

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17766

研究課題名（和文）2型糖尿病患者における膵 細胞機能の経年変化にともなう血糖変動不安定化の解明

研究課題名（英文）Glucose instability associated with longitudinal changes in pancreatic function in type 2 diabetes

研究代表者

宮 愛香（Miya, Aika）

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号：80907064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000 円

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病における膵 細胞機能と血糖変動の関係を、初期の膵 細胞機能障害を示すマーカーである血清プロインスリン/Cペプチドを用いて検証した。血清プロインスリン/Cペプチドの高値は、24時間持続血糖モニターで抽出された高血糖時間と肥満度に関連性を認め、膵 細胞機能障害が高血糖に関連する可能性が示唆された。

2型糖尿病患者において内因性インスリン分泌が保持されている場合、血糖変動の変動係数は腹部脂肪面積と関連していないことが観察されたが、内因性インスリン分泌が低下すると、血糖変動の大きさは腹部内臓脂肪面積の減少と関連した。また、内臓脂肪面積の増加は血糖変動の不安定化や低血糖時間の延長と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で2型糖尿病患者における血清プロインスリンと血糖変動の関連について報告し、膵 細胞機能、内因性インスリン分泌能、体組成の関連性を新たな視点から探究した。その成果は、臨床現場での血糖変動幅の是正をねらった新たな治療アプローチの確立や、糖尿病合併症の発症と増悪の防止に貢献する可能性がある。また、2型糖尿病の病態解明に関連した幅広い研究分野に応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The relationship between pancreatic  $\beta$ -cell function and blood glucose fluctuations was found in type 2 diabetes using serum proinsulin/C-peptide, a marker indicating early  $\beta$ -cell dysfunction. Elevated levels of serum proinsulin/C-peptide were found to be associated with both prolonged hyperglycemic periods extracted from continuous glucose monitoring and obesity. There was a suggestion that  $\beta$ -cell dysfunction might be associated with hyperglycemia. In type 2 diabetes with preserved endogenous insulin secretion, the coefficient of variation of blood glucose fluctuations was not associated with abdominal fat area. However, as endogenous insulin secretion decreased, the magnitude of blood glucose fluctuations was related to a decrease in abdominal visceral fat area. An increase in visceral fat area was associated with instability of blood glucose fluctuations and prolonged hypoglycemic periods.

研究分野：糖尿病代謝内分泌

キーワード：血糖変動 内因性インスリン分泌 膵 細胞機能 持続血糖モニター

## 1. 研究開始当初の背景

全世界で4億人以上が糖尿病を罹患しており、糖尿病の病態解明、増悪予防、治療法の確立が求められている。近年、糖尿病治療の指標として、従来の HbA1c 値に加え、血糖値のばらつき（血糖変動）が注目されている。無自覚低血糖を含む不安定な血糖変動と、動脈硬化や認知症、糖尿病性神経障害・網膜症・腎症との関連も示されており、国際コンセンサスでは血糖変動幅の是正が治療ターゲットとして示された。

日本人2型糖尿病の病態においては、膵臓の膵細胞機能は重要な役割を担っている。なぜなら、血糖値を下げるホルモンであるインスリンは膵細胞から分泌されるが、膵細胞からのインスリン分泌は糖尿病を発症後さらに増悪していくだけでなく、アジア人のインスリン分泌能が欧米人に比べて低く、その個人差も大きいからである。そのインスリンの前駆体として膵細胞内で合成・分泌されるのがプロインスリンである。高血糖が持続し膵細胞においてインスリン分泌刺激が続くと、膵細胞の機能障害が引き起こされ、プロインスリンの合成が促進されて未熟なプロインスリンが増える。血清プロインスリンは糖尿病の増悪を予測する可能性が報告され、膵細胞の機能障害マーカーとして注目されている。

研究代表者は膵細胞機能とインスリン分泌能に着目し、これまでに小型で低侵襲に血糖変動を抽出できる持続血糖モニター（continuous glucose monitoring; CGM）を用いて臨床研究を行い、膵細胞からのインスリン分泌量が2型糖尿病の血糖変動の幅の大きさを予測しうることを示してきた。本研究では、膵細胞の代謝産物である血清プロインスリンに焦点を当て、2型糖尿病の血糖変動と患者背景因子との関連について検討した。

