

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年9月21日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591069

研究課題名（和文） 安定同位体グルコース負荷試験による包括的糖代謝解析の展開

研究課題名（英文） Glucose metabolism assessed by stable-labeled glucose tolerance test

研究代表者

長坂 昌一郎（NAGASAKA SHOICHIRO）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：00296112

研究成果の概要（和文）：安定同位体グルコースを用いた経静脈ブドウ糖負荷試験の解析において、グルコースまたはインスリンが内因性糖放出を抑制する作用の定量化について検討した。耐糖能異常者におけるこれらの指標について、及び急性運動負荷による変化について検討した。

研究成果の概要（英文）：By using stable-labeled intravenous glucose tolerance test, glucose or insulin action to suppress endogenous glucose production was quantified. These novel indices were analyzed in subjects with normal or abnormal glucose tolerance. Effects of acute exercise training were also examined.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：エネルギー・糖質代謝異常・インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

(1) 従来2型糖尿病の発症機序として、インスリン分泌不全、末梢組織（主に筋肉）でのインスリン感受性低下が重視されてきた。インスリンによる肝臓からの糖放出（endogenous glucose production; EGP）の抑制、またはグルコース作用による糖利用の促進、EGPの抑制の異常も病態に関与すると考えられているが、不明の点が多い。

(2) EGPの抑制に関わるインスリン・グルコース作用の測定にはアイトープの負荷が必要であり、我が国ではヒトを対象とした研究が行われて来なかった経緯がある。

2. 研究の目的

(1) 研究代表者らは、安定同位体標識グルコースを加えた経静脈グルコース負荷試験（標識グルコース負荷試験）のシュミレーション解析により、EGPの測定を含め、前述の糖代謝調節因子を包括的に測定しうることを報告してきた（Diabetes 48: 1054, 1999, AJP 283: E809, 2002 他）。

(2) 本研究の目的は、これらのシュミレーション解析の方法論を発展・確立させ、欧米とは異なる病態を示すと考えられる我が国のimpaired glucose tolerance (IGT) や2型

糖尿病の病態を明らかにすること、また治療として運動などの効果を検討することである。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、横断的研究としてまず、健常者、IGT から 2 型糖尿病（軽症～重症）まで種々の耐糖能をもつ患者を対象に、標識グルコース負荷試験を施行する。耐糖能低下のどの段階から、いかなる異常が現れてくるのか、特に肝臓でのインスリン・グルコース作用の異常に着目して、日本人の 2 型糖尿病の発症、進展のメカニズムの一端を解析する。

(2) 耐糖能低下及びインスリン抵抗性の治療として運動が有効である。研究代表者らは、運動による糖代謝改善の機序として、健常者ではグルコース作用の増強が関与することを報告してきた。本研究の第二の目的は、標識グルコース負荷試験を用いて、IGT やメタボリックシンドロームを対象に、運動とインスリン・グルコース作用の増強の関係を明らかにすることである。

4. 研究成果

(1) EGP を抑制するインスリン・グルコース作用について、シュミレーション解析を用いて定量化を行った。概要：既報の運動鍛錬者 11 名と、年齢のマッチした運動習慣のない健常者（コントロール）12 名を対象に標識グルコース負荷試験を施行したデータを解析した。シュミレーション解析において、EGP を抑制するグルコース作用（hSG2）、インスリン作用（hSI2）は全症例において解析可能であり、hSI2 は全インスリン作用（SI2*+hSI2）の約 1/3 であった。運動鍛錬者ではコントロールと比較して、末梢組織に特異的なインスリン感受性（SI2*）に加えて、EGP を抑制するグルコース作用（hSG2）、インスリン作用（hSI2）が高値であった（雑誌論文④）。

(2) 健常者 27 名と、BMI をマッチさせた耐糖能異常者 15 名（境界型 13 名、糖尿病 2 名）での検討では、両者の間で、SI2*及び SG2*には有意差を認めなかった。hSG2 は 0.751 ± 0.040 、 0.571 ± 0.046 ($p=0.01$) で、耐糖能異常者において低値であった。AIR と hSG2 の間には、全症例 ($R=0.55$, $p<0.01$)、健常者のみ ($R=0.40$, $p=0.038$)、耐糖能異常者のみ ($R=0.61$, $p=0.015$)、いずれにおいても有意な正の相関が見られ、AIR の低下と EGP を抑制するグルコース作用の障害に関連が認められた。

(3) 境界型患者 5 名を対象に、VO2max 50%相当の運動を 30 分施行した場合と、しない場合の 2 回、標識グルコース負荷試験を施行し

た検討では、SI2*、SG2*、EGP を抑制するインスリン作用（hSI2）、グルコース作用（hSG2）において、それぞれ運動の有無で有意の変化を認めなかった。

(4) より簡便な経口ブドウ糖負荷試験において、全身のグルコース作用を推定できる方法を、相澤病院・相澤徹氏らと共同で検討し、発表した（雑誌論文①）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 10 件）

