *0401が感受性、DRB1*1501, *1502, DQB1*0601, *0602が抵抗性であるとされている¹⁹⁾。その他、T細胞の活性化抑制因子である PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase N22), INS (インスリン遺伝子) なども感受性要因である²⁰⁾。ウイルス感染症が引き金となって、このような高感受性を有するヒトに自己免疫が誘導されやすいことは想像に難くない。ただし、自己免疫糖尿病を発症した症例で、ウイルス感染症が契機として関与しているかどうかを検証することはきわめて難しい。

2 自己免疫誘導の抑制

Filippiらは、Coxsackie B3 ウイルスあるいは lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) を自己免疫糖尿病モデル動物である NOD マウスに感染させたところ糖尿病の発症が遅延し、その原

因として、リンパ球における programmed cell death-1 ligand 1 (PD-L1) の発現が上昇することによる PD-1 表出 CD8 陽性細胞傷害性 T細胞の増殖抑制に加えて、CD4⁺CD25⁺Treg の増加をもたらされるとする興味深い研究を報告している⁹⁾。すなわち、本研究は、ウイルス感染が調節性 T細胞を傷害することにより、1型糖尿病が誘発されるリスクが存在する一方、むしろ調節性 T細胞を増加させることにより1型糖尿病発症を阻止しうること示しており、ウイルス感染が宿主免疫機構に及ぼす影響の多面性を理解する上でも興味深い知見である。

おわりに

ウイルス感染と自己免疫糖尿病の関連は、十分ありうるものの、その直接の証拠は乏しいのが現状である。もし、あるウイルスが自己免疫糖尿病誘発の原因であることが判明すればワクチンによる予防が可能となるであろう。ただし、現時点では、自己免疫糖尿病の症例について、ウイルス感染を契機として発症したことを証明することは困難である。そもそも、本稿で述べてきたように、自己免疫応答は多くのメカニズムで、多重に制御されている。ウイルス感染によって惹起された自己免疫応答が制御され、終息するのか、あるいは、臨床的な自己免疫に

つながるのかは、さまざまな免疫制御メカニズム、感受性要因が複合して関与するのではないかと推測される(図3)。ただし、ウイルスが膵島β細胞に感染することが自己免疫反応誘導のトリガーとなりうることは疑いの余地がない。まず、膵島細胞に親和性が高いウイルスを同定するような、ウイルスの糖尿病誘発性検定システムの開発が喫緊の課題であると考えられる。

◎文献

1. 永淵正法：糖尿病発症に関わるウイルス感染症—糖尿病ウイルス原因説—。月刊糖尿病 1：144-151, 2009
2. Chervonsky AV：Influence of microbial environment on autoimmunity. Nat Immunol 11：28-33, 2010
3. 金井文彦, 小俣政男：薬剤による耐糖能障害—インターフェロン。日本臨牀 63：315-319, 2005
4. 楠原浩一：先天性風疹症候群と糖尿病。月刊糖尿病 1：116-124, 2009
5. Oldstone MB：Prevention of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection. Science 239：500-502, 1988
6. Filippi CM, Estes EA, Oldham JE, et al：Immunoregulatory mechanisms triggered by viral infections protect from type 1 diabetes in mice. J Clin Invest 119：1515-1523, 2009
7. Pak CY, Eun HM, McArthur RG, et al：Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. Lancet 2：1-4, 1988
8. Nagamine K, Peterson P, Scott HD, et al：Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 17：393-398, 1997
9. Sakaguchi S：Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. Nat Immunol 6：345-352, 2005
10. Kogawa K, Kudoh J, Nagafuchi S, et al：Distinct clinical phenotype and immunoreactivity in Japanese siblings with autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) associated with compound heterozygous novel AIRE gene mutations. Clin Immunol 103：277-283, 2002
11. Yoshimura A, Naka T, Kubo M：SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. Nat Rev Immunol 7：454-465, 2007
12. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al：Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med 361：2143-2152, 2009
13. Akashi T, Nagafuchi S, Anzai K, et al：Direct evidence for the contribution of B cells to the progression of insulinitis and the development of diabetes in non-obese diabetic mice. Int Immunol 9：1159-1164, 1997
14. Kondo S, Iwata I, Anzai K, et al：Suppression of insulinitis and diabetes in B cell-deficient mice treated with streptozocin: B cells are essential for T cell receptor clonotype spreading in islet-infiltrating T cells. Int Immunol 12：1075-1083, 2000
15. Nagafuchi S, Katsuta H, Anzai K：Rituximab, B-lymphocyte depletion, and Beta-cell function. N Engl J Med 362：761, 2010



筆者プロフィール

永淵 正法

1975年 九州大学医学部卒業, 第1内科入局
 1976年 同 大学大学院(ウイルス学), NIH 留学
 2008年 九州大学大学院医学研究院保健学部門病態情報学教授

研究テーマ：ウイルス糖尿病, 自己免疫調節遺伝子(AIRE)
 趣味：釣り, 囲碁



筆者プロフィール

近藤しおり

1993年 九州大学医学部卒業, 第1内科入局
 1995年 同 大学医学部第1内科研究生
 1999年 松山赤十字病院勤務
 2004年 医学博士
 2008年 松山赤十字病院内科第二部長
 内科, 主に糖尿病診療に従事。

16. Takeuchi O, Akira S：Innate immunity to virus infection. Immunol Rev 227：75-86, 2009
17. Zipris D, Lien E, Nair A, et al：TLR9-signalling pathways are involved in Kilham rat virus-induced autoimmune diabetes in the biobreeding diabetes-resistant rat. J Immunol 178：693-701, 2007
18. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, et al：A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. Nat Genet 38：617-619, 2006
19. 川畑由美子：1型糖尿病の成因：遺伝因子HLA。月刊糖尿病 1：16-23, 2009
20. 栗田卓也：1型糖尿病の成因：遺伝因子 non-HLA。月刊糖尿病 1：24-30, 2009

自己免疫疾患と炎症

Autoimmune Diseases and Inflammation

永淵正法, 塚本 浩, 新納宏昭, 小林隆志

Seiichi Nagafuchi, Hiroshi Tsukamoto, Hiroaki Niiri, Takashi Kobayashi

最近の免疫学の進歩により、非特異的免疫から特異的免疫をつなぐパターン認識 (PAMPs) 機構の存在、また、T細胞応答に Th1, Th2 反応に加えて Th17 応答の重要性が示されている。一方、自己免疫応答制御については、胸腺における自己反応性制御に関わる自己免疫調節遺伝子 (AIRE)、末梢における制御性T細胞 (Treg)、細胞内シグナル調節分子 (SOCS) などの重要性が次々と明らかになってきた。さらに免疫応答調節機構を標的とする自己免疫疾患治療薬の進歩は著しい。今後も自己免疫制御機構の解明と治療法が進展し、自己免疫疾患の治療につながることを期待したい。



