

厚生科学研究研究費補助金  
医療技術評価総合研究事業  
糖尿病の食事療法のエビデンス

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成15（2003）年4月

## 目 次

I. 総括研究報告		
糖尿病の食事療法のエビデンス	-----	1
清野 裕		
II. 分担研究報告		
1. Metabolic syndromeにおけるGIPの意義	-----	5
山田祐一郎		
2. 耐糖能進展と合併症進展に関わる因子の解析	-----	9
福島 光夫		
3. 糖尿病と酸化ストレスに関する研究	-----	11
井原 裕		
4. 糖尿病における食後高血糖、高脂血症の改善	-----	13
森 豊		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	17

厚生科学研究費(医療技術評価総合)  
総括研究報告書

糖尿病の食事療法のエビデンス

主任研究者 清野 裕 京都大学医学研究科教授

研究要旨

GIP のシグナルを遮断することによって、高脂肪食飼育による肥満・インスリン抵抗性は改善し、過食モデルにおいても肥満・インスリン抵抗性のみならず、脂質代謝異常も改善した。こさらに、健常人に検討から、脂肪酸の組成が GIP 分泌レベルに関わることを明らかにした。したがって、GIP は食事療法の重要な指標となることが示唆された。

A. 研究目的

最近の分子生物学・生理学の進展により、栄養素が腸管からの消化・吸収を介し、膵β細胞からのインスリン分泌をいかに効率よく促進するか解明されてきた。本研究ではなかでも消化管シグナルである GIP (gastric inhibitory polypeptide) に着目し、未だ十分なエビデンスが集積されず、食事療法の十分な評価も難しい現状を打破するために、GIP という指標が食事療法に関与するかいなかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 作成した GIP 受容体欠損マウスを高脂肪食で飼育した。高脂肪食としてエネルギー比で脂肪含量を約 45% に設定した。また、間接カロリーメータを用いた酸素消費量の測定により、摂取

した脂肪がどのように消費されるか検討した。また、過食を呈し Metabolic syndrome のモデル動物である ob/ob マウスと GIP 受容体欠損マウスを交配し、得られたダブル欠損マウスを解析することによって、Metabolic syndrome と GIP シグナルの関係を解析した。

(2) 健常人に種々の脂肪酸組成を有する食事を摂取させ、食事負荷後定時的に採血することにより、脂肪酸と GIP の関連を検討した。

C. 研究結果

(1) GIP 受容体欠損マウスを高脂肪食で飼育しても、肥満・インスリン抵抗性を来さないことを明らかにした。その機序として、GIP の存在下では脂肪が脂肪細胞に取り込まれるが、このシグナルが欠如すると、脂肪細胞に取り込まれることなく、肝臓・骨格筋で

エネルギーとして消費されることを、間接カロリーメータを用いた酸素消費量の測定により明らかにした。また、Metabolic syndrome のモデル動物である ob/ob マウスを用いた解析により、この過食によって肥満が生じるモデル動物においてもやはり GIP のシグナル欠如によって、肥満は軽減し、それに伴いインスリン抵抗性の改善、脂質代謝の異常が改善した。

(2) 健常者に種々の組成の脂肪酸を含む食事を提供した。その後、食事負荷試験を行い定時的に血中の GIP (Intact な GIP を測定、すなわち N 端が短くなり活性を失った GIP は測定されない) 濃度を測定した。その結果、動物性脂肪を高く含有する食事では GIP は速やかに上昇し、その頂値が高いことを明らかにした。これは、Metabolic syndrome を起こすような食生活をする、GIP の濃度が上昇することを示唆するものである。

#### D. 考察

消化管シグナルである GIP は、脂肪摂取によりその発現が増強するが、脂肪細胞に直接作用し、肥満蓄積に関係することを明らかにした。

GIP の血中レベルは、脂肪酸の組成でも異なることを明らかにしており、脂肪酸の組成→消化管ホルモン分泌→インスリン分泌/脂肪細胞活性化→糖・脂質代謝の経路の重要性を示すことができた。

