

200300466A

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

軽症糖尿病の薬物療法及び
非薬物治療に関する介入研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本 安彦

平成 16 年 (2004) 3 月

目次

I.	総括研究報告書	
	軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究	2
	岩本安彦、他	
II.	分担研究報告	
1.	経口血糖降下薬による血糖コントロールの実態	8
	岩本安彦、他	
2.	2型糖尿病発症と味覚受容体遺伝子多型	12
	岡 芳知、他	
3.	軽症糖尿病患者における骨格筋細胞、肝細胞内脂肪量の生理学的意義の解明、 とくにインスリン感受性との関連性の検討	14
	河盛隆造	
4.	ナテグリニドの肝糖取り込み促進作用	15
	菊池方利、他	
5.	肥満男性における酸化ストレスとインスリン抵抗性について	18
	住田安弘	
6.	HOMA指数によるピオグリタゾンとメトホルミンの有効性予測	20
	長坂昌一郎	
7.	軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究	23
	野田光彦、他	
8.	糖尿病発症のinitial stageの病態解析	23
	橋爪潔志、他	
9.	糖負荷後インスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果の減量に伴う変化 —連日ブドウ糖負荷試験による検討—	25
	森 豊	
10.	ピオグリタゾン長期投与後の副作用について	28
	山田 和範、他	

軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究

主任研究者：岩本 安彦 東京女子医科大学 糖尿病センター 所長

研究要旨：未治療で合併症のない「軽症糖尿病」患者を対象に食後過血糖の改善を目指して、非薬物療法（食事療法継続）群、 α グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）投与群、速効型インスリン分泌促進薬（ナテグリニド）投与群にランダム化し、6か月間治療した。HbA1c、血糖の改善度はナテグリニド投与群、ボグリボース投与群、食事療法継続群の順であった。インスリン分泌の改善度には3群間で有意差が認められなかった。薬物投与6ヶ月までの時点では、ナテグリニドあるいはボグリボースの治療を行うことは、食事療法に比べてより良い血糖コントロールを維持できるので、臨床上有用である可能性が高い。

分担研究者：

岡 芳知（東北大学大学院医学系研究科
分子代謝病態学分野教授）
河盛隆造（順天堂大学内科学代謝内分
泌学教授）
菊池万利（朝日生命成人病研究所所長）
住田安弘（三重大学医学部第三内科講師）
長坂昌一郎（自治医科大学内分泌代謝科講
師）
野田光彦（国家公務員共済組合連合会虎
の門病院内分泌代謝科部長）
橋爪潔志（信州大学医学部老年医学教授）
森 豊（国立療養所東宇都宮病院内科
医長）
山田和範（国立京都病院内科医長）

ることが合併症の発症・進展阻止に役立つことは多くのエビデンスによって証明されているからである。近年、新しい経口糖尿病薬が次々に開発され、患者の病態に応じたきめ細かい薬物治療が可能な時代を迎えている。

本研究では、軽症糖尿病患者を対象に、まず第一に食後過血糖を示す患者がよい適応と考えられる α グルコシダーゼ阻害薬または速効型インスリン分泌促進による薬物療法及び非薬物療法を用いた介入を行い、糖尿病のコントロール指標（空腹時血糖値、ブドウ糖負荷試験、HbA1c）の改善、体重の推移、インスリン分泌能（ \cdot 細胞機能）、インスリン抵抗性（インスリン抵抗性指数）の改善を比較し、さらに長期的な試験においては、細小血管症の発症、動脈硬化性合併症の発症を比較する。次に第二のプロトコールにおいては、肥満2型糖尿病患者を対象に、近年欧米において再評価が著しいビッグアナイド薬またはインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン薬）による薬物療法及び非薬物療法を用いた介入を行い、血糖コントロールの指標の改善、体重・体脂肪比率の推移、インスリン抵抗性の改善を比較するとともに、血管障害の発症抑制効果や特異的な副作用の発生頻度についても比較する。

A. 研究目的

糖尿病の自然経過では、病型にかかわらず正常域、境界域、糖尿病域へと悪化・進展する。高血糖が持続すると、いわゆる糖毒性により、2型糖尿病の病態の特徴である β 細胞機能（インスリン分泌）不全、インスリン抵抗性はともに助長され、さらに高血糖をきたす悪循環に陥る。従って、糖尿病の大多数を占める2型糖尿病の治療を考える場合、より軽症な段階で積極的な介入をはかり、代謝異常の進行・増悪を阻止することが重要である。良好な血糖コントロールを達成し、長期間にわたって維持す