自己免疫, 炎症, 免疫制御

はじめに

ヒトは生体を病原体の攻撃から守るために、外敵である病原体を非特異的に認識するメカニズム、パターンで感知する機構、特異的かつ幅広く反応するシステムを発達させてきた。特に、特異的な認識機構として結合受容体 (T細胞受容体, B細胞受容体) を遺伝子のランダムな再構成を行うことで構築し、攻撃してくる病原体に広く対応できるように準備されている¹⁾。しかしながらそのメカニズムは、一方で自己にも反応しうる受容体の出現を生み出すため、自己免疫応答は言わば必然的な病態であり、むしろ自己免疫疾患を発症せず健康でいられることは驚くべきことでもある。事実、自己反応性を除去することはかなり困難であるため、生体は多くのシステムで自己応答を多重に制御している。自己免疫疾患は、この制御機構の単一もしくは複数の障害が重なることで発症するため、そのメカニズムの解明は複雑であり、表現型として同一であってもそれぞれの症例によって発症メカニズムは多彩である。一方、最近の免疫治療学の進歩は、自己免疫反応に関わる炎症惹起物質制御について、従来のステロイド療法、免疫抑制剤の治療に加えてより直接的な抗サイトカイン療法である TNF- α 阻害薬、抗インターロイキン6受容体 (IL-6R) 抗体などの有用性が認識されつつある²⁾。さらに最近、B細胞除去療法が臨床的に広く有用であることが示唆されてきた^{3), 4)}。本稿では、自己免疫疾患の制御メカニズムとその破綻、治療まで幅広く網羅的に解説したい。

I 自己免疫応答制御機構とその治療

1. 樹状細胞

1) 樹状細胞による免疫応答制御

樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) の過剰な活性化が炎症や自己免疫疾患を引き起こすことが知られている。例えば、APCの活性化に必須な TLR (Toll-like receptor) シグナルや TNF 受容体ファミリーのシグナルを抑制する細胞内制御因子 IRAK-M (IL-1 receptor-associated kinase-M), A20 および CYLD (cylindromatosis) などを欠損するマウスは、炎症性サイトカインやメディエーターの産生が亢進し、炎症の増悪化や自然発症を来す^{5), 6)}。また、インターフェロン- γ (IFN- γ) /STAT1 シグナルの負の制御因子である SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) 欠損マウスも腸炎や皮膚炎などの激しい炎症疾患を呈し、SOCS1 欠損樹状細胞はナイーブヘルパーT細胞を IFN- γ 産生エフェクター細胞 (Th1細胞) へ強力に分化誘導する⁷⁾。さらに、APCの活性化を抑制する抗炎症性サイトカインである IL-10 やそのシグナル伝達分子である STAT3 が欠損すると Th1細胞の誘導が亢進し腸炎が発症する⁸⁾。このように炎症や自己免疫疾患の発症過程で、樹状細胞が自己反応性T細胞の活性化を惹起する側面が注目されてきたが、最近では樹状細胞による免疫機能の抑制効果が注目されている。従来、副刺激分子の発現レベルが低く炎症性サイトカインを産生していない状態のいわ

ゆる未熟樹状細胞は、単に成熟樹状細胞へ至る分化過程として捉えられていた。しかし、未熟樹状細胞のある集団が選択的にFoxP3陽性制御性T細胞 (FoxP3⁺Treg) を誘導し、末梢の免疫寛容(トレランス)誘導に働いていることが明らかになってきた。特に、未熟樹状細胞がFoxP3⁺Tregを誘導するのにTGF- β が重要であることや、樹状細胞上のB7とT細胞上のCTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) の分子相互作用が重要であることが示されている^{9), 10)}。また、腸内では腸内細菌に対する過剰な免疫応答を抑制するための特殊な樹状細胞集団が存在し、これらがT細胞に対してIL-10の産生を促している。この仕組みは経口トレランスを誘導するのに重要であると考えられている^{9), 10)}。特に、粘膜固有層 (lamina propria) や腸間膜リンパ節 (mesenteric lymph node) に存在するCD103陽性樹状細胞は、 $\alpha V \beta 8$ インテグリンなどを発現し、不活性型TGF- β を活性型に変換して効率良くFoxP3⁺Tregを誘導することが示されている^{9), 10)}。さらに、マウスの樹状細胞を除去すると体重減少、自己抗体の産生、Th1, Th17細胞 (IL-17産生細胞) の増加および腸炎の自然発症などが見られることから、定常状態の樹状細胞が末梢組織のトレランス維持に重要な役割を果たしていることが証明された¹¹⁾。

2) 樹状細胞を標的とした治療

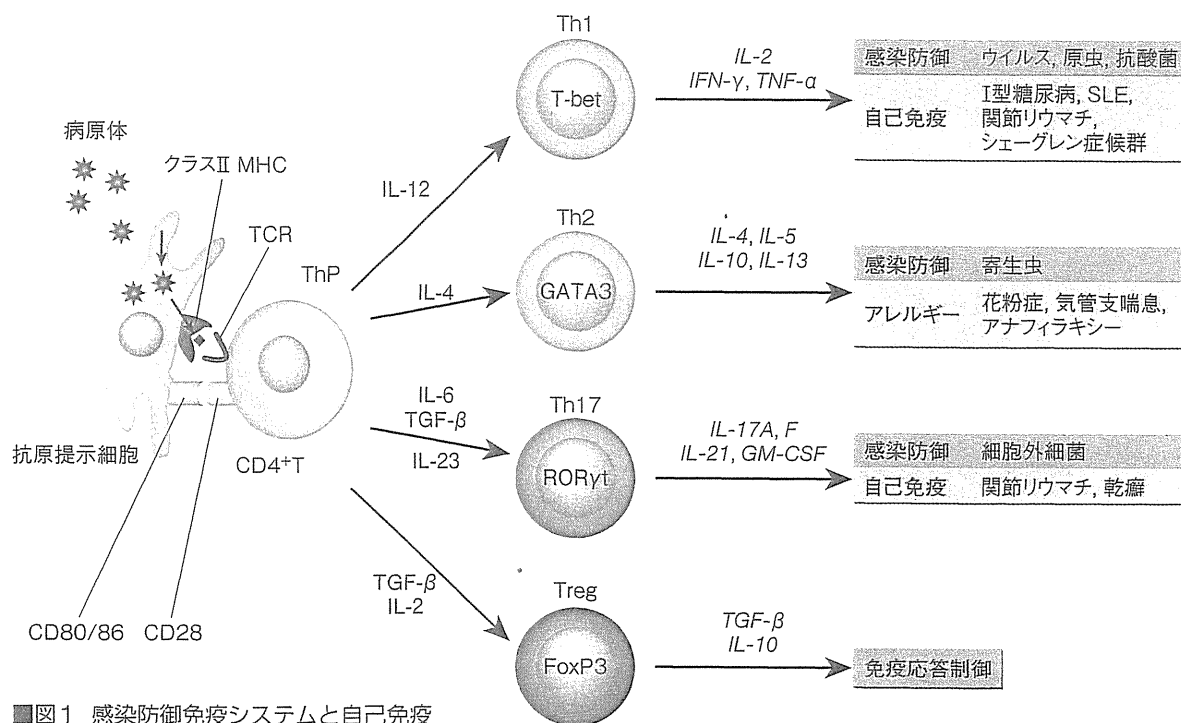
抗原特異的なトレランスを誘導することで安全かつ効果的に自己免疫疾患を治療しようという試みがなされている (免疫システム全体には影響を及ぼさずに自己反応性の免疫細胞に対して特異的な免疫抑制状態を誘導できれば、感染などの副作用が軽減される)。免疫抑制性のAPCに病因となる自己抗原ペプチドを提示させ、抗原特異的なエフェクターT細胞を抑制しTregを誘導する試みとして、①可溶性ペプチドやDNAワクチンによるトレランス誘導法、②粘膜 (経口や経鼻) を介するトレランス誘導法、③改変ペプチドリガンド (altered-peptide ligand ; APL) によるトレランス誘導法、④抗原を結合させた細胞によるトレランス誘導法などが開発されている¹²⁾。高濃度の可溶性ペプチドを静脈投与することで抗原特異的T細胞の不应答 (アナジー) や細胞死を誘導することができる。これを応用してI型糖尿病モデルであるNOD (nonobese diabetic) マウスに膵臓の β 細胞由来自己抗原ペプチドを静脈投与して自己反応性T細胞を除去すると、病態発症を抑えられることが報告されている。しかしながら、多発性硬化症モデル (実験的アレルギー性脳炎 ; experimental allergic encephalomyelitis ; EAE)