したがって、高脂肪食が肥満を惹起していた疫学的なデータも考慮する

と、GIP レベルの測定が、食事療法の適否を示す指標となりうることが示唆された。

#### E. 結論

消化管シグナルである GIP は、脂肪摂取によりその発現が増強するが、脂肪細胞に直接作用し、肥満蓄積に関係し、Metabolic syndrome の発症に関連することを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sugawara F, Yamada Y, Watanabe R, Ban N, Miyawaki K, Kuroe A, Hamasaki A, Ikeda H, Kurose T, Usami M, Ikeda M, Seino Y. The role of the TSC-22 (-396) A/G variant in the development of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 60 (3): 191-197, 2003.
- 2) Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. *Diabetes Care* 26 (4): 1211-1215, 2003.
- 3) Fujimoto S, Matsushima A, Yoshitani K, Oya M, Shimono D, Takeda

- a T, Kurose T, Yamada Y, Seino Y. Type-1 diabetes mellitus with insufficient serum immunoreactive insulin elevation after subcutaneous NPH-insulin injection. **Diabetes Res Clin Pract** 60(1): 69-73, 2003.
- 4) Horikawa Y, Oda N, Yu L, Imamura S, Fujiwara K, Makino M, Seino Y, Itoh M, Takeda J. Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese. **J Clin Endocrinol Metab.** 88(1):244-7, 2003
- 5) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. **Metabolism** 52(2): 142-145, 2003.
- 6) Shang W, Yasuda K, Takahashi A, Hamasaki A, Takehiro M, Nabe K, Zhou H, Naito R, Fujiwara H, Shimono D, Ueno H, Ikeda H, Toyoda K, Yamada Y, Kurose T. Effect of high dietary fat on insulin secretion in genetically diabetic Goto-Kakizaki rats. **Pancreas** 25(4): 393-399, 2002.
- 7) Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y. Impaired  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. **Diabetes Res Clin Pract** 59(1): 71-77, 2002.
- 8) Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, Watanabe T, Ogura M, Yamadori N, Nin K, Kuroe A, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. **Metabolism** 51(12): 1578-1581, 2002.
- 9) Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. **Nat Med** 8(7): 738-742, 2002. (Y.Y and M.K. equally contributed to the study)
- 10) Kajikawa M, Fujimoto S, Tsuura Y, Mukai E, Takeda T, Hamamoto Y, Takehiro M, Fujita J, Yamada Y, Seino Y. Ouabain suppresses glucose-induced mitochondrial ATP production and insulin

- release by generating reactive oxygen species in pancreatic islets. **Diabetes** 51(8): 2522-2529, 2002.
- 11) Ban N, Yamada Y, Someya Y, Miyawaki K, Ihara Y, Hosokawa M, Toyokuni S, Tsuda K, Seino Y. Hepatocyte Nuclear Factor-1 $\alpha$  Recruits the Transcriptional Co-activator p300 on the GLUT2 Gene Promoter. **Diabetes** 51(5): 1409-1418, 2002.
- 12) Fujimoto S, Mukai E, Hamamoto Y, Takeda T, Takehiro M, Yamada Y, Seino Y. Prior exposure to high glucose augments depolarization-induced insulin release by mitigating the decline of ATP level in rat islets. **Endocrinology** 143(1): 213-221, 2002.
2. 学会発表  
山田 祐一郎、第 37 回糖尿病学の進歩  
平成 15 年 2 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生科学研究費(医療技術評価総合)  
分担研究報告書

Metabolic syndrome における GIP の意義

分担研究者 山田 祐一郎 京都大学医学研究科助教授

研究要旨

GIP のシグナルを遮断することによって、高脂肪食飼育による肥満・インスリン抵抗性は改善し、過食モデルにおいても肥満・インスリン抵抗性のみならず、脂質代謝異常も改善した。この機序として、脂肪が脂肪細胞内に蓄えられず、肝臓や骨格筋で消費されるためと考えられた。

