

機関番号：17601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21790877

研究課題名（和文）糖尿病性神経障害におけるグレリンの病態生理学的意義の検討と臨床応用

研究課題名（英文）The investigation of the pathophysiological effects of ghrelin in diabetic neuropathy.

研究代表者

椎屋 智美（SHIYA TOMOMI）

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：50524196

研究成果の概要（和文）：

2 型糖尿病(DM)患者と健常人にグレリン(Ghr) 0.5 µg/kg を静注で単回投与し、食事負荷で糖代謝等に与える影響を検討した。経時的に血糖、インスリン(IRI)、成長ホルモン(GH)、Ghr、デスアシル Ghr、食欲を評価した。健常人、2 型 DM 患者いずれも Ghr 投与時と生食投与時で血糖、IRI、食欲に差はなかった。GH、Ghr、デスアシル Ghr は Ghr 投与時、一過性に有意に高値を示し、投与後 90 分で前値に復した。DM 性神経障害(DN)合併患者 6 名を対象に Ghr 1.0 µg/kg を 1 日 1 回、2 週間連日投与した。DN の自覚症状と後脛骨神経伝導速度はほぼ全例で改善した。投与前に比し投与終了後の食事負荷試験では IRI と血糖は改善傾向であった。Ghr 1.0 µg/kg 連日投与は重篤な有害事象なく、糖代謝に悪影響も与えずに DN を改善する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the effects of ghrelin for glucose metabolism in both healthy and diabetic subjects. After overnight fasting, human synthetic ghrelin (0.5 µg/kg) or saline were intravenously administered to 11 type 2 diabetic patients without complications and age-, sex-, and BMI-matched 6 healthy subjects immediately before a liquid meal. Plasma glucose and insulin levels and appetite were similar in the administration of saline or ghrelin in both healthy subjects and diabetic patients. Plasma GH, ghrelin, des-acyl ghrelin levels were significantly increased in ghrelin administration than saline, but they returned to basal levels at 90 min after the administration. Six type 2 diabetic patients with neuropathy were administered 1.0 µg/kg ghrelin once a day for two weeks after breakfast. Ghrelin did not change their food intake nor body weight, however, increased lean body mass and reduced fat mass. The subjective symptoms and the nerve conduction velocity of post tibial nerves were improved in all patients. Two weeks ghrelin administration improved glucose and lipid metabolism. Thus, ghrelin may be a novel treatment for diabetic neuropathy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：グレリン、糖尿病、糖尿病性神経障害、自律神経障害

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性神経障害は、糖尿病患者に見られる頻度の高い合併症の一つであり、生活の質 (Quality of life: QOL) を大きく低下させる。末梢神経障害は、じりじり・じんじんするようなしびれ感 (prickling)、電撃が走るような痛み (lancinating pain)、灼けるような痛み (burning pain) などにより不快感を与えるだけでなく、日常生活すらも障害される患者が多い。糖尿病性末梢神経障害の成因としてポリオール代謝異常、血行障害、PKC 活性化、酸化ストレス、炎症などの多因子の関与が考えられている。現在はポリオール代謝改善薬や PKC 選択的阻害薬などが治療薬として開発されているが、いずれの薬剤も神経障害の進行を阻害する効果は得られない。一方、自律神経障害は起立性低血圧や胃無力症、無自覚性低血糖の原因とされ、糖尿病患者の突然死への関与も示唆されている。しかし、糖尿病性自律神経障害は診断が非常に困難であるため、早期発見が難しく、より重篤な状態になるまで気づかれない。近年、24 時間心電図検査でパワースペクトル解析を行ったり、また MIBG 心筋シンチを利用して心臓の副交感神経の活性をみることで自律神経機能を評価しようと試みられているが、未だこれらの検査が自律神経機能評価に非常に有用であるとの見解は一般的には得られていない。また治療についても同様で、自律神経障害と診断しても、対症療法に終始するのみで根治的な治療は現時点ではない。

2. 研究の目的

グレリンは、主に胃から分泌されるペプチドで、成長ホルモン分泌促進、食欲亢進、脂肪蓄積、抗心不全作用などの多彩な生理作用が報告されている。また当教室では胃から分泌されたグレリンが迷走神経-孤束核-ノルアドレナリン神経を介して視床下部へと作用する経路を解明し、迷走神経切断ラットにおいてはグレリンを末梢投与しても摂食亢進作用は認めず、神経障害を有する糖尿病患者においては食事負荷後のグレリンの分泌抑制が起こりにくいことを明らかにした。このことから、グレリン分泌は自律神経機能に寄与しており、食後のグレリン分泌を測ることによって、自律神経機能を評価できるのではないかと考えた。