では、抗原ペプチドの投与によりマウスに致命的なアナフィラキシーが観察されたり、サルでは病態の悪化が観察されたりしたことから、確実に抗原特異的トレランスを誘導することの難しさが指摘されている¹²⁾。一方、食物由来の抗原が腸管粘膜を経由して取り込まれると、その抗原に対してトレランスになることが古くから知られているが、これを応用して自己抗原を経口摂取させ、より安全に抗原特異的トレランスを誘導する試みがなされている。EAE, ぶどう膜炎, 腸炎および喘息モデルなどの様々な自己免疫疾患マウスモデルにおいて経口トレランスが病態発症の予防に有効であることが報告されている。しかしながら、いったん発症したEAEについてはその効果は弱く、多発性硬化症の患者でもミエリンの経口投与はまったく効果が認められなかった。また、I型糖尿病患者や関節リウマチ (RA) 患者でも効果が認められていないことから、この方法による病態発症後の治療には多くの課題が残されている¹²⁾。一方、病因となる自己抗原ペプチドを改変したAPLは、自己抗原ペプチドに対してアンタゴニストとして作用したり、部分アゴニストとして作用したりする。これにより、T細胞の活性化が阻害されたり不完全な活性化が誘導されることで、抗原特異的なTh1細胞やTh17細胞の誘導が抑えられると考えられている。現在、多発性硬化症やI型糖尿病に対する様々なAPLが開発され、臨床試験が進められている¹²⁾。また、抗原ペプチドを末梢リンパ球に結合させ、ECDI (ethylene carbodiimide) で固定したものを投与すると抗原特異的なトレランスが誘導される。この方法によって、実際にEAEの予防効果だけでなく発症後の治療効果も認められている。アナフィラキシーの危険性も低く多発性硬化症の治療に向けた臨床応用が検討されている¹²⁾。

2. T細胞

1) T細胞と自己免疫

免疫応答の質と量の制御に関わっているT細胞には、Th1, Th2, Th17, Treg, Tr-1, T_{FH}など様々な系列があり、それぞれが特徴的なサイトカインと転写因子によって誘導されていることが明らかとなってきている。具体的には、Th1細胞はIL-12によって誘導され、STAT1, STAT4を介して転写因子T-betの働きによりIL-2, IFN- γ やTNF- α を産生し、ウイルス, 原虫, 抗酸菌などの細胞内寄生体を排除する。Th2細胞はIL-4によって誘導され、STAT6を介して転写因子GATA3の働きによりIL-4, IL-5, IL-10, IL-13を産生し、寄生虫の排除に作用する。Th17細胞はTGF- β , IL-6, IL-23によって誘導され、STAT3を介して転写因子



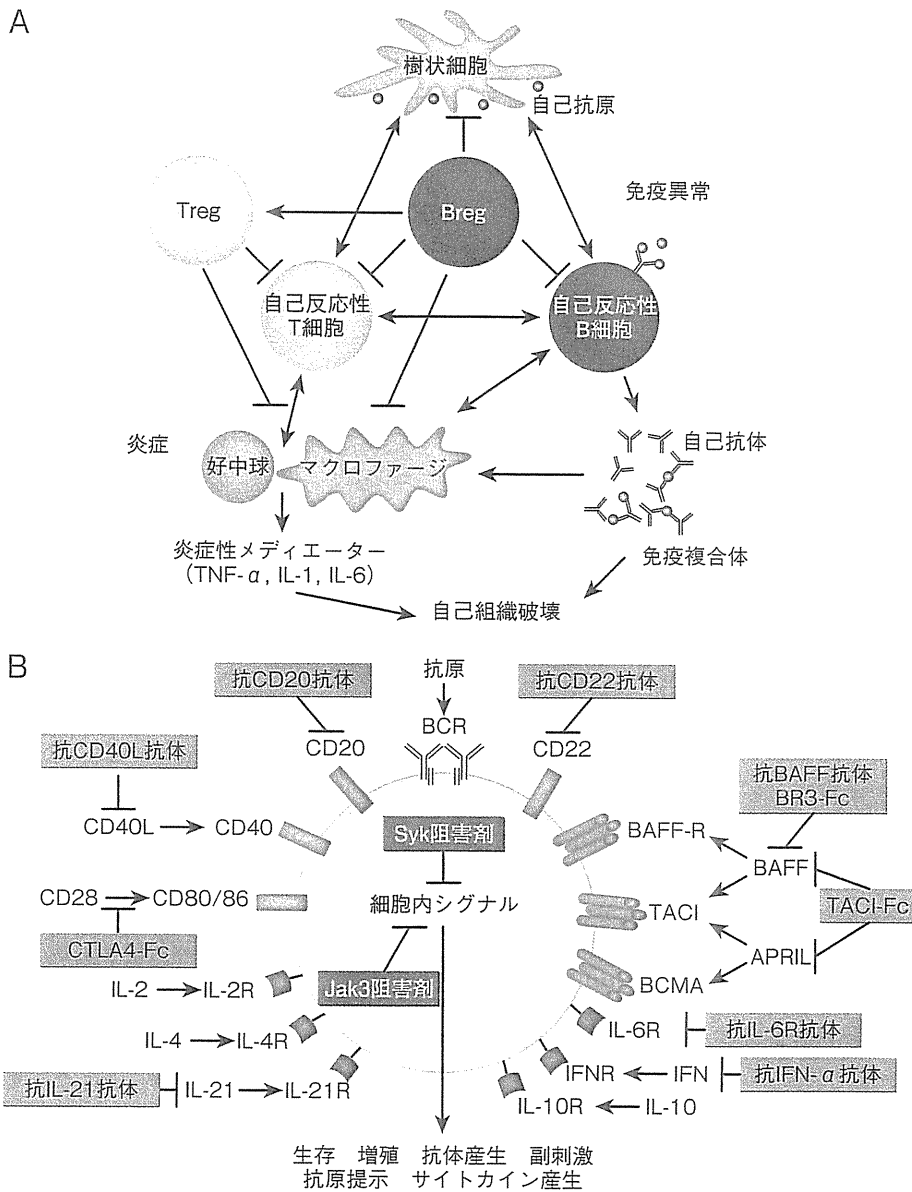
ROR γ t (retinoic acid orphan receptor γ t) の働きにより IL-17A, IL-17F, IL-21, GM-CSFなどを産生し、細胞外細菌の防御のための好中球反応を誘導する。一方、このような免疫応答を制御するTregはTGF- β , IL-2によって誘導され、転写因子FoxP3の働きにより自己免疫の制御も含め、免疫応答を調節している(図1)。さらに、TGF- β , IL-27によってIL-10を産生するTr-1も免疫抑制に働くと考えられている¹³⁾。