A. 研究目的

最近の分子生物学・生理学の進展により、栄養素が腸管からの消化・吸収を介し、膵β細胞からのインスリン分泌をいかに効率よく促進するか解明されてきた。分担研究者は、主として動物モデルを用いて、どのような機構が食事と Metabolic syndrome を結びつけるか解明するため、検討を行った。

B. 研究方法

作成した GIP 受容体欠損マウスを高脂肪食で飼育した。高脂肪食としてエネルギー比で脂肪含量を約 45% に設定した。また、間接カロリーメータを用いた酸素消費量の測定により、摂取した脂肪がどのように消費されるか検討した。また、過食を呈し Metabolic syndrome のモデル動物である ob/ob マウスと GIP 受容体欠損マウスを交配し、得られたダブル欠損マウスを解析

することによって、Metabolic syndrome と GIP シグナルの関係を解析した。

(倫理面への配慮)

動物の実験に関しては、「京都大学動物実験に関する指針(昭和 63 年総長裁定)」に従い、動物実験に係る京都大学医学研究科内諸規則を厳守して実施した。

C. 研究結果

GIP 受容体欠損マウスを高脂肪食で飼育しても、肥満・インスリン抵抗性を来さないことを明らかにした。その機序として、GIP の存在下では脂肪が脂肪細胞に取り込まれるが、このシグナルが欠如すると、脂肪細胞に取り込まれることなく、肝臓・骨格筋でエネルギーとして消費されることを、間接カロリーメータを用いた酸素消費量の測定により明らかにした。また、

Metabolic syndrome のモデル動物である ob/ob マウスを用いた解析により、この過食によって肥満が生じるモデル動物においてもやはり GIP のシグナル欠如によって、肥満は軽減し、それに伴いインスリン抵抗性の改善、脂質代謝の異常が改善した。

#### D. 考察

消化管シグナルである GIP は、脂肪摂取によりその発現が増強するが、脂肪細胞に直接作用し、肥満蓄積に関係することを明らかにした。

GIP の血中レベルは、脂肪酸の組成でも異なることを明らかにしており、脂肪酸の組成→消化管ホルモン分泌→インスリン分泌/脂肪細胞活性化→糖・脂質代謝の経路の重要性を示すことができた。

#### E. 結論

消化管シグナルである GIP は、脂肪摂取によりその発現が増強するが、脂肪細胞に直接作用し、肥満蓄積に関係し、Metabolic syndrome の発症に関連することを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Sugawara F, Yamada Y, Watanabe R, Ban N, Miyawaki K, Kuroe A, Hamasaki A, Ikeda H, Kurose T, Usami M, Ikeda M, Seino Y. The

role of the TSC-22 (-396) A/G variant in the development of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 60 (3): 191-197, 2003.

2) Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. *Diabetes Care* 26 (4): 1211-1215, 2003.

3) Fujimoto S, Matsushima A, Yoshitani K, Oya M, Shimono D, Takeda T, Kurose T, Yamada Y, Seino Y. Type-1 diabetes mellitus with insufficient serum immunoreactive insulin elevation after subcutaneous NPH-insulin injection. *Diabetes Res Clin Pract* 60 (1): 69-73, 2003.

4) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52 (2): 142-145, 2003.

