

論文内容の要旨

Serum C-X-C motif chemokine ligand 14 levels are associated with serum C-peptide and fatty liver index in type 2 diabetes mellitus patients

(血清 CXCL14 は、2 型糖尿病患者の血清 C ペプチドおよび脂肪肝指数と相関する)

(松下百合子, 長谷川豊, 武部典子, 小野寺謙, 小豆嶋正晴, 小田知靖, 長澤幹, 本間博之, 那谷耕司, 佐々木章, 石垣泰)

(Journal of Diabetes Investigation 2021 年 6 月掲載)

I. 研究目的

近年, 脂肪組織由来因子が代謝を調節する重要な因子であることが分かってきた. C-X-C Motif Chemokine ligand 14 (CXCL14) は褐色脂肪細胞より分泌され, メタボリックシンドロームの病因に重要な役割を果たすことが示されている. しかしながら, ヒトにおける 2 型糖尿病や肥満に関連する臨床的報告はまだない.

本研究は CXCL14 の 2 型糖尿病や肥満の病態に及ぼす影響を明らかにするために, 後ろ向きに解析を行った.

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科へ入院した日本人 2 型糖尿病 176 名 (男性 111 人, 女性 65 人, 年齢 61.5 歳, BMI 26.35 kg/m², HbA1c 9.6%) を対象とした. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) 法で CXCL14 を測定し, 後方視的に肥満や糖尿病の病態, 糖尿病合併症, 動脈硬化の surround marker との関連について検討した.

III. 研究結果

1. CXCL14 は, BMI, ウエスト, 皮下脂肪面積, 内臓脂肪面積, ALT, eGFR, UA, TC, LDL-C, TG, CPI, 尿 CPR, Fatty Liver Index (FLI), 8-OHdG, 全尿 Alb, FT3 と正の相関を, 年齢, PWV, アディポネクチン, 尿中 L-FABP と負の相関を認めた. しかし, CACS や IMT などの動脈硬化性指標とは有意な関連が認められなかった.
2. FLI \geq 60 や肝脾比 $<$ 0.9 の脂肪肝では優位に CXCL14 が高値であった.
3. 糖尿病網膜症については関連を認めなかった.
4. 糖尿病腎症については腎症合併患者で CXCL14 が高値であったが, 糖尿病腎症重症度での検討では有意差は認めなかった.
5. 相関解析で有意となった項目を投入し CXCL14 を目的変数とした多変量解析を行い, 血中 CPR, FLI を独立因子として同定した.

IV. 結 語

血清 CXCL14 は肥満関連パラメータとの単相関を示したため、高 CPR 血症は β 細胞機能ではなく、インスリン抵抗性を反映している可能性がある。血清 CXCL14 は、2 型糖尿病患者において、脂肪肝患者で上昇し、インスリン抵抗性を反映した。2 型糖尿病の血清 CXCL14 値がインスリン抵抗性と腹部脂肪蓄積の有用な予測因子である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 鈴木 啓二郎（臨床検査医学講座）

副査 教授 旭 浩一（内科学講座：腎・高血圧内科分野）

副査 准教授 高橋 義彦（内科学講座：糖尿病・代謝・内分泌内科分野）

褐色脂肪細胞ら分泌される C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14) はメタボリックシンドロームの病態形成に重要と考えられているが、糖尿病患者の臨床指標との関連を検討した報告はほとんどない。本論文は、176名の2型糖尿病(T2DM)患者の血清CXCL14濃度をELISA法で測定し、同患者の肥満、脂肪肝、糖尿病、糖尿病合併症、および動脈硬化に関する臨床指標との関連を統計学的に解析した。血清CXCL14値はBMI、腹囲、皮下脂肪面積、内臓脂肪面積、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、ALT、推算糸球体濾過量、尿酸、血清・尿中CPR、および脂肪肝指数(FLI)と正の相関を示し、アディポネクチン、尿中L型脂肪酸結合蛋白、上腕足首脈波伝播速度と負の相関を示した。またFLI \geq 60およびCTによる肝脾密度比 $<$ 0.9の脂肪肝を示す患者群ではCXCL14が有意に高値であった。血清CXCL14値に対する重回帰分析を行ったところ、血清CPRとFLIが正の影響を有意に与えていた。

本論文は、T2DM患者におけるCXCL14の分泌亢進がインスリン抵抗性や脂肪肝合併に関与すること、および血清CXCL14値がこれらのバイオマーカーになり得るという有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

審査では、研究の背景、方法、結果、および考察をスライドで明確に示し、研究手法や結果の解釈に関する諮問(CXCL14測定方法や統計学的手法とその結果の解釈など)を行い、適切な回答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考文献

- 1) I型糖尿病の血清アディポカイン濃度に影響する因子の検討(千田愛, 他7名と共著)
岩手医学雑誌, 72巻3号(2020年)掲載予定.
- 2) 抗Melanoma differentiation-associated gene 5(抗MAD5抗体)陽性皮膚筋炎の一例
(和田百合子, 他2名と共著)
八戸日赤紀要, 13巻1号(2018年): p31-36.