また近年の報告でグレリンは、傷害心筋の再生、および骨組織において骨新生を促進する作用など、傷害細胞の再生を促すことが明ら

かとなり、虚血性心疾患や骨粗鬆症の治療薬としての臨床研究が進められている。このようにグレリンは傷害細胞を再生する機能を有することから、糖尿病性神経障害における神経修復作用の有用性を明らかにすることを目的に本研究を行った。

3. 研究の方法

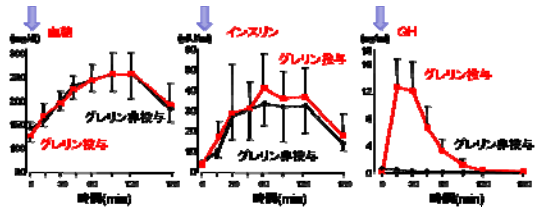
本研究では、糖尿病性神経障害に対する末梢グレリン投与の効果について研究を行った。糖尿病性神経障害合併患者、非合併患者、及び健常者を対象としてグレリンを静注にて単回投与し、その前後で耐糖能に影響を及ぼすかどうかを解析する。また 14 日間連日投与し、その前後で糖代謝に及ぼす影響を検討し、また末梢神経伝導検査で神経障害の改善について検討した。

4. 研究成果

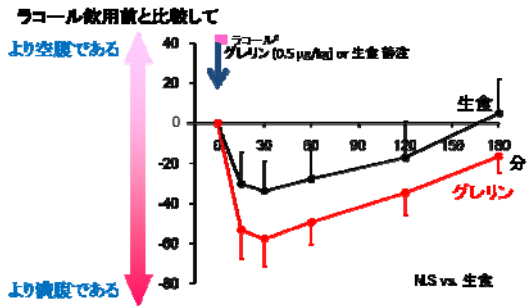
1) 糖尿病性神経障害に対するグレリン投与の効果

糖尿病性神経障害合併患者、非合併患者、及び健常者を対象としてグレリン 0.5 μ g/kg を静注にて単回投与し、その前後で各パラメータの変化を解析した。健常人および合併症のない糖尿病患者へ 10 時間以上絶食後の早朝空腹時に単盲検で、0.5 μ g/kg のグレリンまたは生理食塩水を投与し、その直後にテストミールを摂食させた。その前後で 15 分おきに 180 分まで採血し、血糖、インスリン、成長ホルモン、グレリン、デスアシルグレリン濃度を測定した。またグレリンは食欲亢進作用を持つため、各時間帯の食欲について、Visual analogue scale: VAS を用いて評価した。その結果、健常人においては、グレリン投与時と生食投与時で血糖、インスリンの変動に違いはなく、VAS においても差はなかった。成長ホルモン、グレリン、デスアシルグレリンはグレリン投与時に有意に高値を示したが、いずれも一過性のもので、投与後 90 分程度で前値に復した。合併症のない糖尿病患者においてもほぼ同様で、血糖、インスリンの変動に違いはなく、VAS においても差はなかった。成長ホルモン、グレリン、デスアシルグレリンはグレリン投与時に有意に高値であった。健常人と同様、一過性の上昇であり、投与後 90 分程度で前値に復した。

【2 型糖尿病患者へのグレリン単回投与】



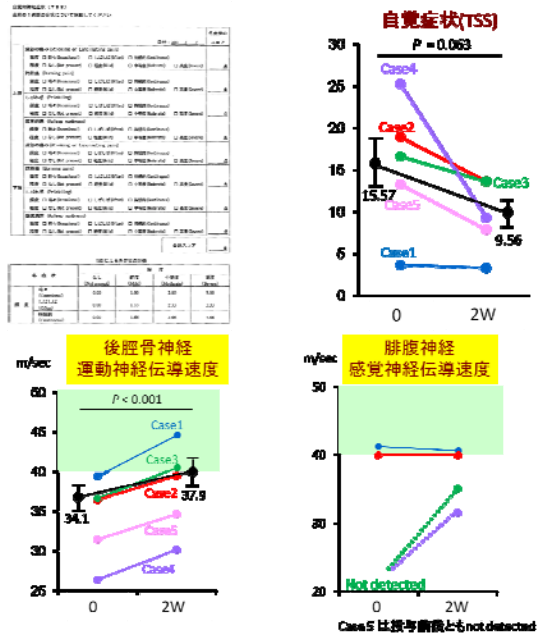
【2 型糖尿病患者における Visual analogue scale (VAS) で測定した食欲の変化】