B. 研究方法

軽症糖尿病患者を対象とした薬物または非薬物治療による介入試験を多施設共同臨床試験として実施する。

食後過血糖改善をめざした薬物治療と非薬物治療の比較（プロトコール1）

1) 短期間の治療効果：新たに診断された未治療の2型糖尿病患者のうち、一定期間（4週間程度）食事療法を行っても血糖コントロールが不十分で、食後過血糖改善を目指す経口糖尿病薬の適応と判定される、合併症（細小血管症、動脈硬化症）のない症例を対象とする。症例選択はHbA1c6.5～7.5%、空腹時血糖（FPG）160mg/dl未満、食後血糖（PPG）250mg/dl未満を目安とする。対象症例を薬物療法群としてαグルコシダーゼ阻害薬（アカルボース・ボグリボース）または速効型インスリン分泌促進薬（ナテグリニド）投与群（各150例）、また非薬物療法群として食事療法と運動療法を継続する対照群（150例）にランダムに分け、6か月間外来治療を行う。薬物投与量は通常用量とする。治療期間中は月1回来院させ、体重、血圧、FPG、HbA1cを測定する。治療前（開始時）及び治療6か月後に75g OGTTを施行し、負荷前、後30、60、120分の計4点で静脈血を採血し、血糖値、血清インスリン（IRI）値を測定する。血清脂質（TC、TG、HDL-C、LDL-C）も測定する。FPG、IRIよりインスリン抵抗性指数（HOMA-R）と膵β細胞機能（HOMA-β）を算出する。血糖コントロール、耐糖能、インスリン抵抗性、インスリン分泌を主要評価項目に、さらに血清脂質、体重、低血糖の頻度についても各群間の比較を行う。

2) 長期投与試験：6か月間の治療によって一定の効果が得られ、各群の治療が継続できる症例については、2年間に亘って治療を行い、血糖コントロール、HOMA-R、HOMA-β、脂質、体重などの推移を6か月毎に評価するとともに、眼底検査、尿中アルブミン排泄量（アルブミン・クレアチニン比）、心電図検査などにより合併症の有無（発症・進展）を観察し、各群で比較する。

インスリン抵抗性改善を目指す薬物治療と非薬物治療の比較（プロトコール2）

1) 短期間の治療効果：一定期間食事療法を行っても血糖コントロールが不十分

（HbA1c6.5～8.0%、FPG150～200mg/dlを目安とする）な過体重または肥満2型糖尿病患者を対象とする。薬物療法群としてビッグアナイド薬（メトホルミン、プロホルミン）またはチアゾリジン薬（ピオグリタゾン）投与群または非薬物療法群として食事療法と運動療法を継続する対照群に各主治医の判断で分ける。各群150例を目標とし、6か月間外来治療を行う。薬物投与量は通常用量とする。治療期間中は月1回来院させ、体重、血圧、FPG、HbA1c、肝機能を測定する。治療前（開始時）及び治療6か月後に75g OGTT（または一定の食事負荷試験）を施行し、負荷前、後30、60、120分の計4点で静脈血を採血し、血糖値、IRI値、空腹時血清脂質（TC、TG、HDL-C、LDL-C）を測定する。治療前及び6か月後に、ウエスト・ヒップ比、体脂肪比率、心電図、胸部X線、血清BNP、乳酸を測定する。治療前の年齢、BMI、FPG、HbA1cなどの主要項目に差が出ないように、各群100例ずつをコンピューターで無作為に抽出し、血糖コントロール、耐糖能、インスリン反応、HOMA-R、HOMA-βを主要評価項目に、血清脂質、低血糖頻度などについて群間比較を行う。

2) 長期投与試験：6か月間の治療によって一定の効果が得られ、各群の治療が継続できる症例については引き続き2年間に亘って治療を行い、血糖コントロール（HbA1c、FPG）、HOMA-R、HOMA-β、脂質、体重、体脂肪比率などを6か月毎に評価するとともに、眼底検査、尿中アルブミン排泄量（アルブミン・クレアチニン比）、心電図などにより合併症の発症・進展を観察し、各群間で比較する。血清BNP、尿酸、肝機能などの推移も比較する。

C. 研究成果

1) プロトコール1

平成15年3月31日までに134名の登録が行われた。試験開始時の年齢、HbA1c、BMIに

は有意差を認めなかった(表1)。試験開始6ヶ月後の時点での脱落者は22名であり、各群間に有意差は認めなかった。

各群のHbA1c (%)の推移は、食事療法継続群(6.86±0.41→7.06±0.66)、ナテグリニド投与群(7.02±0.53→6.58±0.61)ボグリボース投与群(6.90±0.57→6.72±0.50)であり、ナテグリニド群で有意に改善した(P<0.001)。また、6ヵ月後のHbA1c (%)は食事療法継続群に比べて、ナテグリニド投与群・ボグリボース投与群ともに有意に低かった。各群とも体重の変化は認められなかった(表2)。