T細胞応答は、本来、病原体の排除に関わるべきであるが、一方では自己応答性がそれぞれの反応によって惹起される二面性を有している。自己応答性の制御は、まず、主たる自己反応性T細胞除去に働くことが知られている胸腺において、MHC(主要組織適合性抗原)と異所性に末梢抗原を発現提示する自己免疫調節遺伝子(autoimmune regulator; AIRE)の働きによるメカニズムと、同時に末梢における自己反応制御を担うTregを誘導させる、少なくとも2つの機能を有している。次に、末梢における自己免疫応答制御には、①樹状細胞レベルでのアポトーシス細胞取り込みによるサイトカインシグナル制御、②T細胞活性化後のアポトーシス誘導に関わるFas, PD-1などのアポトーシス関連分子、③CTLA4を発現し、免疫制御に関わるTregの働きなどが挙げられる。このような自己反応制御機構の破綻により、T細胞応答が様々

な自己免疫疾患に関わっていることが明確になっている。例えば、Th1細胞はI型糖尿病など多くの病態に関わり、Th17細胞は炎症性腸炎や乾癬の原因であることが示されている。一方、Th2細胞はいわゆるアレルギー疾患の原因である。さらに最近、IL-21によって誘導されB細胞の分化成熟に働くT_{FH}(follicular T-helper)細胞の存在も示唆されている。このようなT細胞の分化誘導には特有のサイトカインシグナルが重要であると同時に、それぞれの系列の相互作用、柔軟性、交差性などについても報告されている¹³⁾。T細胞の免疫機能に関わる知見はこれからも積み重ねられ、そのパラダイムは次々と塗り替えられるであろう。

2) T細胞標的療法

抗原特異的に自己反応性T細胞を除去する治療法は未発達であるが、シクロスポリン、タクロリムスはT細胞活性化に働くNFAT(nuclear factor of activated T cells)の脱リン酸化に必要なカルシニューリン酵素活性を阻害してIL-2遺伝子の転写を抑制し、T細胞機能を低下させる。また、ラパマイシスはmTORに作用して細胞増殖抑制に作用すると同時にTh17細胞を抑制し、Treg誘導に働くことが明らかとなってきた。いずれも広く自己免疫疾患、移植免疫制御に使用されている¹³⁾。抗CD3抗体は、一部の自己免疫疾患に有効であ



■図2 自己免疫疾患におけるB細胞の役割(A)とエフェクターB細胞を標的にした治療戦略(B)

る。いずれの方法も当然ながら感染のリスクを増大させるため、サイトメガロウイルス、真菌感染症も含め感染症合併のモニターが必要となる。その他の臓器障害として肝障害、腎障害、骨髄抑制、神経障害、胃腸障害など多くの副作用が挙げられる。シクロスポリン、タクロリムスは膵島機能も低下させるため、耐糖能障害による血糖上昇の可能性も念頭におかねばならない¹³⁾。今後のT細胞制御による自己免疫疾患治療の標的として、細胞内シグナル活性化分子であるJak (Janus Kinase)、細胞内シグナル抑制分子であるSOCS1、副

刺激分子、接着分子など多くの候補分子に関わる薬剤が開発中であり、今後の進展が期待できる。

3. B細胞

1) 自己免疫疾患におけるB細胞の役割

近年、自己免疫疾患におけるB細胞の重要性が抗CD20抗体を使用した殺B細胞療法が効果を上げていることから再認識されている^{3), 4)}。ここで着目すべき点は、B細胞が単に自己抗体産生を通してだけでなく、その抗原提示能、副刺激分子発現能、サイトカイン産生能、ケモカイン産生能などの多彩な機能を営むエフェクター細胞として、樹状細胞、T細胞、マクロファージ・好中球などの種々の免疫・炎症担当細胞との相互作用を通じて病態へ積極的に関与していることである¹⁴⁾(図2A)。

ただ同時に、抗CD20抗体療法が骨髄プレB細胞から形質芽球の分化段階までのB細胞を無差別に除去することで、疾患の増悪を来す病態も判明してきた。この知見に基づいて、病原性を持つ自己反応性エフェクターB細胞とは異なる制御性B細胞(Breg)と呼ばれるB細胞亜集団の存在が最近明らかになった¹⁵⁾(図2A)。

すなわち、自己免疫疾患におけるB細胞は常に悪役ではなく、病態によってはBregとして善役を演じてい

る。前者の例としてはI型糖尿病があり^{3), 4)}、後者の例としては炎症性腸疾患や乾癬などがあり、B細胞除去による疾患の増悪を認めた。以上より、自己免疫疾患の各病態において、自己反応性エフェクターB細胞あるいはBregのどちらが中心的役割を果たしているかが異なると思われる。

エフェクターB細胞とBregの大きな相違点として、BregによるIL-10の産生が着目されている。筆者らはIL-10のマクロファージ・好中球活性化への抑制機構を明らかにしたが¹⁶⁾、IL-10は樹状細胞、T細胞などの機能も制御しう