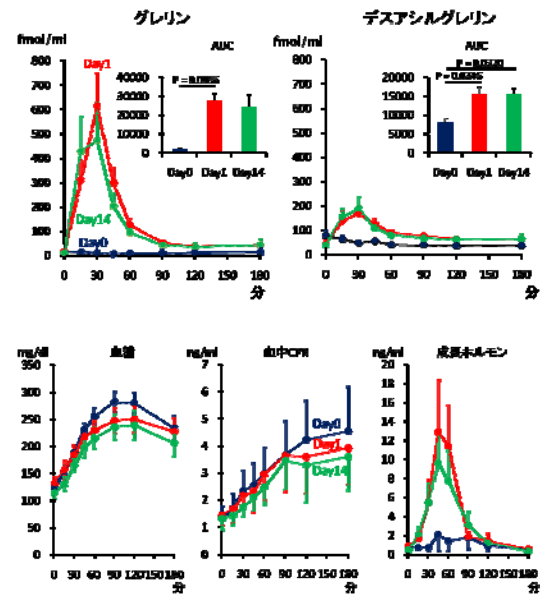
2) 糖尿病性神経障害に対するグレリン連日投与の効果

糖尿病性神経障害合併患者 6 名を対象としてグレリン 1.0μg/kg を生理食塩水 100ml に混注し、1 日 1 回、2 週間連日投与した。その結果、神経障害の自覚症状はほぼ全例において改善し、また神経伝導検査においても、後脛骨神経の神経伝導速度が全例で改善した。腓腹神経の神経伝導速度はやや低下した例もあったが、投与前には検出できなかった 2 例において、2 週間の連日投与終了後には検出できるまで改善した。投与前と投与終了後の食事負荷試験をみると、インスリン分泌はグレリン投与によってやや低下したものの、糖代謝は悪化しなかった。その他、明らかな有害事象もなく、試験を終了した。糖尿病性神経障害に対する有効な治療が確立していない現状において、グレリン 1.0μg/kg の連日投与は、重篤な有害事象を生じることなく、糖代謝に悪影響も与えず、神経障害を改善する可能性があり、将来的には、糖尿病性神経障害に対する治療薬となりうると考えられた。

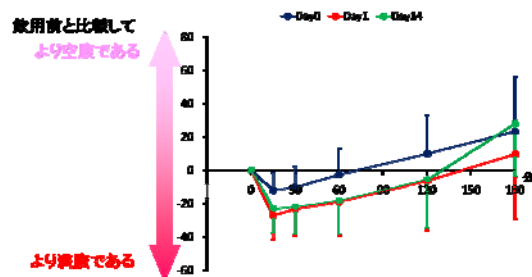
【自覚症状と伝導速度：2 週間連日投与】



【ラコール負荷：2 週間連日投与】



【2 週間連日投与時の食欲の変化】



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0件)

[学会発表](計5件)

Tomomi Shiiya, Hiroaki Ueno, Yu-ta Morinaga, Kazuhiro Nagamine, Wakaba Tsuchimochi, Masanari Mizuta, Kazutaka Shiomi and Masamitsu Nakazato **Bolus injection of ghrelin does not impair glucose metabolism in type 2 diabetic patients. 2009 International Symposium on Ghrelin, 2009/11/18, Tokyo, Japan**

Tomomi Shiiya, Hiroaki Ueno, Yu-ta Morinaga, Kazuhiro Nagamine, Wakaba Tsuchimochi, Masanari Mizuta, Kazutaka Shiomi and Masamitsu Nakazato **Bolus injection of ghrelin does not impair glucose metabolism in type 2 diabetic patients. 2010/2/9**

椎屋智美, 塩見一剛, 中里雅光: 糖尿病性ニューロパチーに対する新たな治療法の開発とヒトへの臨床応用の試み.

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」班 平成21年度班会議, 2009/12/2, 東京.

椎屋智美, 上野浩晶, 盛永裕太, 長嶺和弘, 土持若葉, 京楽格, 水田雅也, 塩見一剛, 中里雅光: グレリンの単回投与では糖代謝や食欲に悪影響を及ぼさない. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 2010/5/27-29, 岡山.

椎屋智美, 上野浩晶, 盛永裕太, 長嶺和弘, 土持若葉, 京楽格, 塩見一剛, 中里雅光: 糖尿病性神経障害におけるグレリンの有効性と安全性の検討. 第25回日本糖尿病合併症学会. 2010/10/22-23, 大津.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

椎屋 智美 (SHIYA TOMOMI)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号: 50524196

(2) 研究分担者

研究者番号:

(3) 連携研究者

研究者番号: