

氏 名	くろ え あきら 黒 江 彰
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2543 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. (日本人正常耐糖能者における β 細胞の機能およびインスリン感受性の低下)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 福 井 次 矢 教 授 清 野 裕

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】糖尿病の病態はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性にある。両者が耐糖能に関与する程度には個体差があるが、日本人ではインスリン分泌低下が主であることが報告されている。またこれらは糖尿病発症以前の境界型の段階から存在することが指摘されている。しかし、これまで正常耐糖能者についてのインスリン分泌能の評価はほとんどなされていない。申請者は日本人正常耐糖能者を対象に、インスリン分泌能およびインスリン抵抗性と年齢、BMI との関係を検討した。

【方法①】20～70歳代の男女453名の日本人空腹時血糖正常者を BMI (body mass index) を基準に4群 (BMI (kg/m²): 20.0-22.5, 22.5-25.0, 25.0-27.5, 27.5以上) に分け、年齢別にインスリン分泌能 (HOMA β -cell: $[20 \times \text{Ins}(0) \mu\text{U/ml}] / [\text{Glu}(0) \text{mmol/l} - 3.5]$) とインスリン抵抗性 (HOMA-IR: $\text{Glu}(0) \text{mg/dl} \times \text{Ins}(0) \mu\text{U/ml} / 405$) を求めた。

【方法②】インスリン分泌能と抵抗性をさらに詳細に検討するために、75g 経口糖負荷試験 (OGTT) で正常耐糖能 (NGT) と診断された日本人男性67名を対象とし、年齢(50歳)を一致させて BMI で4群に分け、初期インスリン分泌能 (Insulinogenic index: $[\text{Ins}(30) - \text{Ins}(0) \mu\text{U/ml}] / [\text{Glu}(30) - \text{Glu}(0) \text{mmol/l}]$) とインスリン抵抗性 (ISI composite: $10000 / [\text{Glu}(0) \text{mg/dl} \times \text{Ins}(0) \mu\text{U/ml} \times \text{mean Glu}(0 \sim 120) \times \text{mean Ins}(0 \sim 120)]^{0.5}$) について比較した。

【成績①】HOMA-IR は BMI の上昇と共に増加したが、加齢による差は認められなかった。HOMA β -cell は加齢と共に低下傾向が見られたが、BMI の上昇と共に有意に増加した。

【成績②】ISI composite で評価したインスリン抵抗性は、BMI の上昇と共に増加傾向が見られた。Insulinogenic index (30分) で評価した初期インスリン分泌能では、BMI が増加するとむしろ有意に低下した。

【結果】上記成績より日本人では NGT の段階ですでに初期インスリン分泌能が低下していた。

【結論】50歳前後の日本人では正常耐糖能であっても初期インスリン分泌能が低下していた。このことは、インスリン抵抗性が増大するとそれに応じたインスリン分泌の代償が生じないため、容易に血糖が上昇し、糖尿病の発症につながる。したがってインスリン抵抗性を惹起する過食、肥満等の環境因子を是正させる治療に目を向ける重要性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病の病態はインスリン分泌不全と抵抗性にある。申請者らは日本人において糖尿病発症前の耐糖能異常の段階でインスリン分泌低下が生じていることを報告している。今回申請者は、正常耐糖能者 (NGT) の中でも耐糖能異常群に近い特徴を持つグループが存在するかどうかを明らかにするために、日本人 NGT におけるインスリン感受性および分泌能について検討した。453名の日本人空腹時血糖正常者を年齢および BMI 別に亜分類し、空腹時のインスリン感受性 (HOMA-IR) とインスリン基礎分泌能 (HOMA β -cell) を求めた。インスリン感受性は BMI の増加と共に低下したが、HOMA β -cell にはこの傾向は認められなかった。次にグルコース負荷後のインスリン感受性と初期分泌能を検討するために、NGT と診断され年齢を一致させた日本人67名を対象に、インスリン感受性と初期分泌能をそれぞれ ISI composite と Insulinogenic

index を用いて BMI 別に比較した。グルコース負荷後のインスリン感受性は BMI:20-27.5 の範囲では有意な差を認めなかったが、インスリン初期分泌能は BMI が増加すると有意に低下した。以上の結果から日本人 NGT の中にはインスリン初期分泌能の低下する例が存在し、そのような例は耐糖能低下群同様、十分な管理が必要であると考えられた。

以上の研究は日本人の耐糖能低下機序の解明に貢献し、糖尿病の発症予防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15年1月16日実施の論文内容と、それに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。