表1 自己免疫疾患の炎症抑制に関わる薬剤

薬剤名	剤型	標的	対象疾患	作用機序
インフリキシマブ	キメラ型抗体IgG1	TNF- α	RA, JIA, クローン病, ベーチェット病, 乾癬, 強直性脊椎炎	TNF- α の中和, TNF- α 産生細胞の傷害
エタネルセプト	II型TNF受容体とFc (IgG1)の融合タンパク質	TNF- α TNF- β	RA, JIA, 乾癬, 強直性脊椎炎	TNF- α , TNF- β の中和
アダリムマブ	ヒト型抗体IgG1	TNF- α	RA, JIA, クローン病, ベーチェット病, 乾癬, 強直性脊椎炎	TNF- α の中和, TNF- α 産生細胞の傷害
トシリズマブ	ヒト化抗体IgG1	IL-6受容体	RA, JIA, キャッスルマン病	IL-6の受容体への結合阻止, IL-6受容体とgp130との機能的複合体の形成阻止
アナキンラ	IL-1受容体アンタゴニスト	IL-1受容体	RA, 自己炎症性疾患 (クライオピリン関連周期熱症候群など)	IL-1の受容体への結合を競合阻害
LY2439821	ヒト化抗体	IL-17	RA	IL-17の中和
MP-435	低分子化合物	C5a受容体	RA	C5aの受容体への結合を拮抗阻害?
エキユリズマブ	ヒト化抗体IgG2とIgG4	補体C5	発作性夜間血色素尿症	C5に結合しC5からC5aとC5bへの限定分解を阻害

RA: 関節リウマチ, JIA: 若年性特発性関節炎.

ことから, Bregは自己免疫疾患の病態へ広く関与していると思われる(図2A).

ただ, Bregの知見の大半はマウスの系によるものであり, 今後ヒト病態での十分な検証が必要である. また, ヒトBregの存在を仮定した場合, これらの細胞とエフェクター細胞での機能発現の分子機構の相違点の解明は重要である. 最近筆者らは, ヒトB細胞サブセット間の機能相違の分子機構をDNAマイクロアレイ法にて明らかにした¹⁷⁾. 今後, Bregを温存しつつ, エフェクターB細胞のみを標的としたより理想的な治療法の開発が強く望まれる.

2) エフェクターB細胞を標的とした治療戦略

自己免疫性エフェクターB細胞の機能発現の分子機構については明らかになりつつあり, それらを分子標的とした治療法が次々と開発されつつある(図2B).

CD22の発現は成熟B細胞に見られ, 抗CD22抗体使用によりこれらのB細胞が除去される. 全身性エリテマトーデス(SLE)での使用により疾患活動性低下がこれまでに報告されている³⁾.

マクロファージや好中球などの骨髄系細胞から主に産生されるBAFF(B cell-activating factor belonging to the TNF family)やAPRIL(a proliferation-inducing ligand)は, BAFF-R, TACI(transmembrane activator and CAML interactor), BCMA(B-cell maturation antigen)受容体を介してB細胞の生存や分化を促進する作用がある. BAFFのみの結合を阻害する抗BAFF抗体やBR3-Fcタンパク質による治療法, BAFFとAPRIL両方の結合を阻害する

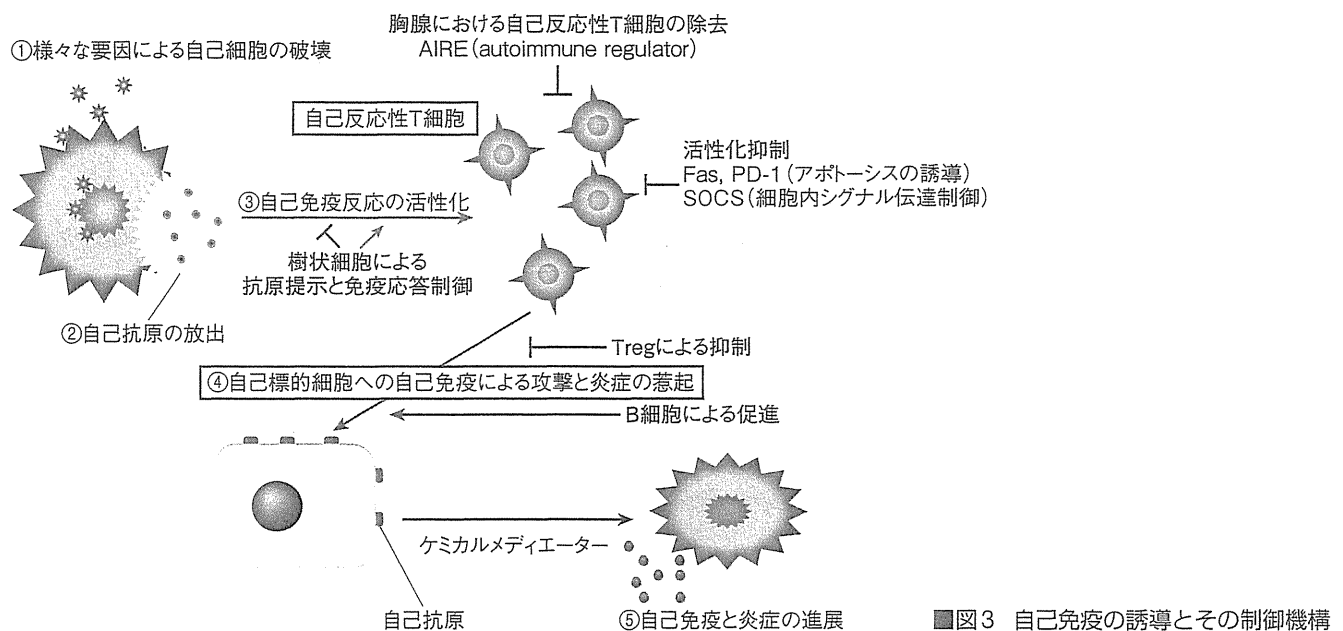
TACI-Fcタンパク質による治療法がSLEなどで進みつつある¹⁸⁾.

T細胞に主に発現するCD40Lは, B細胞上のCD40を介して細胞増殖や免疫グロブリンのクラススイッチを促進する作用がある. 自己免疫性エフェクターB細胞にはクラススイッチしたメモリー細胞が多いため, 抗CD40L抗体による治療法が期待される.

自己免疫疾患の病態でT-B細胞間の相互作用は重要であり, 特にT細胞上のCD28とB細胞上のCD80/CD86の相互作用は強力なB細胞活性化を誘導する. CTLA4-Fcタンパク質はこれらの相互作用を阻害することで作用し, 現在RAを中心として治療効果を上げている¹⁹⁾.

