

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療 (2000.03) 54巻3号:125～128.

糖尿病患者における血中可溶性E-selectinの検討

小山 聡、森田一豊、飯田康人、藤兼俊明、佐々木信博、  
相澤仁志、菊池健次郎

## 糖尿病患者における血中可溶性 E-selectin の検討

小山 聡 森田一豊 飯田康人  
 藤兼俊明 佐々木信博 相澤仁志\*  
 菊池健次郎\*

**要旨** 内皮障害マーカーの一つである可溶性 E-selectin (sE-selectin) を40人の糖尿病患者と正常32人を対象として測定した。糖尿病患者では正常対象群に比べ sE-selectin が高値であり、さらに HbA1c との間には正の相関 ( $r=0.46$ ,  $p<0.01$ ) を認めた。血糖のコントロールは血管内皮障害と密接な関係にあることが推測された。

(キーワード: E-selectin, 糖尿病, 血管内皮障害, ヘモグロビン Alc)

## THE LEVELS OF SOLUBLE E-SELECTIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Satoshi KOYAMA, Kazutoyo MORITA, Yasuhito IIDA,  
 Toshiaki FUJIKANE, Nobuhiro SASAKI, Hitoshi AIZAWA\*  
 and Kenjiro KIKUCHI\*

We evaluated the concentration of soluble E-selectin (sE-selectin), which is a marker of endothelial damage, in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). SE-selectin was measured in 40 diabetic patients and 32 healthy subjects. Increased sE-selectin concentrations were found in the patients with NIDDM compared to the control subjects ( $p<0.01$ ). The concentration of plasma sE-selectin was positively correlated with the level of plasma glycosylated haemoglobin ( $r=0.46$ ,  $p<0.01$ ).

These results suggest that the concentration of sE-selectin may be related to blood glucose control, and that the grade of DM control is closely related with vascular endothelial damage in patients with DM.

(Key Words: sE-selectin, diabetes mellitus, vascular endothelial damage, glycosylated haemoglobin)

近年、本邦において食生活の変化などから糖尿病患者の増加が指摘されている。糖尿病は脳血管障害や心筋梗塞などの危険因子であり、その病態を把握することは糖尿病の治療のみならず心血管系疾病の予防という点からも非常に重要である<sup>1)</sup>。糖尿病が大血管の動脈硬化や微小血管障害を促進することはよく知られている<sup>2)3)</sup>が、これらの血管障害に先んじて血管内皮が障害されることは十分予測されうる。細胞接着分子の1つであるセレク

チンファミリーは、生体内では白血球の血管内皮細胞への接着に関与している<sup>4)</sup>。可溶性 E-セレクチン (sE-selectin) はアレルギー<sup>5)</sup>や血管炎<sup>6)</sup>、炎症性腸疾患<sup>6)</sup>、敗血症<sup>7)</sup>などの炎症を基礎とした比較的急性の血管病変や、糖尿病<sup>8)</sup>、高血圧症<sup>9)</sup>のような慢性の血管病変で高値となることが知られている。また、sE-selectin は純粋に血管内皮細胞由来であり<sup>10)</sup>、その動態は血管内皮の生活化あるいは破壊を特異的に反射するため、いわ

国立療養所名寄病院 National Hospital Nayoro 内科

\*旭川医科大学 Asahikawa Medical College 内科学第一講座

Address for reprints: Satoshi Koyama First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, 4-5 3-11 nishikagura, asahikawa 078-8510, JAPAN

Received August 16, 1999

Accepted October 15, 1999

Table 1 Clinical information of the patients

	DM group	control group
n	40	32
age (mean±SD)	67±10	67±10
male/female	22/18	18/14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6±2.8	22.3±2.6
mean duration of disease (year)	9.8±5.9	—
FBS (mg/dl)	135±36***	101±12
HbA1c (%)	5.0±0.5***	6.2±0.5
sE-selectin (ng/ml)	39.5±16.1*	31.7±14.3
TNF- $\alpha$ (ng/ml)	26.65±3.83**	24.46±1.36

\*\*\*p<0.01 \*\*p<0.03 \*p<0.05

ゆる血管内皮細胞障害のマーカー的存在と考えられている。

そこで、今回我々は、血管内皮細胞障害と糖尿病のコントロールの関係を検討する目的で、糖尿病患者において sE-selectin と、糖尿病の重症度の指標としての空腹時血糖とヘモグロビン A<sub>1c</sub> を同時に測定し、それぞれの相関を検討した。また、代表的な炎症性サイトカインの1つである腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) を同時に測定し、sE-selectin と相関を検討することによって、糖尿病患者における血管内皮障害が炎症機転によって生じているのかという点についても検討した。

