

特集 1 型糖尿病の成因と病態

1 型糖尿病発症における T 細胞の役割

島田 朗

東京都済生会中央病院 内科

1 型糖尿病は、通常、臨床症状、内因性インスリン分泌能、膵島関連の自己抗体の検出などにより診断されているが、急性発症の典型的 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病に分けられる。劇症 1 型糖尿病の成因としては、主としてウイルス感染が引き金になり発症し、自己免疫の関与についてはなお議論があるが、その他のタイプについては、ほとんどが膵 β 細胞を標的とする自己免疫機序により発症すると考えられている。その根拠としては、膵島に対する各種自己抗体〔ICA（膵島細胞抗体）、IAA（インスリン自己抗体）、抗 GAD（グルタミン酸脱炭酸酵素）抗体、抗 IA-2（insulinoma associated protein-2）抗体、ZnT8 抗体など〕が患者血清中に検出されること、T 細胞を主体とするリンパ球浸潤が膵ラ氏島に認められること（膵ラ氏島炎の存在）、特定の HLA タイプの人に多く本疾患が認められること、などが挙げられる。ただし、自己免疫機序によるものについてもウイルス感染が引き金になるもの、人工乳などの早期摂取が引き金になるもの、その他原因がはっきりしないが自己免疫反応が始まるもの、などが推察されている。臨床の現場においては、1 型糖尿病の診断に際して、上述の抗 GAD 抗体を中心とする自己抗体の検出を根拠とすることが多いが、必ずしも自己抗体価と疾患の活動性が一致しないことから、自己抗体の出現は膵 β 細胞傷害の結果であり原因ではないと考えられており、液性免疫よりも細胞性免疫の異常がその成因として考えられている。ヒトの膵生検による組織学的検討において、急性発症の典型的 1 型糖尿病では CD8 細胞が炎症性細胞浸潤の主体である¹⁾のに対して、緩徐進行 1 型糖尿病では CD4 細胞が主体と報告されている²⁾。しかしながら、ヒトにおける膵 β 細胞破壊の詳細な機構についてはなお不明である。したがって、1 型糖尿病のモデル動物における実験の結果に基づきその機構を類推するしかない。

本稿では、モデル動物において検討された結果を中心に、ヒト 1 型糖尿病においてもわかっている内容と対比しつつ、1 型糖尿病の成因、病態について、T 細胞に焦点をあてて最近の考え方を述べたい。

膵ラ氏島の標的抗原

1990 年の Nature 誌に Kaufman, Tisch らは、動物モ

デルにおいて、GAD こそが 1 型糖尿病の最初の標的抗原であると報告して一躍脚光を浴びたが、その後動物モデルにおいては GAD に対する T 細胞の反応性や抗 GAD 抗体の検出そのものが追試できず、Yoon らが、アンチセンスによる系を用いて再度、GAD の標的抗原としての重要

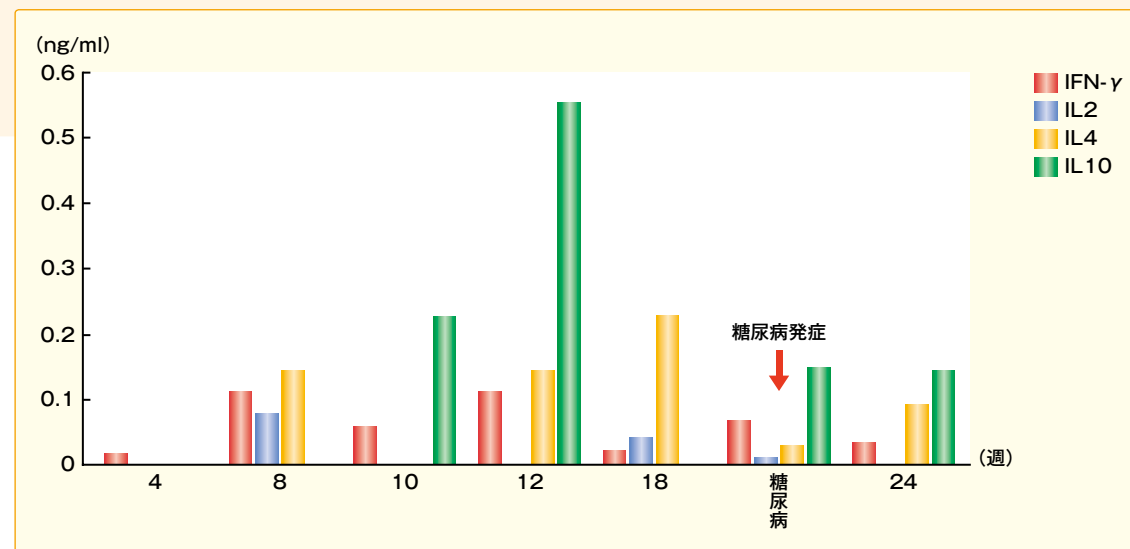


図 1 GAD に対する T 細胞機能の変化 (NOD マウス) (文献 9)

性を報告したが、反対意見も報告されており、コンセンサスは得られていない³⁾。もちろん、GAD に対するクローンも動物モデルから樹立されており、その糖尿病発症能力も確認されてはいるが、ラ氏島炎が進行してから GAD に対する T 細胞反応性が認められることが報告されており、糖尿病発症の制御に関与する可能性は示唆されているものの最初の標的抗原である可能性は低いと考えられるようになった。

ヒト 1 型糖尿病においては、上述のように、血清中に抗 GAD 抗体をはじめとする膵ラ氏島関連抗原に対する自己抗体が検出されることは古くからわかっているが、GAD に対する末梢血単核球の反応性については、日本人においては検出されるとする報告が複数存在するものの⁴⁾、欧米においては健常人との違いが見いだせないことも報告されていることから、いまだにコンセンサスが得られていない。

GAD 以外では、やはり唯一の膵 β 細胞特異的抗原であるインスリン（プロインスリン）が重要とされており、インスリン自己抗体が動物モデルにおいても検出され、糖尿病発症予知に使用できると報告されている。また、膵ラ氏島炎の起こり始める時期から T 細胞反応性を認めることも報告されており、現在では、最初の標的として認識される抗原と考えられている⁵⁾。

その他、IGF-1⁶⁾や膵 β 細胞に対する特異性にはやや乏しいが熱ショック蛋白 (heat shock protein) に対する反応性⁷⁾も以前から検討されており、そのペプチドによる発症制御⁸⁾も報告されていることから、検討の余地はある。

糖尿病発症の制御

動物モデル (NOD マウス) においては、膵ラ氏島に T リンパ球浸潤が認められてからすぐに糖尿病を発症するわけではなく、その後糖尿病を発症するまでの「時間差」が存在する。これが免疫制御である。この段階で重要な抗原は、GAD ではないかとされている。GAD 反応性 T 細胞は、免疫制御の段階で、IL-10 を産生すること⁹⁾ (図 1)、また、GAD をノックアウトした NOD マウスを用いて、人為的に GAD 反応性 T 細胞を誘導すると、糖尿病発症が制御される¹⁰⁾ (図 2) ことも示されている。ヒト 1 型糖尿病においても同様に膵ラ氏島に対する各種抗体が出現してもすぐに糖尿病を発症するわけではなく、同様の「時間差」が存在する可能性が高い。この「時間差」は糖尿病の発症を制御する細胞の存在を意味する。筆者らは、HLADR9 を有する 1 型糖尿病患発症者において、ある膵島関連抗