サイトカインは, 細胞上の特異的受容体を介してB細胞に対して多彩な機能変化を誘導する. この中で, IL-6, IL-21はB細胞に対して抗体産生細胞へ強力に分化させる作用を持つ. 抗IL-6R抗体は, 自己免疫疾患のRAのみならず, キャッスルマン病, 多発性骨髄腫などの疾患への治療効果が期待されている²⁰⁾. また, 抗IL-21抗体を使用した自己免疫疾患の治療も今後期待される. IFNはB細胞に作用し, 形質細胞への分化を強力に促進する作用がある. 最近, SLEなどの自己免疫疾患において, 末梢血の遺伝子発現の特徴としてIFN signatureが注目されている. 現在, 抗IFN- α 抗体によるSLEへの治療が試みられつつある²¹⁾.

以上のエフェクターB細胞を標的とした治療戦略は, 細胞表面分子を標的とした抗体製剤やFc融合タンパク質を使用したものである. これらの表面分子を介した刺激は, 細胞内シグナルに変換されて最終的な機能発現を誘導する. した



がって、新たな治療戦略としてはB細胞内シグナル分子も標的になりうる。SykはB細胞受容体(BCR)シグナルの最上流に位置する重要なチロシンキナーゼであり、この分子を標的とした低分子阻害剤がRAなどで試みられている²²⁾。また、Jak3はIL-2, 4, 7, 9, 15, 21などのサイトカイン受容体シグナルの下流で機能するチロシンキナーゼであり、この分子を標的とした低分子阻害剤がRAで効果を上げている²³⁾。その作用標的としてT細胞があるが、B細胞もこれらの受容体を発現しているため、同様の効果が期待できる。

4. 炎症惹起物質

1) サイトカイン, ケモカイン, ロイコトリエン, 補体などの意義とその働き

自己免疫疾患における炎症惹起物質としてサイトカインやケモカイン, 脂質メディエーター, 補体などが重要な役割を果たしている。サイトカインのうち, TNF- α はサイトカインカスケードの最上流に位置し, RA, クローン病などの自己免疫疾患における炎症に関わっている。TNF- α は単球系細胞より産生され, 受容体に結合すると転写因子NF- κ BやMAPキナーゼが活性化し, IL-1やケモカインなどの炎症性分子の誘導や細胞機能の活性化が起こる。IL-1も主に単球系細胞により産生される炎症性サイトカインであり, 免疫担当細胞の機能亢進やIL-6などのサイトカイン産生亢進を誘導する。IL-6は単球系細胞やリンパ球などから産生される

炎症性サイトカインで, 肝臓における急性期タンパク質の産生促進, 抗体産生細胞の増殖, Tregの機能抑制などの作用がある。IL-17は主に活性化T細胞より産生され, 血管内皮細胞や単球系細胞に作用して炎症性サイトカイン, ケモカイン, 細胞接着因子などを誘導して炎症を惹起する。IL-17欠損マウスではコラーゲン誘導関節炎(CIA)やEAEの発症が抑制されることより, 自己免疫疾患への関与が強く示唆されている²⁴⁾。

ケモカインは自己免疫疾患において, 標的組織への炎症細胞の遊走を促進する。ケモカインは50種類以上が同定されており, システイン配列の違いによりCC, CXC, C, CX3Cの4種類に分類される。CCケモカインのうち, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)とMIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α)はTh1細胞遊走に関わり, TARC (thymus and activation-regulated chemokine)とMDC (macrophage-derived chemokine)はTh2細胞遊走に関わる。CXCケモカインの代表はIL-8で主に好中球遊走に関わる。RANTES, MIP-1 α , IL-8はRA患者の関節内で高発現し, また, RANTES, MIP-1 α の受容体であるCCR5の阻害によりCIAの発症が抑制される²⁵⁾。

脂質メディエーターであるプロスタグランジン(PG)のうちPGE₂は血管透過性の亢進, 血管拡張および発痛にPGI₂は血管拡張および発痛に関与し, 炎症を促進する。近年, PGE₂がTh17細胞の分化に関与することが明らかにされ,

注目されている²⁶⁾。ロイコトリエン(LT)ではLTB₄が好中球に走化性を与え、LTC₄、LTD₄、LTE₄は血管透過性の亢進や肥満細胞からのケモカインの産生を誘導し炎症に関わる²⁷⁾。

補体系は自己抗体が標的細胞に結合した際や自己抗体を含む免疫複合体が組織に沈着した際に活性化され、細胞障害あるいは組織障害を引き起こす。補体活性化の過程で生じるC5aは単球、好中球、好酸球の走化性を亢進させることにより炎症を促進する。ヒト先天性補体欠損症や補体欠損マウスの解析により、自己免疫疾患における補体の役割が明らかになった²⁸⁾。

2) 炎症の抑制

近年の生物学的製剤による分子標的療法は、自己免疫疾患における炎症に対する治療に革命をもたらし、現在も多くの分子標的薬が開発中である。きっかけとなったのはサイトカインカスケードの最上位に位置するTNF- α の阻害薬であり、RA、若年性特発性関節炎(JIA)、クローン病、ベーチェット病、乾癬、強直性脊椎炎など多くの自己免疫疾患あるいは慢性炎症性疾患における炎症の制御が可能となった。国内で承認されたTNF阻害薬にはインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ(表1)があり、投与経路、投与間隔、適応疾患などに違いがある^{29), 30)}。IL-6はTNF- α やIL-1により誘導され、サイトカインカスケードでは下流に位置すると考えられてきたが、IL-6阻害薬である抗IL-6受容体抗体トシリズマブはRAやJIAにおいて強力な抗炎症作用を有することが明らかになった。IL-1阻害薬もRAに対する効果が期待されたが、TNFやIL-6阻害薬に比べ抗炎症作用は弱く、現在はクライオピリン関連周期熱症候群などの自己炎症性疾患に対する有効性が注目されている³⁰⁾。IL-17が種々の自己免疫疾患の炎症において重要な役割を果たすことが明らかになり、まずRAにおいて抗IL-17抗体の臨床第I相試験が行われ、期待できる結果が得られている³¹⁾。

ケモカインではRANTES, MIP-1 α の受容体であるCCR5への結合を阻害する低分子化合物が開発され、RAに対する臨床第II相試験が行われている。

PGによる炎症や疼痛の制御には従来より、非ステロイド

抗炎症薬としてシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬が用いられてきたが、近年炎症性PGであるPGE₂、PGI₂産生のみを抑制するCOX-2選択的阻害薬が臨床応用され胃腸障害などの副作用が軽減されたことより、急速に普及しつつある。

抗補体薬としてはC5a受容体拮抗薬が開発され、現在RAに対する臨床第II相試験が進行中である。抗C5抗体エキュリズマブは発作性夜間血色素尿症に対して有効であることが明らかになったが³²⁾、補体の活性化が制御できることから、今後SLEやRAへの臨床応用が期待される。