試験開始時と6ヵ月後の75g糖負荷試験を比較したところ、ナテグリニド群で60分後の血糖値のみが有意に低くなっていたが、その他各群とも、血糖値、インスリン値に変化は認められなかった(図1)。

インスリン抵抗性の指標(HOMA-R)については、各群とも治療開始時と6ヵ月後で変化がなかった(表3)。

インスリン分泌の指標については、ナテグリニド群でHOMA-βが改善傾向を認めたが(p=0.054)、各群とも各群とも治療開始時と6ヵ月後で変化がなかった(表4)。

2) プロトコール2

平成15年3月31日の時点で35名の登録が行われた。試験開始時の年齢、HbA1cには有意差を認めなかったが、BMI(kg/m²)はピオグリタゾン投与群30.4、メトホルミン投与群27.9とピオグリタゾン投与群の方が大きかった(p=0.02)。これは、プロトコール2では薬物のランダム化を行わなかったことによる。

D. 考察

プロトコール1において、HbA1c、血糖の改善度はナテグリニド投与群、ボグリボース投与群、食事療法継続群の順であった。インスリン分泌の改善度には3群間で有意差が認められなかった。薬物投与6ヶ月までの時点では、ナテグリニドあるいはボグリボースの治療を行うことは、食事療法に比べてより良い血糖コントロールを維持できるので、臨床上有用である可能性が高い。

プロトコール2においては、試験開始6ヶ月後に達していない症例があるため、薬物間の比較はまだ行っていない。

なお、プロトコール1、2とも長期投与試験を継続中であり、24ヶ月が終了した時点で、総合研究報告書の中で、解析結果を記載する。

E. 結論

症例の登録を開始し、6ヵ月後まで終了した症例についての解析結果をまとめた。軽症糖尿病の時期における薬物投与は血糖コントロールを改善させるので、長期予後の改善に繋がる可能性が大いに期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1、患者背景

	食事療法 継続群	ナテグリニド 投与群	ボグリボース 投与群
N (M/F)	45 (25/19)	44 (26/18)	45 (26/19)
年齢	58.3 ± 8.5	58.6 ± 7.0	59.8 ± 8.0
HbA _{1c} (%)	6.90 ± 0.36	6.92 ± 0.34	6.91 ± 0.33
BMI(kg/m ²)	23.1 ± 2.8	23.2 ± 2.6	22.9 ± 2.9

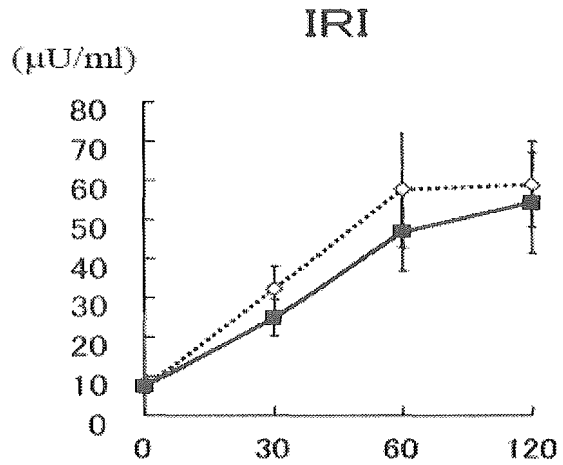
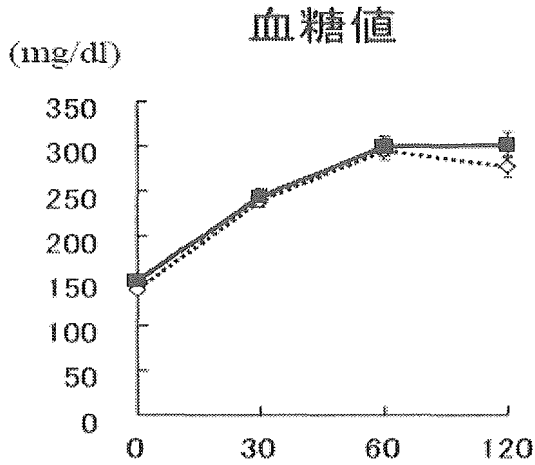
(Mean ± SD) 3群間に有意差なし

