

学 位 論 文 要 旨

氏 名 市川 雷師



論 文 題 目

「糖代謝異常の進展と血漿グルカゴン分泌動態の変化の関連について
の検討」

指 導 教 授 承 認 印

七里 真義



【論文タイトル】

糖代謝異常の進展と血漿グルカゴン分泌動態の変化の関連についての検討

氏名 市川 雷師

(以下要旨本文)

背景

1921 年にインスリンが同定されて以降、2 型糖尿病の病態生理はインスリンの作用不足を中心に論じられてきたが、1970 年代以降、2 型糖尿病の病態生理にはグルカゴン分泌過剰も関与していることが指摘されるようになった。しかし、グルカゴンを正確に測定することができず、2 型糖尿病とグルカゴンに関する臨床研究は広く実施されてこなかった。最近グルカゴンを正確に測定できる Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) が確立され、グルカゴンに関する臨床研究が実施できる環境が整った。そこでわれわれは糖代謝異常の進展に伴い、グルカゴン分泌動態がどのように変化するのか日本人を対象に検討することとした。

方法

本研究は北里大学、もとみや内科クリニック、群馬大学の共同研究として実施した。20 歳以上の北里大学の教職員、北里大学病院およびもとみや内科クリニックに通院中の患者を対象に 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施し、WHO の分類に基づいて対象者を正常 (NGT) 群、境界型 (preDM) 群、糖尿病 (DM) 群に分類し、それぞれの群の血糖値、インスリン、C-ペプチド (CPR)、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) とともにグルカゴンを測定しその分泌動態を検討した。併せてインスリン抵抗性指数、インスリン分泌指数とグルカゴンの関連についても検討した。

結果

本研究には 53 名が参加し、NGT25 名、preDM15 名、DM13 名であった。血糖値は有意差をもって NGT 群が最も低く、NGT 群が最も高かった。インスリン、CPR 分泌は類似しており、糖代謝異常を有する群ではこれらはピークを示さず NGT のみピークを有した。GLP-1 は 3 群とも分泌動態は類似し、30 分でピークを示したが 3 群間で有意差はなかった。グルカゴンは糖代謝異常が進展するとともに空腹時グルカゴン値が高くなり、NGT、preDM 群はブドウ糖負荷後早期からグルカゴンが分泌抑制が認められたのに対し、DM 群ではブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン抑制が認められなかった。空腹時グルカゴン値はインスリン抵抗性指数と、空腹時からブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン変化はブドウ糖負荷によるインスリン分泌増加と関連を示した。GLP-1 とグルカゴンとの間に関連はみられなかった。対象者個別でグルカゴン分泌を解析すると、糖代謝異常が進展す

るにつれてブドウ糖負荷 30 分後一過性グルカゴンが増加する症例が増え、NGT3 名 (12%)、preDM4 名 (26.7%)、DM6 名 (46.1%) であった。NGT 群は空腹時グルカゴン値が概ね 40pg/mL 未満でありブドウ糖負荷後のグルカゴン変動は極めて小さかった。糖代謝異常が進展するにつれ空腹時グルカゴン値が高値を示す症例が増えたが、一方で糖代謝異常を示す症例の中にも空腹時グルカゴン値が低く、ブドウ糖負荷後にグルカゴンが減少するだけでなく、NGT と同様にグルカゴンがほとんど変動しない症例が存在した。

考察

糖代謝異常が進展するとともに、空腹時高グルカゴン血症が顕在化し、DM 群ではブドウ糖負荷後早期に本来みとめられるべきグルカゴン抑制が認められない症例が増加することが明らかとなり、糖代謝異常の進展とともにグルカゴン分泌異常が存在することが示唆された。空腹時高グルカゴン血症はインスリン抵抗性に関連し、ブドウ糖負荷後のグルカゴン分泌抑制の欠如はブドウ糖に対するインスリン応答の低下に関連することが示唆されたが、一方で糖代謝異常を有する症例でも正常耐糖能の症例と同様のグルカゴン分泌動態を示す症例が存在し、糖尿病の病態生理はグルカゴン分泌異常が関与する場合と、グルカゴン分泌異常以外の要因が関与している場合とが存在することが示唆された。

今後の展望

糖尿病の病態生理にはグルカゴンの分泌異常が関与することが示唆されたが、一方でグルカゴン分泌異常以外の要素が関与する場合があることが示唆され、このことが糖尿病治療薬の臨床効果に差をもたらしている可能性があり、検証すべき課題と考える。本研究は純粹にブドウ糖に対するグルカゴンの反応を検討したものであり、炭水化物、タンパク質、脂質の混合物である通常食物摂取によるグルカゴン変動を検討したものではないため、今後はタンパク質、脂質に対するグルカゴン変動の検証も課題であり、今後これらを明らかにする臨床研究を計画、実行していく方針である。