おわりに

近年の爆発的な免疫学の進歩は、免疫応答系の多様性、複雑な調節機構など多くの知見をもたらし、自己免疫疾患の発症機構の解明に貢献してきた(図3)。さらに、その知識を活用した治療薬剤の臨床的有用性が幅広く検討される段階に至っている。今後、自己免疫と炎症、その制御に関わる基礎的、臨床的研究のさらなる進展が自己免疫疾患の克服につながることを期待したい。

PROFILE 永淵正法

- 九州大学大学院医学研究院 保健学部門 病態情報学
- E-mail : nagafuchi@shs.kyushu-u.ac.jp
- 趣味 : 魚釣り, 囲碁, 野球観戦

1975年九州大学医学部卒業、同年同第一内科入局。1976年同大学院医学研究科(ウイルス学専攻)米国NIH留学。1981年九州大学医学部第一内科助手。2000年九州大学医療技術短期大学部教授、九州大学病院併任講師。2007年九州大学大学院医学研究院保健学部門病態情報学教授。研究テーマはウイルス糖尿病の発症機構、自己免疫調節遺伝子(AIRE)の発現制御と機能。

PROFILE 塚本 浩

- 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学

PROFILE 新納宏昭

- 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学

PROFILE 小林隆志

- 慶應義塾大学医学部 総合医科学研究センター

解説〔Ⅱ〕

糖尿病発症に関わる ウイルス感染

永淵 正法*

糖尿病がウイルス感染によって発症することは、多くの基礎的、臨床的研究によって、支持されている。過去には、重症の全身ウイルス感染症患者に糖尿病が発症し、膵島にウイルスが存在することは繰り返し証明されている。風疹ウイルス(先天性風疹)、サイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルス、コクサッキーウイルス、オタフクカゼウイルスなどが糖尿病の原因となりうると認識されている。なかでも、先天性風疹児に併発する糖尿病は、ウイルス原因説の有力な根拠である。一方、1型糖尿病の約20%、そのサブタイプである急激な発症様式を示す劇症1型糖尿病患者では約70%の症例に、発熱、上気道炎など風邪症状を伴うことから、いわゆる風邪ウイルスが1型糖尿病発症の原因であることが疑われつつある。さらに、実験研究では、脳心筋炎(EMC)ウイルスを用いて、糖尿病誘発性の高い変異株(EMC-D)ウイルスの特性、感染防御、膵島細胞障害のメカニズムなど、多くの基礎的研究の知見が蓄積されている。

このように多くの臨床的あるいは基礎的研究からウイルスが糖尿病発症の原因であることが強く示唆されるが決定的な証拠は乏しい。その理由は、患者から分離されたウイルスが実験動物で糖尿病を発症したとする報告は稀であり、病原体としての古典的な証明法であるヘンレ・コッホの四原則を満たすような、ウイルスによる糖尿病誘発性の適切な検定システムが確立していないためである。ウイルス感染症による膵島障害と糖尿病発症機構の全貌を明らかにするためには、ウイルスと宿主要因いずれをも明らかにするための総合的なアプローチが必要である。

はじめに

ウイルス感染が糖尿病の発症にかかわる可能性は、長年にわたり論議的であったが、特に近年、膵島細胞が高度に破壊されるインスリン依存性(1型)糖尿病に、しばしば発熱、上気道炎症状などの感染徴候が先行することから、何らかのウイルスが糖尿病発症に関わるのではないかと再び注目されている。しかしながら、これまで、糖尿病のウイルス原因説に関して数多くの臨床的あるいは

実験的な知見が積み重ねられているにもかかわらず、直接の証拠は乏しいのが実情である。本稿では、これまでの臨床的あるいは実験研究で積み重ねられてきたウイルス糖尿病に関する知見を概説するとともに、現在の課題、将来展望についても述べたい。

I. 1型糖尿病の発症におけるウイルスの関与 膵島細胞が高度に破壊されインスリン分泌が枯

*Seiho NAGAFUCHI 九州大学大学院医学研究院保健学部門病態情報学／教授

渴する(空腹時血中CPR<0.5ng/mL)患者群を1型糖尿病として分類すると、約80%に膵島自己抗体(抗GAD抗体, 抗IA-2抗体)が存在し, 特定のHLAハプロタイプが感受性に関わることが明らかであることから, 1型糖尿病の大部分は膵島細胞に対する自己免疫機序が原因であるとされている¹⁾. 1型糖尿病の約20%, そのサブタイプである急激な発症様式を示す劇症1型糖尿病患者では, 約70%の症例に発熱, 上気道炎など風邪症状を伴うことから, ウイルス感染は単なる随伴病ではなく, 糖尿病発症の原因であることが疑われている²⁾.

一方, Notkinsらは, 致死的なウイルス感染によって死亡した250例の小児の膵島を細胞病理学的に検索し, コクサッキーB群ウイルス感染7例中4例, サイトメガロウイルス感染45例中20例, 重症水痘患者14例中2例, 先天性風疹児45例中2例にそれぞれウイルス抗原を検出している. このことは, 重症のウイルス感染では, 少なくとも一部は膵島でもウイルスが増殖し, ヒト膵島β細胞を障害することを示唆する知見であると考えられる³⁾. しかしながら患者から分離されたウイルスが実験動物に糖尿病を誘発できた報告はきわめて稀であり, 1型糖尿病発症ウイルス原因説がなかなか確定できない.

ヒトの1型糖尿病に関連するウイルスとしては, コクサッキーB群ウイルス, 風疹ウイルス, ムンプスウイルス, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr (EB)ウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, ヒトヘルペスウイルス6 (HHV6), レトロウイルス, ロタウイルスなどがあげられる. 動物では, 脳心筋炎(EMC)ウイルス, コクサッキーB4ウイルス, mengoウイルス, レオウイルス, レトロウイルス, など多くのウイルスが, 実験的糖尿病を誘発できることが知られている(表1). 一方, lymphocytic choriomeningitis (LCM) virusや mouse hepatitis virus (MHV)は, 自己免疫糖尿病モデル動物(BBラット, NODマウス)の糖尿病発症を, おそらく免疫寛容誘導のメカニズムにより, 抑制する.

