

論文審査の結果の要旨

氏名 大橋 郁

本論文は、ヒト血糖値恒常性制御における血糖値・血中インスリン・C-peptide 濃度の時間変化を、数理モデルを用いて再現した。その結果、肝による門脈血からのインスリンクリアランスと、末梢血からのインスリンクリアランスが、2型糖尿病の進行に強く寄与し、血糖値恒常性制御の中心的役割を担うことを明らかにした。

第1章はイントロダクションであり、ヒト血糖値恒常性の生化学的メカニズムとその破綻によって生じる2型糖尿病、その診断に用いられる臨床試験法と観測される血中インスリン濃度の特徴、そしてその時間変化の背後にあるインスリン分泌能・感受性・クリアランスが、従来の臨床試験法では正確に評価できない問題点について触れている。さらにこの問題にこれまでアプローチしてきた数理モデル解析の先行研究について系統的に説明し、構造・パラメータ推定に用いた臨床データの問題点を指摘している。そして本研究で行った、臨床データを改善した数理モデル解析の研究目標とその意義について、十分な説明がなされている。

第2章は、血糖値・血中インスリン間のフィードバックシステムの数理モデル解析の研究について述べている。まず、臨床試験として行った高血糖クランプ・高インスリン正常血糖クランプの実施方法と取得被験者データ、構築した数理モデルの常微分方程式とパラメータ推定手法について説明されている。結果として、健常者・境界型・2型糖尿病患者のそれぞれの被験者で推定したパラメータを3病態間で比較したところ、末梢インスリンクリアランスに対応するパラメータが、病態の進行とともに有意に減少することを示した。また、その他のパラメータとの関係を解析することで、インスリン分泌・感受性と末梢インスリンクリアランスの間に保たれる関係を明らかにした。

第3章は、インスリンとともに等モル分泌されるC-peptideの血中動態も再現する数理モデル解析の研究について述べている。用いたデータは第2章のものと同じだが、新たに構築されたC-peptideも含む数理モデルについて説明されている。結果として、末梢インスリンクリアランスは第2章と同じく病態の進行とともに有意に減少するが、新たに推定できた肝インスリンクリアランスは、病態の進行とともに有意に増加することを示した。また、推定したパラメータを変化させシミュレーションすることで、肝・末梢インスリンクリアランスが、それぞれ血中インスリン濃度の上下・時間変化の一過性または持続性を制御することを明らかにした。

結果を元にした議論においては、クランプ臨床データと数理モデル解析の組合せにより、インスリンクリアランスの評価と血糖値恒常性制御に対する影響を示せたことについて、数理モデルの先行研究との違いから説明されており、数理モデルと実験を組み合わせた研究を行う上で十分な素養を身に付けていると言える。また、本研究の結果の解釈として、肝・末梢インスリンクリアランスによる、血中インスリン濃度の時間変化の制御を介した、標的組織における代謝経路の制御や、組織特異的に発現量の異なるIRS-1/2と肝・末梢インスリン

クリアランスの変化との関連性を初めて示唆するなど、非常に意義深く科学論文としてふさわしい。

なお、本論文の主たる部分は、駒田久子氏、宇田新介氏、久保田浩行氏、岩木聡直氏、福沢紘揮氏、小森靖則氏、藤井雅史氏、豊島有氏、坂口一彦氏、小川渉氏、及び黒田真也氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。