- ① Nagasaka S, Kusaka I, Yamashita K, Funase Y, Yamauchi K, Ishibashi S, Aizawa T, Acta Diabetol, 査読有, DOI 10.1007/s00592-012-0417-y
- ② Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Nakai Y, Nishimura F, Okumura T, Watanabe N, Seino Y, Role of triglyceride, adiponectin, and body mass index in identifying insulin resistance in Japanese isolated impaired glucose tolerance male subjects, Ningen Dock, 査読有, 25 巻, 2011, 31-36
- ③ 出口亜希子、長坂昌一郎、インスリンと C ペプチド、日本医師会雑誌（特別号(2)糖尿病診療 2010）、査読無、139 巻、2010、S48-S49
- ④ Tokuyama K, Nagasaka S, et al, Hepatic insulin sensitivity assessed by integrated model of hepatic and peripheral glucose regulation, Diabetes Technology & Therapeutics, 査読有, 11 巻, 2009, 487-492
- ⑤ 河津捷二、矢澤麻佐子、今井康雄、堀江均、久野義和、小山雄平、石田均、小澤幸彦、鈴木清、岩本安彦、佐倉宏、金澤康徳、河盛隆造、内野泰、小林哲郎、会田薫、伴野祥一、長坂昌一郎、松葉育郎、丸山太郎、税所芳史、葛谷健、インタクトプロインスリン／インスリンモル比の特徴と臨床的意義（その 2）-2 型糖尿病患者における各種パラメータとの相関解析および経口血糖降下薬の影響-、糖尿病、査読有、52 巻、2009、547-554
- ⑥ 河津捷二、矢澤麻佐子、今井康雄、堀江均、久野義和、小山雄平、石田均、小澤幸彦、鈴木清、岩本安彦、佐倉宏、金澤康徳、河盛隆造、内野泰、小林哲郎、会田薫、伴野祥一、長坂昌一郎、松葉育郎、丸山太郎、税所芳史、葛谷健、インタクトプロインスリン／インスリンモル比の特徴と臨床的意義（その 1）-基準値の設定と耐糖能障

害における膵β細胞機能との関係-、糖尿病、査読有、52巻、2009、537-545

- ⑦ 長坂昌一郎、徳山薫平、石橋俊、ヒトにおけるインスリン作用、糖尿病、査読無、52巻、2009、317-319
- ⑧ 草鹿育代、長坂昌一郎、糖尿病:HOMA-β、動脈硬化予防、査読無、8巻、2009、76-78
- ⑨ 草鹿育代、長坂昌一郎、日常診療でのHOMA-βの利用法、日本医事新報、査読無、4462巻、2009、73-75
- ⑩ 長坂昌一郎、インスリン抵抗性とは？肥満と糖尿病、査読無、7巻、2008、377-378

〔学会発表〕(計10件)

- ① 齋藤(佐藤)奈緒子、長坂昌一郎、出口亜希子、高橋仁麗、植田武史、草鹿育代、石橋俊、正常耐糖能である若年男性における糖尿病家族歴のインスリン分泌能への影響、第55回日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月17-19日、横浜
- ② 齋藤(佐藤)奈緒子、長坂昌一郎、植田武史、出口亜希子、高橋仁麗、草鹿育代、石橋俊、肥満者におけるインスリン分泌障害：血中グレリン動態との関連、第109回日本内科学会講演会、2012年4月13-15日、京都
- ③ 齋藤(佐藤)奈緒子、長坂昌一郎、出口亜希子、高橋仁麗、植田武史、草鹿育代、石橋俊、肥満者ではインスリン感受性低下に対してインスリン分泌は代償しているか？第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2011年5月19-21日、札幌
- ④ 齋藤(佐藤)奈緒子、長坂昌一郎、出口亜希子、高橋仁麗、草鹿育代、石橋俊、空腹時・糖負荷後の血糖値とインスリン・プロインスリン分泌異常、第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月27-29日、岡山
- ⑤ 倉科智行、長坂昌一郎、渡辺直也、福島光夫、谷口中、中井義勝、石橋俊、日本人のインスリン抵抗性へのTNF-αの関与、第53回日本糖尿病学会年次学術集会、2010年5月27-29日、岡山
- ⑥ 齋藤(佐藤)奈緒子、長坂昌一郎、出口亜希子、高橋仁麗、草鹿育代、石橋俊、空腹時・糖負荷後の血糖値とインスリン・プロインスリン分泌異常、第107回日本内科学会講演会、2010年4月9-11日、東京
- ⑦ 佐藤奈緒子、長坂昌一郎、出口亜希子、高橋仁麗、草鹿育代、石橋俊、OGTT 2時間値とインスリン、糖脂質代謝異常の関連、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21-24日、大阪
- ⑧ 長坂昌一郎、糖代謝異常の診断と検査、第43回糖尿病学の進歩、2009年2月20-21日、松本
- ⑨ 高橋仁麗、長坂昌一郎、草鹿育代、徳山

薫平、石橋俊、インスリン初期分泌とグルコース作用による内因性糖放出抑制(シンポジウム17:臓器間ネットワークから読み解く糖尿病の発症機構)、第51回日本糖尿病学会年次学術集会、2008年5月22-24日、東京

- ⑩ 佐藤奈緒子、長坂昌一郎、出口亜希子、高橋仁麗、草鹿育代、石橋俊、空腹時血糖とインスリン、糖脂質代謝異常の関連、第51回日本糖尿病学会年次学術集会、2008年5月22-24日、東京

〔図書〕(計1件)

- ① 長坂昌一郎：糖代謝異常の診断と検査、糖尿病の療養指導 2009、診断と治療社、2009、7-11

〔産業財産権〕

出願なし

〔その他〕

特記すべきこと無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長坂 昌一郎 (NAGASAKA SHOICHIRO)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：00296112

(2) 研究分担者

徳山 薫平 (TOKUYAMA KUMPEI)

筑波大学・人間総合科学研究科・教授

研究者番号：00207565

草鹿 育代 (KUSAKA IKUYO)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：30285788

高橋 仁麗 (TAKAHASHI NIREI)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：20406052

佐藤 奈緒子 (SATO NAOKO)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：10438624