## 2. 研究の目的

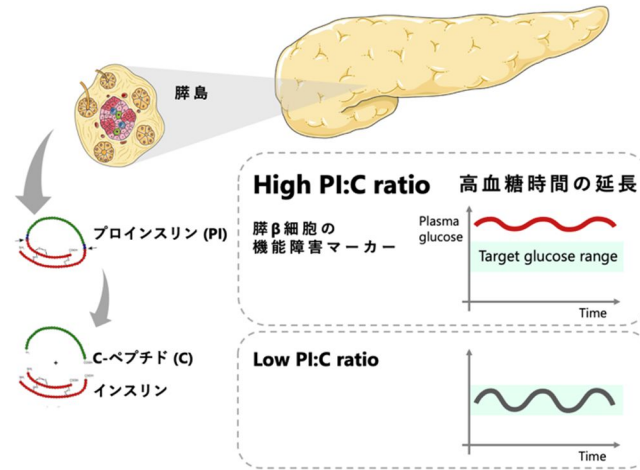
本研究では、2型糖尿病患者に経年的にCGMを実施し、リアルワールドにおいて不規則に変動する血糖変動を予測する患者背景因子を、膵細胞機能に注目して探索する。本研究は、2型糖尿病患者一人ひとりの膵細胞機能に基づいた血糖変動幅の是正を可能にし、糖尿病の個別化医療の実現と新たな治療アプローチの確立を目指すものである。

## 3. 研究の方法

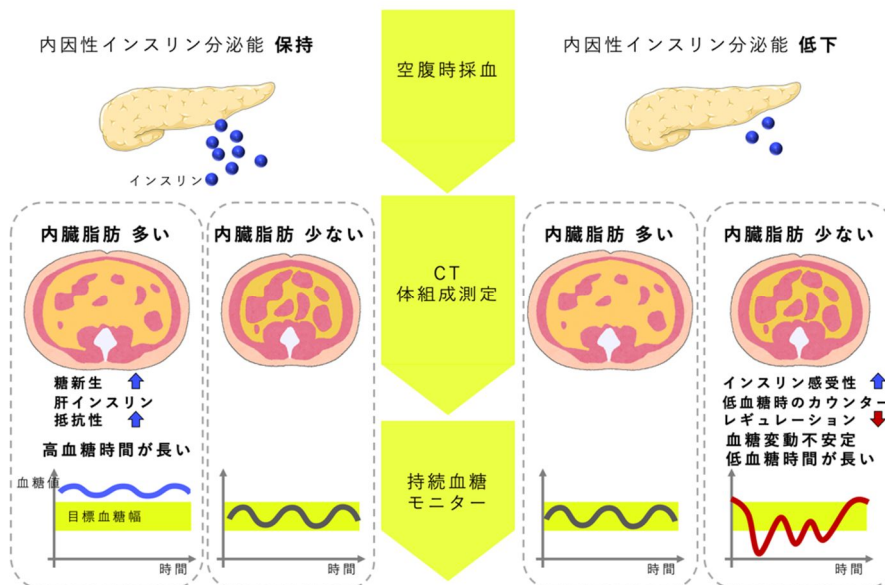
2018年から2019年の間に行われた研究代表者の先行研究（Miya A, et al. Scientific Reports 11, 9057, 2021）で、北海道内の4カ所の糖尿病専門病院に通院する20歳以上の日本人2型糖尿病患者284名を対象に14日間のプロフェッショナルCGMと空腹時採血、身体測定、CT画像検査を実施し、データベースを作成した。患者は、日本人2型糖尿病に特有である痩せ型で膵臓からのインスリン分泌が低下した患者や高血糖が持続している患者だけでなく、良好な血糖管理がなされている患者も広く対象としたため、日本人の一般的な糖尿病患者背景（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: JDDM <http://jddm.jp/>）と近似した患者集団となった。このデータベースをもとに、糖尿病患者の背景因子とリアルワールドにおける血糖変動の関連を検討した。2018年から2019年のCGMデータと空腹時の保存血清を第1回目、2021年から2023年に同じ集団で同様の調査を行い第2回目とした。内因性インスリン分泌能を反映する指標として空腹時血清C-peptide（CPR）を測定し、保存血清を用いて血清プロインスリンを測定して、初期の膵細胞機能障害を示すマーカーである血清プロインスリン/Cペプチドを算出した。腹部CT撮影画像を用いてCT第3腰椎レベルの内臓脂肪面積を測定した。