5) Shang W, Yasuda K, Takahashi A, Hamasaki A, Takehiro M, Nabe K,



- Zhou H, Naito R, Fujiwara H, Shimono D, Ueno H, Ikeda H, Toyoda K, Yamada Y, Kurose T. Effect of high dietary fat on insulin secretion in genetically diabetic Goto-Kakizaki rats. **Pancreas** 25(4): 393-399, 2002.
- 6) Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y. Impaired  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. **Diabetes Res Clin Pract** 59(1): 71-77, 2002.
- 7) Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, Watanabe T, Ogura M, Yamadori N, Nin K, Kuroe A, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. **Metabolism** 51(12): 1578-1581, 2002.
- 8) Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. **Nat Med** 8(7): 738-742, 2002. (Y.Y and M.K. equally contributed to the study)
- 9) Kajikawa M, Fujimoto S, Tsuura Y, Mukai E, Takeda T, Hamamoto Y, Takehiro M, Fujita J, Yamada Y, Seino Y. Ouabain suppresses glucose-induced mitochondrial ATP production and insulin release by generating reactive oxygen species in pancreatic islets. **Diabetes** 51(8): 2522-2529, 2002.
- 10) Ban N, Yamada Y, Someya Y, Miyawaki K, Ihara Y, Hosokawa M, Toyokuni S, Tsuda K, Seino Y. Hepatocyte Nuclear Factor-1 $\alpha$  Recruits the Transcriptional Co-activator p300 on the GLUT2 Gene Promoter. **Diabetes** 51(5): 1409-1418, 2002.
- 11) Fujimoto S, Mukai E, Hamamoto Y, Takeda T, Takehiro M, Yamada Y, Seino Y. Prior exposure to high glucose augments depolarization-induced insulin release by mitigating the decline of ATP level in rat islets. **Endocrinology** 143(1): 213-221, 2002.
2. 学会発表  
山田 祐一郎、第 37 回糖尿病学の進歩  
平成 15 年 2 月  
H. 知的財産権の出願・登録状況  
1. 特許取得  
なし  
2. 実用新案登録

なし  
3. その他

なし

厚生科学研究費(医療技術評価総合)  
分担研究報告書

耐糖能進展と合併症進展に関わる因子の解析

分担研究者 福島 光夫 京都大学医学研究科助手

研究要旨

非肥満 2 型糖尿病患者において、高血糖、脂質代謝異常とともに、慢性炎症も腎機能を規定する因子である。

A. 研究目的

糖尿病患者において、腎機能はその食事療法を決定するにあたって、非常に大きなウエイトを占める。さらに、腎機能低下に伴い、種々の糖代謝・脂質代謝障害が出現する。本研究では、糖尿病における腎機能障害を来す因子を明らかにする目的で、慢性炎症と糖尿病腎症の発症進展を検討した。

B. 研究方法

非肥満 2 型糖尿病患者 64 例を対象に、空腹時血糖・インスリン値・遊離脂肪酸値および高感度 CRP、フィブリノーゲンを測定し、炎症指標や他の臨床指標と腎障害の指標である尿中アルブミン排泄量（尿中アルブミンとクレアチニン比）との関係を検討した。

C. 研究結果

単回帰分析で尿中アルブミン排泄量と高感度 CRP には有意の相関が認められた ( $r=0.35$ ,  $p<0.0001$ )。また

尿中アルブミン排泄量はフィブリノーゲンと遊離脂肪酸にも有意の相関が認められた。多変量解析では高感度 CRP と遊離脂肪酸は尿中アルブミン排泄量を規定する独立した因子であると考えられた。

D. 考察

非肥満 2 型糖尿病患者において、高血糖、脂質代謝異常とともに、慢性炎症も腎機能を規定する因子であることを示すことができた。軽微な慢性炎症は、インスリン抵抗性から糖尿病発症にも関与する可能性があり、高感度 CRP を用いた評価が重要であると考えられた。

E. 結論

非肥満 2 型糖尿病患者において、高血糖、脂質代謝異常とともに、慢性炎症も腎機能を規定する因子である。

F. 健康危険情報

とくになし。

## G. 研究発表

### I. 論文発表

- 1) Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. *Diabetes Care* 26(4): 1211-1215, 2003.
- 2) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52(2): 142-145, 2003.
- 3) Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y. Impaired  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in Japanese

subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 59(1): 71-77, 2002.

- 4) Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, Watanabe T, Ogura M, Yamadori N, Nin K, Kuroe A, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 51(12): 1578-1581, 2002.

