京都大学	博士（医　学）	氏　名	三　井　理　英
論文題目	Characteristics of Insulin Secretory Capacity and Insulin Sensitivity in Impaired Fasting Glucose and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Japanese. （日本人空腹時血糖異常および新規２型糖尿病におけるインスリン分泌能および感受性の特徴）		

（論文内容の要旨）

空腹時血糖異常（impaired fasting glucose: IFG）は糖尿病発症の危険因子とされているが、各国のIFGに関わる診断基準には相違点が認められる。空腹時血糖値（fasting plasma glucose: FPG）100-109 mg/dl（$IFG_{100\text{-}109}$）かつ75g経口糖負荷試験（75gOGTT）2 時間値（2ｈ-PG）正常群は、米国糖尿病学会（ADA）ではIFGに分類されるが、世界保健機構（WHO）の診断基準では正常耐糖能（normal glucose tolerance: NGT）に、日本糖尿病学会の診断基準では正常高値に分類される。この群について、インスリン分泌能はinsulinogenic index、インスリン感受性はISI compositeを用いて解析し、その特徴と血糖上昇要因に関する検討を行った。1993 年から 2011 年に 75g経口糖負荷試験（75gOGTT）を施行した 1383 名の日本人を対象として、１）$IFG_{100\text{-}109}$群および２）75gOGTT 2 時間値（2ｈ-PG）正常群に分類し、各群を更に 3 群に亜分類して検討した。日本人のFPG 100-109mg/dlかつ２ｈ-PG正常群において、すでにインスリン初期分泌能およびインスリン感受性の双方の低下が認められた。IFG領域において、FPG上昇にはインスリン分泌能およびインスリン感受性双方の低下が重要であり、2ｈ-PG上昇にはインスリン初期分泌能低下が重要な役割を果たしていることが示された。$IFG_{100\text{-}109}$群の約 40%において 2ｈ-PGが境界型、あるいは糖尿病型であったことより、この群に対して積極的にOGTTを行い、インスリン分泌能およびインスリン感受性について検討するとともに、耐糖能異常や糖尿病が含まれていないかを調べる必要があると考えられた。

次に、新規 2 型糖尿病には FPG のみ糖尿病領域にある群（DM/IFH）、2ｈ-PG のみ糖尿病領域にある群（DM/IPH）、FPG と 2ｈ-PG がともに糖尿病領域にある群（DM/FPH）の 3 つのサブグループが存在する。新たに２型糖尿病と診断された日本人男性 550 名を 75gOGTT の結果に基づいて３群に分類し、インスリン分泌能は insulinogenic index、インスリン感受性は ISI composite を用いて解析した。更に、DM/IFH 群と DM/IPH 群の中で、FPG または 2ｈ-PG の一方のみが上昇するという特徴の明瞭なサブグループに注目し、FPG および 2ｈ-PG の上昇要因を検討した結果、糖尿病領域にある群の FPG 上昇要因としては、インスリン初期分泌能およびインスリン感受性の双方の低下が重要であったが、2ｈ-PG 上昇要因としては、インスリン初期分泌能低下が重要であった。また、日本人では、FPG のみで糖尿病と診断される群と 2ｈ-PG のみで糖尿病と診断される群の比率は、約 1：2 であり、日本人 2 型糖尿病の発症初期には負荷後血糖値上昇の頻度が高いことが示された。

以上の結果から、日本人における空腹時血糖異常および新規２型糖尿病において、空腹時血糖値上昇にはインスリン分泌能およびインスリン感受性双方の低下が重要であり、負荷後血糖値上昇にはインスリン初期分泌能低下が重要であった。また、空腹時血糖値と 75gOGTT 2 時間値を用いて、耐糖能異常を亜分類し、それぞれの特徴を検討することで、糖尿病の発症予防や病態に応じた治療の選択に有意義な情報が得られると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

空腹時血糖異常（impaired fasting glucose : IFG）は糖尿病発症の危険因子であるが、IFGの診断基準には米国、WHO、日本で相違点が認められる。空腹時血糖値（fasting plasma glucose : FPG）100-109mg/dl（$IFG_{100\text{-}109}$）群について、インスリン分泌能はinsulinogenic index、インスリン感受性はISI compositeを用いて、その特徴と血糖上昇要因を検討した。加えて、2 型糖尿病発症後の血糖上昇要因について同様に検討した。

空腹時血糖異常および新規２型糖尿病において、FPG上昇にはインスリン分泌能およびインスリン感受性双方の低下が重要であり、負荷後 2 時間血糖値（2h-PG）上昇にはインスリン初期分泌能低下が重要であった。$IFG_{100\text{-}109}$かつ２ｈ-PG正常群では、すでにインスリン初期分泌能およびインスリン感受性双方の低下が認められる。$IFG_{100\text{-}109}$群の約 40%で２ｈ-PGが境界型あるいは糖尿病型であった。また、新規 2 型糖尿病においてFPGのみで糖尿病と診断される群と２ｈ-PGのみで糖尿病と診断される群の比率は約 1：2 と、2 型糖尿病の発症初期には負荷後血糖値上昇の頻度が高いことが示された。

以上の研究は、日本人の 2 型糖尿病の病態解明に貢献し、糖尿病学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 3 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。