

審査の結果の要旨

氏名 高橋 信行

当研究では、病態として膵β細胞からのインスリン分泌が枯渇している1型糖尿病症例において、膵α細胞から分泌されるグルカゴン(膵α細胞予備能)が、これまで明らかにされてきた1型糖尿病に特徴的であるインスリン感受性、肝ブドウ糖取り込み能、暁現象を含む血糖変動との関連性を、ヒト症例を対象として明らかにすることを目的としたものである。また血中グルカゴンの測定に関しては、より交差反応が少ない Enzyme-linked Immunosorbent Assay(ELISA)法を用いて測定し、従来の測定方法である Radioimmunoassay(RIA)法と併せて測定し、その結果も比較したものであり、以下の結果を得ている。

1. RIA法、ELISA法それぞれで評価したアルギニン負荷試験に対する反応としてのグルカゴン値は、両者間で概ね正相関していたが、一部の症例で乖離を認め、1型糖尿病症例間におけるグルカゴン分泌能とそれ以外のグリセンチンやオキシントモジュリンなどのプログルカゴン関連物質の分泌能の違いを反映している可能性が考えられた。
2. インスリン感受性の指標である高インスリン正常血糖クランプ法を用いて評価された glucose infusion rate(GIR)値は、アルギニン負荷試験に対する RIA法、ELISA法それぞれで評価されたグルカゴン値の曲線下面積(それぞれ AUC_{glcRIA} 、 $AUC_{glcELISA}$)両者と逆相関していた。また多重回帰解析においては、年齢と $AUC_{glcELISA}$ がそれぞれ GIR 値に対する独立した説明変数であり、またグルカゴン低反応、高反応群の2群に分けた場合、低反応群で有意に GIR 値がより高値であった。すなわち、膵α細胞予備能(=グルカゴン分泌能)が高いほど、インスリン感受性が低いことが示唆された。
3. 人工膵臓を用いて評価された、夜間から早朝にかけての必要インスリン量の変化、すなわち暁現象、並びに oral glucose loading 法で評価された肝ブドウ糖取り込み能は、それぞれ AUC_{glcRIA} 、 $AUC_{glcELISA}$ 両者と有意な相関関係を認めなかった。裏付けとして行った、早朝安静空腹時における血糖動態に関与する血中ホルモン値と暁現象、肝ブドウ糖取り込み能それぞれの相関も評価したところ、血清コルチゾール値のみが肝ブドウ糖取り込み能と有意な負の相関を認めた。すなわち、1型糖尿病における特徴的な病態である暁現象、肝ブドウ糖取り込み能は、膵α細胞予備能(グルカゴン分泌能)と関与していない可能性が示唆された。
4. Continuous Glucose Monitoring で評価した血糖変動は、3日間における血糖値の標準偏差値が AUC_{glcRIA} とは有意な正の相関を認めたが、 $AUC_{glcELISA}$ とは有意な相関を認めなかった。すなわち、ELISA法では測定されないが RIA法で測定される、グルカゴン以外の

プログルカゴン関連物質が血糖変動と関与している可能性が示唆された。

以上、本論文はヒト1型糖尿病における膵 α 細胞予備能は、インスリン感受性と関与しており、暁現象・肝ブドウ糖取り込み能とは関与を認めず、血糖変動に関してはグルカゴンの測定系の違いが関与していることを明らかにした。本研究は、これまで膵 β 細胞機能不全が病態の主眼として考えられ、インスリン治療が主体となっている1型糖尿病において、膵 α 細胞予備能を考慮した新たな病態の概念を構築することを示唆する重要なものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。