### 2. 学会発表

福島光夫、谷口中、長坂昌一郎、中井義勝、藤田義人、西 勇一、鈴木春彦、藤本新平、山田祐一郎、清野 裕  
第46回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成15年5月発表予定

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生科学研究費(医療技術評価総合)  
分担研究報告書

糖尿病と酸化ストレスに関する研究

分担研究者 井原 裕 彦根市立病院

研究要旨

2型糖尿病患者は、血糖コントロールが悪化するほど酸化ストレスが増強し血清 $\alpha$ トコフェロール濃度が低下すると考えられ、2型糖尿病患者への $\alpha$ トコフェロール補充療法の可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病の発症・進展に酸化ストレスの関与が指摘されている。本研究では、血中抗酸化物質である $\alpha$ トコフェロール、レチノール、 $\beta$ カロテン、尿酸および酸化ストレスの指標 4-hydroxy-2-nonenal 修飾蛋白を測定し、糖尿病のコントロールとの相関を検討した。

B. 研究方法

2型糖尿病患者59例を対象に、糖尿病のコントロールの指標として、HbA1cを、さらにアルブミン・尿酸を測定した。血清 $\alpha$ トコフェロール、レチノール、 $\beta$ カロテンはHPLC法で、4-hydroxy-2-nonenal 修飾蛋白は抗4-hydroxy-2-nonenal 修飾蛋白固定化プレートを用いたELISA法で測定した。

C. 研究結果

HbA1cは、 $\alpha$ トコフェロール、尿酸と負の相関を認めた。また、4-hydroxy-2-nonenal 修飾蛋白とは正の相関

を認めた。4-hydroxy-2-nonenal 修飾蛋白は $\alpha$ トコフェロールとは負の相関を認め、尿酸とは相関を認めず、レチノール、 $\beta$ カロテンは他の2者とは相関を認めなかった。

D. 考察

2型糖尿病患者は、血糖コントロールが悪化するほど酸化ストレスが増強し血清 $\alpha$ トコフェロール濃度が低下すると考えられた。食事療法によって種々のビタミン類の摂取量が必要量以下になることがしばしば認められる。したがって、血中の $\alpha$ トコフェロールを測定することによって、必要なら2型糖尿病患者への $\alpha$ トコフェロール補充療法を行うことの重要性が示唆された。

E. 結論

2型糖尿病患者は、血糖コントロールが悪化するほど酸化ストレスが増強し血清 $\alpha$ トコフェロール濃度が低下する。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

とくになし

2. 学会発表

井原 裕ら 第46回日本糖尿病学会  
年次学術集会 平成15年5月発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費(医療技術評価総合)  
分担研究報告書

糖尿病における食後高血糖、高脂血症の改善

分担研究者 森 豊 国立宇都宮東病院

研究要旨

2型糖尿病における食後高血糖の改善には肥満の是正が重要であり、食後高血糖の改善は、高脂血症の改善にもつながる。

A. 研究目的

近年、疫学的調査より、食後高血糖は、糖尿病における心血管系疾患のリスクときわめて密接な関係にあることが判明してきた。また、高脂血症による糖代謝の悪化が脂肪毒性として認識されつつある。したがって、食後高血糖の是正さらに高脂血症の改善をめざした糖尿病食事療法を検討し、エビデンスを集積していくことが重要である。糖尿病における食後高血糖、高脂血症の是正にむけて検討をおこなった。

B. 研究方法

- (1) 肥満をともなう2型糖尿病モデル動物であるOLETFラットを用い、ボグリボースを投与し肥満を是正したOLETFラットと比較し、OGTTを実施し、食後高血糖と密接に関連する門脈血における早期インスリン分泌を検討した。
- (2) OLETFラットにおいてナテグリニドを投与し早期インスリン分泌を是

正し経口脂肪負荷をおこない中性脂肪を検討した。

C. 研究結果

- (1) 肥満の是正によりOLETFラットで観察された早期インスリン分泌(糖負荷後15分値、30分値)の加齢による低下が防止できた。
- (2) 早期インスリン分泌の是正により、負荷後高脂血症が是正できた。

D. 考察

肥満の是正により早期インスリン分泌が改善したことは、末梢のインスリン抵抗性が早期インスリン分泌と密接に関連していることを示している。今後、インスリン抵抗性の重要な要因であるアディポサイトカインなどの液性因子と早期インスリン分泌の関係、食事療法によるそれらの変化を明らかにしていく必要がある。また食後高脂血症の改善と早期インスリン分泌の密接な連関が示され、早期インスリン分泌の是正は、高脂血症の是正を介して心血管系疾患のリスクにつな