#### 対象および方法

対象は糖尿病で当院外来に通院中の40名(糖尿病群；年齢67±10歳，罹病期間：9.8±5.9年，平均±標準偏差)を用いた(Table 1)。40名中，30名はインスリンを自己注射中で，残りの10名はスルホニル尿素系経口剤にて治療中であった。なお，採血時に感冒など，何らかの炎症所見を合併していると思われた症例はあらかじめ除外した。また，高血圧，高脂血症患者は除外した。正常対象として，年齢を一致させた32例を用いた(コントロール群)。

血液は，空腹時血糖(FBS)，ヘモグロビン A<sub>1c</sub> (HbA1c) の計測用のほかに，患者の了承を得てから，研究用として3.8%クエン酸 Na 混合真空採血管を用いて血清7mlを採取した。採血後は直ちに4℃，3000bpmの遠心分離を5分行い，血漿を分離した。分離血漿は1mlずつ分注し，マイナス80℃の冷凍庫で保管した。血漿 sE-selectin, TNF- $\alpha$  はそれぞれ酵素免疫測定法(ELISA；CHEMICON社製およびIMMUNOTECH社製)にて測定した。

統計解析は，糖尿病とコントロール群の間における FBS, HbA1c, sE-selectin, TNF- $\alpha$  の比較には Mann-Whitney's U test を用いた。また，糖尿病患者群における sE-selectin と FBS, HbA1c, TNF- $\alpha$  における相関は単因子解析および多変量解析を行い，回帰関数の適合度を分散分析にて検定し，p<0.05をもって有意とした。TNF- $\alpha$  と FBS, HbA1c における相関も同様とした。

#### 結 果

##### 1. 両群間における FBS, HbA1c, sE-selectin, TNF- $\alpha$ の検討 (Table 1)

糖尿病患者群の FBS は135±36 mg/dl でコントロール群の101±11 mg/dl に比して有意に上昇していた(p<0.01)。HbA1c は糖尿病患者群で6.2±0.7%であり，コントロール群の5.0±0.5%に比して有意に上昇していた(p<0.01)。糖尿病患者群の sE-selectin は39.5±16.1 ng/ml コントロール群の31.7±14.3 ng/ml に比して有意に上昇していた(p<0.05)。TNF- $\alpha$  は糖尿病患者群で26.65±3.83 ng/ml，コントロール群24.66±1.36 ng/ml であり，糖尿病患者群で有意に上昇していた(p<0.03)。

##### 2-1. 糖尿病患者群における E-selectin と FBS, HbA1c の相関についての検討

単因子解析において E-selectin は HbA1c と有意な正の相関が認められた(r=0.46, p<0.01)(Fig. 1)。しかし FBS とは相関が認められなかった。また，多変量解析においても HbA1c のみと，有意な正の相関が認

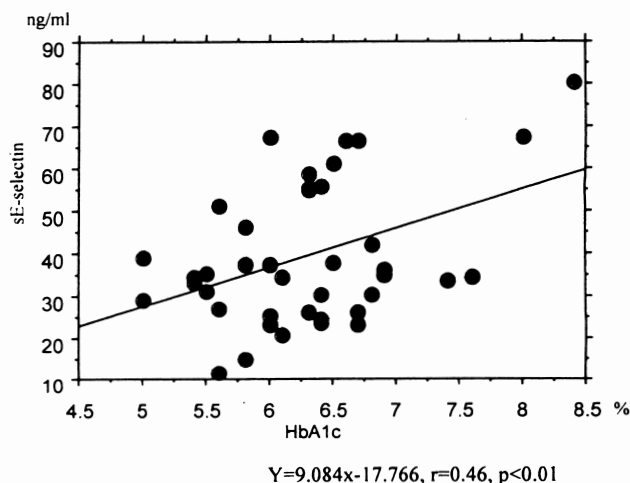


Fig. 1 Relation between HbA1c (%) and sE-selectin (ng/ml) (DM group)  
Regression equations:  $Y=9.84x-17.766$ ,  $r=0.46$ ,  $p<0.01$

められた ( $p < 0.05$ ).

## 2-2. 糖尿病患者群における TNF- $\alpha$ と FBS, HbA1c の相関についての検討

TNF- $\alpha$  は単因子解析においても多変量解析においても FBS, HbA1c のいずれとも有意な相関をもたなかった。

## 2-3. 糖尿病患者群における sE-selectin と TNF- $\alpha$ の相関についての検討

単因子解析においても sE-selectin と TNF- $\alpha$  の間に有意な相関は認められなかった。

## 考 按

今回の我々の結果でもこれまでの報告と同様に、糖尿病患者群の sE-selectin はコントロール群に比して有意に上昇していた<sup>3)8)11)</sup>。また、sE-selectin は HbA1c と正の相関にあり、血管内皮障害が糖尿病のコントロールと密接に関連することが示唆された<sup>3)11)</sup>。しかし TNF- $\alpha$  と HbA1c との間には相関が認められず、sE-selectin との相関も認められなかった。この結果より、糖尿病における sE-selectin の上昇には、TNF- $\alpha$  が関連する炎症性のサイトカインネットワークを介さない別の因子による可能性が考えられた。