ウイルスによる1型糖尿病の発症メカニズムには膵島細胞障害をもたらす4つのタイプが想定で

表1 ヒトおよび動物における糖尿病関連ウイルスのリスト

ヒト	
RNAウイルス	コクサッキーB群ウイルス A型肝炎ウイルス 風疹ウイルス ムンプスウイルス ロタウイルス レトロウイルス
DNAウイルス	サイトメガロウイルス (CMV) エプスタインバーウイルス (EBV) ヒトヘルペスウイルス6 (HHV6)
動物	
RNAウイルス	コクサッキーB群ウイルス 脳心筋炎(EMC)ウイルス Mengoウイルス レオウイルス レトロウイルス 風疹ウイルス
DNAウイルス	Kilhamラットウイルス サイトメガロウイルス (CMV)

きる. 第一は細胞溶解性ウイルスによる膵島細胞の直接破壊であり, 第二はウイルス感染に伴う炎症性細胞(活性化マクロファージ, NK細胞)による組織障害, 第三にウイルス感染後に誘導される特異的自己免疫による膵島細胞障害, 第四は局所あるいは全身の炎症・サイトカイン反応に伴う膵島細胞のアポトーシス誘導である(図1). 既述のように1型糖尿病患者の80%には膵島関連自己抗体が認められるので, ウイルス感染によって自己免疫が誘導される可能性は十分に考えられる. C型肝炎患者に対するインターフェロン治療を契機として, 数多くの自己免疫タイプの1型糖尿病発症が報告されているので, ウイルスに対する免疫応答が膵島細胞に対する自己免疫を誘導する可能性は十分にありうる⁴⁾. 一方, ウイルス抗原と自己抗原の交差反応, ウイルス感染によって破壊された自己細胞からの自己抗原の放出をトリガーとして自己免疫が誘導される可能性も残されているが, 確実な症例は乏しい. 事実, 従来, ウイルス感染による1型糖尿病の典型例であると考えられ

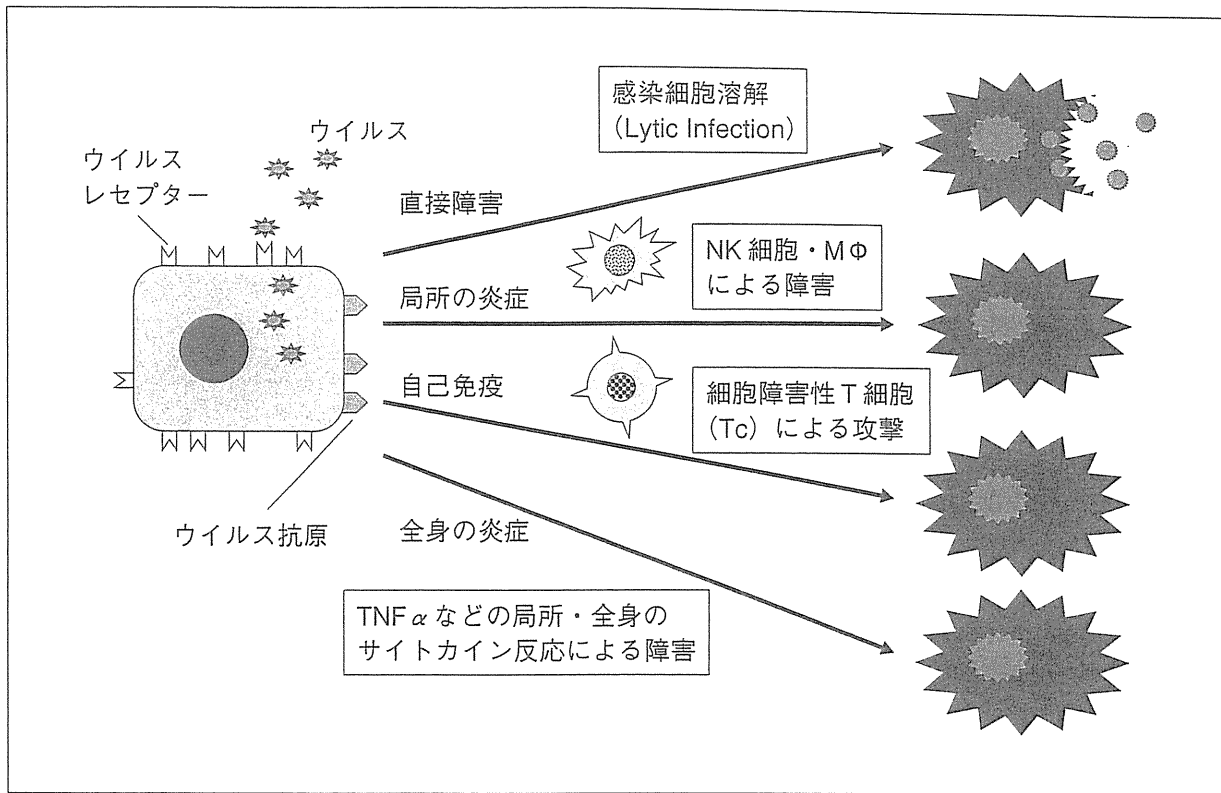


図1 ウイルス感染によって誘導される膵島細胞障害のメカニズム

ていた先天性風疹児の知見では、必ずしも膵島特異的自己抗体が産生されているわけではない⁵⁾。

他方、むしろウイルス感染が、自己免疫糖尿病の発症を抑制するとの報告もあり⁶⁾、ウイルス感染と自己免疫糖尿病発症の関連は複雑である。ウイルスがトリガーであるにしても、自己免疫糖尿病の発症には、樹状細胞レベル、Tリンパ球レベル、Bリンパ球レベルなど、さまざまな免疫応答制御機構と相まって、複合的なメカニズムで、自己免疫応答は誘導されると推測できる^{4,7)}。

なお、糖尿病発症には膵島細胞が80%以上障害されることが必要なので、障害のレベルが軽度であれば、臨床的に糖尿病とは診断できないことも念頭におくべきであろう。

II. エンテロウイルス感染症と糖尿病

糖尿病発症に関与する可能性のあるウイルスとして、エンテロウイルスのなかでもコクサッキーB群ウイルスとechoウイルスがよく知られている⁷⁾。疫学的調査あるいは免疫学的検査で、1型糖尿病

とエンテロウイルス感染症との関連が報告されている。エンテロウイルス、特にB4血清タイプに対するIgM抗体が対照群に比べて、患者群で上昇している。また、コクサッキーB4ウイルスに対する非構造蛋白に対するT細胞の反応が、発症早期の患者群で高い。一方、小児1型糖尿病患者では、コクサッキーB4ウイルスに対するTh1タイプの免疫応答、すなわちウイルス刺激を受けた末梢単核球のインターフェロンの産生やT-bet遺伝子発現が低下していることが報告されている。

さらにいくつかの報告では、1型糖尿病発症急性期にエンテロウイルスRNAが検出された。しかしながら、健常群と1型糖尿病患者でのコクサッキーB群ウイルス感染抗体価には差がないとする報告や、むしろ患者群で抗体価が低いとする報告もあり、解釈は困難である。コクサッキーB4ウイルスにも血清学的には区別できないvariantの存在が知られており、それぞれのウイルスサブタイプのウイルス感染を受けたさまざまな宿主反応を、それぞれの研究者が観察しているための多様な結果であることも考えられる。一方、1型糖