#### 4. 研究成果

対象症例は 284 名で年齢中央値は 68 歳、肥満度を示す Body Mass Index  $25\text{kg}/\text{m}^2$ 、HbA1c 7.1% となった。第 1 回目のデータベースにおいて、血清プロインスリン/C ペプチドの高値は、CGM で抽出された高血糖時間（グルコース値  $>180\text{mg}/\text{dL}$ ）と肥満度に関連していた。一方で血糖変動指標 CV と血清プロインスリン/C ペプチドの間には有意な相関が示されなかった。したがって膵細胞機能障害と高血糖との関連性が指摘された。



さらに、2 型糖尿病患者において内因性インスリン分泌が保持されている場合、血糖変動の変動係数は腹部脂肪面積と関連していないことが観察されたが、内因性インスリン分泌が低下すると、血糖変動の大きさは腹部内臓脂肪面積の減少と関連した。また、内臓脂肪面積の増加は血糖変動の不安定化や低血糖時間の延長と関連した。さらに、内因性インスリン分泌能が低下した 2 型糖尿病において、内臓脂肪面積と骨格筋面積の低値を合併すると、血糖変動が不安定になる傾向がみられた。この関連性は年齢や糖尿病治療に関わらず成り立つ可能性があり、内因性インスリン分泌能は不安定な血糖変動に関連することが明らかとなった。



次に、第 1 回目と第 2 回目のデータベースから経年的な背景因子の変化を検証したところ、内因性インスリン分泌が低下した 2 型糖尿病患者では、内因性インスリン分泌が保持されている患者と比較し、経年的に正常血糖時間（グルコース値  $70\sim180\text{mg}/\text{dL}$ ）が延長した。正常血糖時間の延長に関連するその他の背景因子や糖尿病治療薬については有意な結果はみられず、CGM を用いた患者支援や、食事・運動の実践が関与している可能性が考えられた。

本研究は、2 型糖尿病の経年的な血糖変動と膵細胞機能障害、内因性インスリン分泌能、体組成の関連に注目した初めての研究であり、膵細胞機能に応じた治療選択、体組成のマネジメントが、血糖変動の安定化に寄与する可能性を示した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1 . 著者名 Miya Aika, Nakamura Akinobu, Suzuki Yuka, Nomoto Hiroshi, Kameda Hiraku, Cho Kyu Yong, Ito M Yoichi , Nagai So, Miyoshi Hideaki, Atsumi Tatsuya	4 . 巻 25
2 . 論文標題 Inverse association between glucose variability and body fat in type 2 diabetes with impaired endogenous insulin secretion assessed using continuous glucose monitoring: A prospective observational study	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6 . 最初と最後の頁 1883 ~ 1889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dom.15049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1 . 著者名 Miya Aika, Nakamura Akinobu, Nomoto Hiroshi, Kameda Hiraku, Atsumi Tatsuya	4 . 巻 71
2 . 論文標題 Positive association between the proinsulin-to-C-peptide ratio and prolonged hyperglycemic time in type 2 diabetes	5 . 発行年 2024年
3 . 雑誌名 Endocrine Journal	6 . 最初と最後の頁 403 ~ 408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ23-0525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1 . 発表者名 宮 愛香, 中村 昭伸, 鈴木 柚香, 野本 博司, 亀田 啓, 曹 圭龍, 三好 秀明, 渥美 達也
2 . 発表標題 内因性インスリン分泌が低下した2型糖尿病の血糖変動における内臓脂肪の関与
3 . 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Aika Miya, Akinobu Nakamura, Takahisa Handa, Hiroshi Nomoto, Hiraku Kameda, Kyu Yong Cho, So Nagai, Yoichi M. Ito, Hideaki Miyoshi, Tatsuya Atsumi
2 . 発表標題 Unstable glucose variability in type 2 diabetes patients with small abdominal visceral fat area and impaired endogenous insulin secretion.
3 . 学会等名 American Diabetes Association 82nd Scientific Sessions ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Aika Miya, Akinobu Nakamura, Hiroshi Nomoto, Hiraku Kameda, Tatsuya Atsumi
2 . 発表標題 Proinsulin-to-C-peptide ratio is associated with the time above the target glucose range and the duration of type 2 diabetes
3 . 学会等名 American Diabetes Association 83rd Scientific Sessions ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 宮 愛香、中村 昭伸、鈴木 柚香、野本 博司、亀田 啓、曹 圭龍、三好 秀明、渥美 達也
2 . 発表標題 2型糖尿病における膵 細胞機能指標と血糖変動との関連
3 . 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4 . 発表年 2023年

〔 図書 〕 計0件

〔 産業財産権 〕

〔 その他 〕

-

6 . 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
----------	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔 国際研究集会 〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------