糖尿病患者では glycated protein によって血管内皮細胞の活動性が上昇<sup>12)</sup>、 $O_2$ -や  $H_2O_2$  が生成されることが知られている。 $O_2$ -や  $H_2O_2$  は細胞顆粒内に貯蔵された接着分子の表出を活性化したり、NF- $\kappa$ B 等の酸化調節を受ける転写因子を介して特定の接着分子の発現誘導をおこす<sup>13)</sup>。例えば内皮細胞が  $H_2O_2$  に暴露されると P-セレクトリンが持続的に発現することが示されている<sup>14)</sup>。すなわち糖尿病のコントロールが悪いことは、 $O_2$ -や  $H_2O_2$  の産生を介して接着分子の発現増加につながる可能性がある。

また、生体内で生成されるラジカル分子である NO は、シクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼ等の酸素に結合して脂質過酸化物の生成を調節することが知られているが、何らかの原因で NO が減少すると血管内皮細胞内の酸化ストレスが増強し、脂質過酸化反応の抑制や好中球の血管内皮細胞への付着抑制作用が低下して、血管内皮における接着分子の発現状態の変化をもたらす可能性がある<sup>15)</sup>。また、LDL-コントロールと sE-selectin との間に相関は認められた報告もあり<sup>11)</sup>、脂質代謝障害が直接に血管内皮を障害することも想定される。したがって DM における sE-selectin の上昇にはラジカルや脂質代

謝異常の関与も想定され、この点を明らかにするために今後は NO 関連や脂質系のデータも一緒に検討していく必要がある。

また、細胞接着は多種類の接着分子が共同して初めて行われ、一種類の接着分子をロックアウトしても、生体内では他の因子を動員して機能が代償されることが多い<sup>15)</sup>。さらに、個々の半減期は非常に短く、in vivo では血管内皮細胞表面の E-セレクトリンは炎症性サイトカインにより 4~6 時間でピークを迎え、24 時間後には基礎値にもどるということが報告されている<sup>16)</sup>。したがって接着因子の役割を明らかにするためには複数の因子を同時に、そして経時的に観察する必要がある<sup>15)</sup>。

また、sE-selectin は半減期が短いことから、糖尿病の治療に対して鋭敏に反応する可能性があり、糖尿病による血管内皮障害の治療の指標になり得るかという点についても興味もたれる。

以上の点に関してさらに症例数を重ね、いくつかのパラメーターをそろえたり、治療前後での値を評価したりすることにより、より確かで興味のある結果となると思われる。

## 文 献

- 1) 相澤仁志, 森田一豊, 山口修二ほか: 糖尿病における von Willebrand factor 活性と血小板機能. 医療 51: 479-481, 1997
- 2) Kopp HP, Hopmeier P, Scherthaner G: Concentrations of circulating P-selectin are increased in patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 106: 41-44, 1998
- 3) Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U et al: Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. Diabetologia 38: 1122-1124, 1995
- 4) 神田 隆: 多発性硬化症と細胞接着因子. 神経内科 46: 137-143, 1997
- 5) Brasch J, W Sterry: Expression of adhesion molecules in early allergic patch test reactions. Dermatology 185: 12-17, 1992
- 6) Koizumi M, N King, R Lobb, et al: Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 103: 840-847, 1992
- 7) Engelberts I, SK Samyo, JFM Leeuwenberg et al: A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF

- during septic shock. *J Surg Res* **53** : 136-144, 1992
- 8) Gearing AJH, Hemingway I, Pigott R et al : Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 : pathological significance. *Ann N Y Acad Sci* **667** : 324-331, 1992
- 9) Blann AD, Tae W, Maxwell SJR et al : Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension. *J Hypertens* **12** : 925-928, 1994
- 10) Gearing AJH, Newman W : Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* **14** : 506-512, 1993
- 11) Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B et al : Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. *Thromb Haemost* **72** : 979-984, 1994
- 12) Brownlee M, Cerami A, Vlassara H : Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* **318** : 1315-1321, 1989
- 13) 末松 誠, 若林良之, 合田巨人ほか : 炎症と抗炎症戦略, 65, (室田誠逸, 柏崎禎男編), 医薬ジャーナル社, 東京, 1997
- 14) Patel KD, Zimmerman GA, McIntyre TM : Novel leukocyte agonists are released by endothelial cells exposed to peroxide. *J Biol Chem* **267** : 15168-15175, 1992
- 15) 竹内 保, 山元 弘 : 細胞接着因子とは, *神経内科* **46** : 131-136, 1997
- 16) Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MAJ : Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 : an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* **243** : 1160-1165, 1989  
(平成11年8月16日受付)  
(平成11年10月15日受理)