

平成29年12月

中村理沙 学位論文審査要旨

主査 今村 武史
副主査 谷口 晋一
同 山本 一博

主論文

Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, a clinical study

(血清脂肪酸結合タンパク4 (FABP4) 濃度は末梢組織でのインスリン抵抗性と相関するという臨床研究)

(著者：中村理沙、大倉毅、藤岡洋平、角啓佑、松澤和彦、伊澤正一郎、上田悦子、加藤雅彦、谷口晋一、山本一博)

平成29年 PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0179737

参考論文

1. High serum advanced glycation end products are associated with decreased insulin secretion in patients with type 2 diabetes: A brief report

(高血清終末糖化産物は2型糖尿病患者においてインスリン分泌低下と関連する:短報)

(著者：大倉毅、上田悦子、中村理沙、藤岡洋平、角啓佑、松本和久、庄司恭子、松澤和彦、伊澤正一郎、能見祐理、三原瞳、大塚譲、加藤雅彦、谷口晋一、山本一博)

平成29年 Journal of Diabetes Research DOI:10.1155/2017/5139750

2. Normal meal tolerance test is preferable to the glucagon stimulation test in patients with type 2 diabetes that are not in a hyperglycemic state: Comparison with the change of C-peptide immunoreactivity

(通常食の食事負荷試験は高血糖状態でない2型糖尿病患者においてグルカゴン負荷試験よりも望ましい：Cペプチド免疫活性の変化との比較)

(著者：藤岡洋平、大倉毅、角啓佑、松本和久、庄司恭子、中村理沙、松澤和彦、伊澤正一郎、加藤雅彦、谷口晋一、山本一博)

平成29年 Journal of Diabetes Investigation DOI:10.1111/jdi.12692

学位論文要旨

Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, a clinical study

(血清脂肪酸結合タンパク4 (FABP4) 濃度は末梢組織でのインスリン抵抗性と相関するという臨床研究)

2型糖尿病の主な病態はインスリン抵抗性であり、膵β細胞にストレスを与える。骨格筋や脂肪細胞におけるブドウ糖取り込みを評価する手法としてはグルコースクランプが最も正確で、他にもインスリン抵抗性を表す様々な指標が指摘されているが、何がインスリン抵抗性に最も影響を与えるのか不明な点が多い。

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、肝や骨格筋でAMPKを活性化することによりインスリン抵抗性を改善する。血清IGF-1値は肥満のヒトで低値との報告からインスリン抵抗性を予測する可能性がある。FABP4は脂肪細胞やマクロファージから分泌され、脂質運搬や代謝に関わり、glucose-disposal ratio (GDR) と関連するとの報告がある。IL-6は骨格筋でグルコース輸送体 (GLUT) 4を細胞膜表面へ移動させ、インスリンシグナルを増強しブドウ糖取り込みを促進する作用がある。アイリシンは筋細胞から分泌され、peroxisome proliferator- γ coactivator (PGC)-1 α やuncoupling protein (UCP) 1の活性化でエネルギー消費を導き、インスリン感受性を改善すると考えられる。オートタキシンはインスリン抵抗性を有する患者では脂肪組織での発現が増強していると報告されている。

しかし、いずれの指標が最も精密なインスリン抵抗性評価指標であるGDRと最も関連するのは明確になっていない。そこで本研究では、2型糖尿病患者、健常人を対象に、グルコースクランプを用いて、これらの指標や体組成とインスリン抵抗性との相関を明らかにした。

方法

対象は12名の2型糖尿病患者、18名の健常人とした。2型糖尿病患者の平均罹病期間は4.0 \pm 4.3年、平均HbA1cは7.4 \pm 0.8%で、経口血糖降下薬やインスリン治療は受けていない。テストミール摂取による食事負荷試験、グルコースクランプ、およびBIA法での体組成解析を施行した。アディポネクチン、IGF-1、アイリシン、オートタキシン、FABP4、およびIL-6はELISA法にて測定した。

結 果

FABP4、オートタキシンは2型糖尿病患者において健常人よりも有意に高値であり、FABP4はGDRと負の相関($r=-0.657$ 、 $p=0.020$)を認めた。FABP4は2型糖尿病患者では食事負荷後の血清インスリン値(120分)と正相関($r=0.604$ 、 $p=0.038$)し、健常人ではinsulinogenic indexと正相関($r=0.536$ 、 $p=0.022$)を認めた。一方、オートタキシンはGDRとの負の相関を認めた($r=-0.601$ 、 $p=0.039$)が、インスリン分泌指標との関連はみられなかった。

考 察

これまで、2型糖尿病患者と健常人各々について、グルコースクランプでのインスリン抵抗性や体組成、インスリン分泌能との関連を評価した報告は少ない。本研究では、血中のFABP4が高値を示す2型糖尿病患者ではインスリン抵抗性が高いことが示唆された。

先行研究では、健常人での血清FABP4濃度がブドウ糖投与時のAUCインスリン分泌と相関することや、FABP4リコンビナント投与でブドウ糖静脈投与時のインスリン分泌が改善したことの報告があり、本研究ではFABP4が2型糖尿病患者でテストミール負荷後(120分)の血清インスリン値と正相関した。よって、ヒトにおいてFABP4がブドウ糖負荷時に β 細胞を刺激しグルコース恒常性を維持する可能性が考えられる。insulinogenic indexが健常人でのみFABP4と相関した背景には、2型糖尿病では初期のインスリン分泌が障害されていることが考えられる。これに対し、オートタキシンはインスリン分泌とは関連しなかった。ヒトやマウスでGDRと相関することが報告されているが、インスリン分泌との関連を報告したものは少なく、この点は不明である。

また、健常人ではFABP4とGDRは負の相関傾向はあったが有意ではなかった。健常人の平均BMI、体脂肪率は2型糖尿病群より有意に低かった。FABP4欠損マウスにおける研究で、インスリン抵抗性進行抑制は痩せたマウスではみられなかったとされており、本研究の両群の体組成の違いがGDRとの相関の違いに関与した可能性が考えられる。

本研究の結果より、FABP4はインスリン抵抗性の良い指標となり得ると考えるが、少数例の報告であり、両群間では年齢や体組成に有意な差がある。さらに、インスリン抵抗性と関連する指標としてレプチンやTNF- α も代表的であるが、血清不足のため本研究では測定困難であった。今後はこれらの指標を含め、より多くの対象者での検討が必要である。

結 論

FABP4は2型糖尿病患者において、インスリン抵抗性の良い指標となり得るだけでなく、インスリン分泌能も反映する可能性がある。