

論文内容の要旨

Association of a diplotype of two IL-6 SNPs with efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes who have non-sedentary lifestyles

(日本人 2 型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の効果は、一定以上の身体活動を有する場合に 2 つの IL-6 遺伝子多型のディプロタイプに関連する)

(松井瑞絵, 高橋義彦, 武部典子, 高橋和眞, 長澤幹, 本間博之, 小田知靖, 中川理友紀, 小野光隆, 笹井賢良, 富樫弘文, 半谷真理, 梶原隆, 種市春仁, 石垣泰, 佐藤譲)
(Diabetes Care (投稿審査中))

I. 研究目的

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は 2 型糖尿病患者において広く使用されている。この DPP-4 阻害薬は、DPP-4 活性を阻害することで glucagon-like peptide (GLP)-1 と glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) の血中濃度を上昇させることでインスリンの分泌を促進し、血糖降下作用を示す。これまで、アジアを中心に DPP-4 阻害薬の効果予測因子について様々な検討が行われているが、一定の見解が得られていない。近年、動物モデルにおいて、運動による筋肉由来の interleukin-6 (IL-6) が小腸 L 細胞と膵 α 細胞に作用し、GLP-1 分泌を促進させることが報告されている。(Nature Med 17:1481-, 2011)

本研究では運動による筋由来の IL-6 依存性の GLP-1 分泌増加と DPP-4 阻害薬投与による GLP-1 濃度上昇の程度とが関連し、血糖降下作用の差につながるのではないかと予想し、IL-6 分泌に影響すると考えられるプロモーター領域の遺伝子多型と治療効果の関係について日本人 2 型糖尿病患者を対象に検討した。

II. 研究対象ならびに方法

岩手医科大学附属病院糖尿病代謝内科外来に通院中で 2009 年 12 月より 2013 年 3 月までに DPP-4 阻害薬を初回投与された日本人 2 型糖尿病患者 426 名をスクリーニング対象とし、そのうちの 331 名を対象に観察研究を行った。DPP-4 阻害薬を投与後に、臨床検査値や背景等の情報を後ろ向きに収集し、同意を得た患者から空腹時採血を行い、空腹時 C ペプチドやグルカゴン、IL-6、高感度 CRP を測定した。また、遺伝子多型については血中 IL-6 レベルや CRP レベルに影響するとされる rs1800796 と rs2097677 の 2 つの遺伝子多型について調べた。(岩手医科大学医学部倫理委員会承認番号 HGH24-9) DPP-4 阻害薬投与後 3 か月または 4 か月の HbA1c が上昇あるいは変化しなかったものを non-responder と定義した。また、身体活動量を推測するために International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) を用いて、冬期と夏期の 2 回行った。

III. 研究結果

1. DPP-4 阻害薬投与に対する non-responder は 79 名 (23.9 %) であった。

2. responder では non-responder に比べ開始時の HbA1c 値が高く、糖尿病罹病期間が長かった。
3. rs1800796 と rs2097677 のそれぞれの SNP は単変量解析では、遺伝子型の違いでは non-responder と有意な関連を認めなかった。
4. 仮説に基づき、筋由来の IL-6 の効果が身体活動量に依存する可能性を考え、IPAQ による推定の身体活動量 (METs-minutes/week) を用いて多変量解析を行った。全患者では、SNP と身体活動量の間には有意差を認めなかったが、身体活動量で 3 群に層別して解析を行うと、身体活動量が中等度あるいは高度の群では rs1800796 G アリル (G/*) と rs2097677 A アリル (A/*) の組み合わせを持つ群において、C/C - G/G の組み合わせを持つ群に比べ、non-responder のリスク低下に有意差が示された。(それぞれオッズ比 0.069 (p=0.021) と 0.133 (p=0.044))。

IV. 結語

IL-6 プロモーター領域の SNP である rs1800796 と rs2097677 において、遺伝子型の組み合わせによる non-responder に対する頻度差は認めなかった。しかし、rs1800796 G/* -rs2097677 A/* の組み合わせを持つ群では中等度から高度の身体活動量を有する場合には non-responder の頻度が有意に低下していた。