がる可能性も示唆された。

#### E. 結論

2型糖尿病における食後高血糖の改善には肥満の是正が重要であり、食後高血糖の改善は、高脂血症の改善にもつながることを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

森豊、北原吉朗、三浦恭子、三根智幸、  
田嶋尚子

第46回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成15年5月

疋田美穂、森豊、松浦憲一、北原吉朗、  
三浦恭子、田嶋尚子

第46回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成15年5月

松浦憲一、森豊、北原吉朗、三浦恭子、  
田嶋尚子

第46回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成15年5月

畑章一、森豊、北原吉朗、三浦恭子、  
三根智幸、田嶋尚子

第46回日本糖尿病学会年次学術集会  
平成15年5月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugawara F, Yamada Y, Watanabe R, Ban N, Miyawaki K, Kuroe A, Hamasaki A, Ikeda H, Kurose T, Usami M, Ikeda M, Seino Y.	The role of the TSC-22 (-396) A/G variant in the development of diabetic nephropathy.	Diabetes Res Clin Pract	60(3)	191-197	2003
Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Kuroe A, Yasuda K, Kurose T, Seino Y, Yamada Y.	Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia.	Diabetes Care	26(4)	1211-1215	2003
Fujimoto S, Matsushima A, Yoshitani K, Oya M, Shimono D, Takeda T, Kurose T, Yamada Y, Seino Y.	Type-1 diabetes mellitus with insufficient serum immunoreactive insulin elevation after subcutaneous NPH-insulin injection.	Diabetes Res Clin Pract	60(1)	69-73	2003
Horikawa Y, Oda N, Yu L, Imamura S, Fujiwara K, Makino M, Seino Y, Itoh M, Takeda J.	Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese.	J Clin Endocrinol Metab	88(1)	244-7	2003
Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y.	Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients.	Metabolism	52(2)	142-145	2003
Shang W, Yasuda K, Takahashi A, Hamasaki A, Takehiro M, Nabe K, Zhou H, Naito R, Fujiwara H, Sh	Effect of high dietary fat on insulin secretion in genetically diabetic Gotto-Kakizaki rats	Pancreas	25(4)	393-399	2002

Imono D, Ueno H, Ikeda H, Toyoda K, Yamada Y, Kurose T.					
Kuroe A, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yasuda K, Yamada Y, Seino Y	Impaired $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance.	<b>Diabetes Res Clin Pract</b>	59(1)	71-77	2002
Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, Watanabe T, Ogura M, Yamadori N, Nin K, Kuroe A, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y	C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients	<b>Metabolism</b>	51(12)	1578-1581	2002
Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Maki no M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y.	Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity	<b>Nat Med</b>	8(7)	738-742	2002
Kajikawa M, Fujimoto S, Tsuura Y, Mukai E, Takeda T, Hamamoto Y, Takehiro M, Fujita J, Yamada Y, Seino Y.	Ouabain suppresses glucose-induced mitochondrial ATP production and insulin release by generating reactive oxygen species in pancreatic islets	<b>Diabetes</b>	51(8)	2522-2529	2002
Ban N, Yamada Y, Someya Y, Miyawaki K, Ihara Y, Hosokawa M, Toyokuni S, Tsuda K, Seino Y.	Hepatocyte Nuclear Factor-1 Recruits the Transcriptional Co-activator p300 on the GLUT2 Gene Promoter	<b>Diabetes</b>	51(5)	1409-1418	2002
Fujimoto S, Mukai E, Hamamoto Y, Takeda T, Takehiro M, Yamada Y, Seino Y. ; 2002	Prior exposure to high glucose augments depolarization-induced insulin release by mitigating the decline of ATP level in rat islets.	<b>Endocrinology</b>	143(1)	213-221	2002

20021292

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
P.15-P.16の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。