本研究では、日本人 2 型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬投与の効果が、ある一定以上の運動量を有する場合に、2 つの IL-6 遺伝子多型のディプロタイプに関連する可能性が示唆された。

V. 学位申請後経過

* 1 最終審査後、Journal of Diabetes Investigation に採択され、2014, JULY, 25 付けで online publication された。

* 2 査読者からの指摘に対応して、題名を変更した。

~~Association of a diplotype of two IL-6 SNPs with efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes who have non-sedentary lifestyles~~

~~(日本人 2 型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の効果は、一定以上の身体活動を有する場合に 2 つの IL-6 遺伝子多型のディプロタイプに関連する)~~

Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity (一定以上の身体活動を有する日本人 2 型糖尿病における DPP4 阻害薬の有効性と 2 か所の IL-6 遺伝子多型のディプロタイプの関係)

* 3 査読者からの指摘に対して、以下の変更があった。

II. 研究対象ならびに方法

DPP-4 阻害薬投与後 3 か月または 4 か月の HbA1c の変化が -0.2% 以上 のものを non-responder と定義した。

III. 研究結果

1. DPP-4 阻害薬投与に対する non-responder は 94 名 (29.7%) であった。

* 4 査読者からの指摘に対して追加の解析を行い、新たな研究成果が得られた。

Ⅲ. 研究結果

5. 各遺伝子型の中で血中 IL-6 濃度には差を認めなかった。
6. ロジスティック回帰分析の結果、non-responder のリスクと罹病期間、メトホルミン内服が負に、また飲酒習慣が正に寄与していた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 山内 広平 (呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野)

副査 教授 土井田 稔 (整形外科学講座)

副査 准教授 千葉 俊美 (消化管分野)

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は2型糖尿病患者に広く使用されているが、反応性の低い患者群が存在する。また、近年運動時の筋細胞から分泌される IL-6 は glukagon-like peptide (GLP)-1 分泌を促進することが知られている。本論文は2型糖尿病患者において、IL-6 遺伝子の2つの多型性と DPP-4 阻害薬に対する反応性との関連を、身体活動量の要素を加えて解析した。結果は身体活動量が中等度から高度の群で、2つの IL-6 遺伝子多型の特定の組み合わせが、DPP-4 阻害薬に対して低反応性を示す患者数が有意に少なかった。本論文は2型糖尿病患者において DPP-4 阻害薬に対する反応性と IL-6 遺伝子多型との関連を示した最初の論文である。

本論文は、今後2型糖尿病患者に対して DPP-4 阻害薬を使用する場合のテーラーメイド医療の意義をしめし、加えて身体活動量も治療反応性に影響を与える重要な因子であることを示した臨床的意義を有する研究であり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

IL-6 遺伝子の多型性の意義、DPP-4 の作用点、筋細胞由来 IL-6 の分泌機序と糖代謝との関連及び身体活動量の測定と意義等について試問を行ない、適切な解答を得た。学位にふさわしい学識を有すると認めた。

参考論文

1) Different susceptibility to insulin resistance and fatty liver depending on the combination of TNF- α C-857T and adiponectin G+276T gene polymorphisms in Japanese subjects with type 2 diabetes

(日本人2型糖尿病患者において TNF- α C-857T とアディポネクチン G+276T 遺伝子多型の組み合わせはインスリン抵抗性と脂肪肝に影響する) (大原美緒, 他 14名と共著) The Tohoku Journal of Experimental Medicine 226 巻2号

2) Association of Coronary Artery Calcification with MDA-LDL-C/LDL-C and Urinary 8-Isoprostane in Japanese Patients with Type 2 Diabetes

(日本人2型糖尿病患者における MDA-LDL/LDL-C 比と尿中 8-イソプロスタンは冠動脈石灰化に関連する) (小野光隆, 他 12名と共著) Internal Medicine (2013, in press) 2014年掲載予定