表2、治療前後のHbA_{1c}、体重の変化

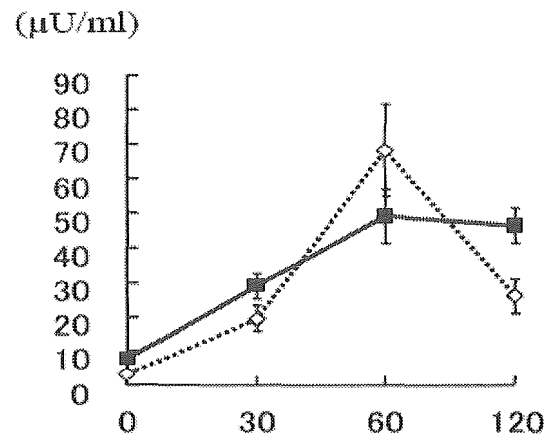
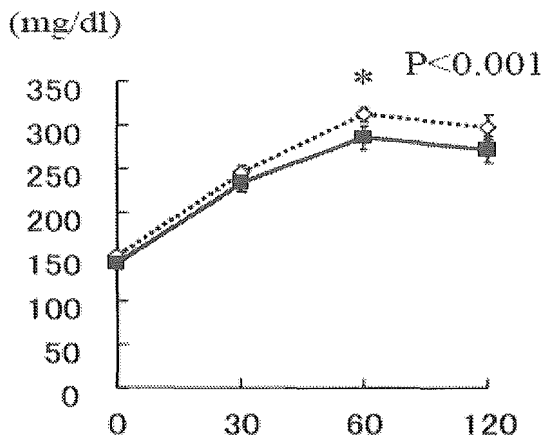
		開始時	6か月後
食事療法継続群	HbA _{1c} (%)	6.86 ± 0.41	7.06 ± 0.66
	体重 (kg)	59.7 ± 8.1	60.6 ± 8.4
ナテグリニド投与群	HbA _{1c} (%)	7.02 ± 0.53	6.58 ± 0.61
	体重 (kg)	57.6 ± 7.9	57.9 ± 7.8
ボグリボース投与群	HbA _{1c} (%)	6.90 ± 0.57	6.72 ± 0.50
	体重 (kg)	59.7 ± 11.7	59.3 ± 11.3

(Mean ± SE) * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001

A.



B.



C.

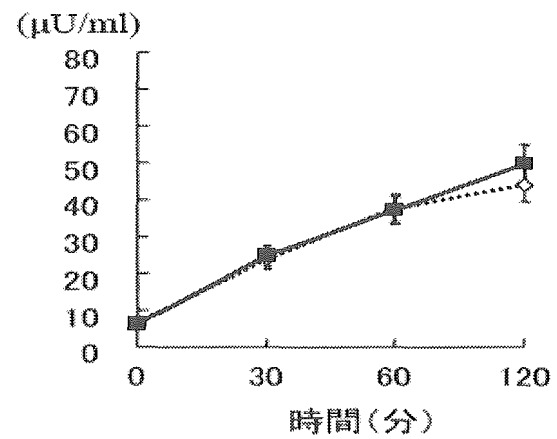
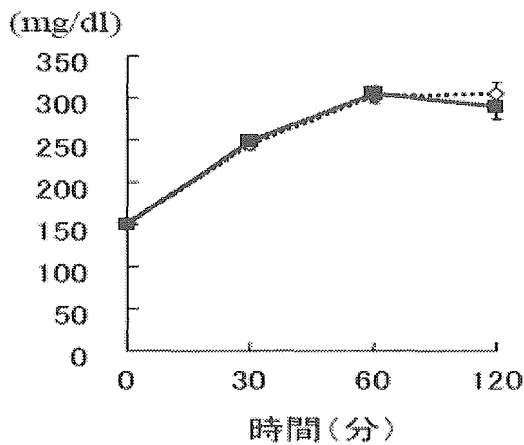


図1、治療前後の75g糖負荷試験の比較

A. 食事療法継続群、B. ナテグリニド投与群、C. ボグリボース投与群

点線：開始前、実線：開始6ヵ月後

表3、治療前後のインスリン抵抗性指標（HOMA-R）の変化

	開始時	6か月後
食事療法継続群	2.41 ± 0.35	2.70 ± 0.59
ナテグリニド投与群	2.34 ± 0.24	2.62 ± 0.30
ボグリボース投与群	2.53 ± 0.37	2.42 ± 0.25

(Mean ± SE) 3群間に有意差なし

表4、治療前後のインスリン分泌指標の変化

		開始時	6か月後
食事療法継続群	HOMA-β	36.3 ± 6.7	35.1 ± 10.1
	II	0.26 ± 0.05	0.20 ± 0.04
ナテグリニド投与群	HOMA-β	28.6 ± 3.2	45.7 ± 9.6
	II	0.20 ± 0.04	0.24 ± 0.03
ボグリボース投与群	HOMA-β	27.0 ± 3.4	27.5 ± 2.7
	II	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.03

(Mean ± SE) 3群間に有意差なし

経口血糖降下薬による血糖コントロールの実態

主任研究者：岩本安彦 東京女子医科大学糖尿病センター所長
研究協力者：佐倉 宏、菅野宙子 東京女子医科大学糖尿病センター

研究要旨：東京女子医科大学糖尿病センターにおいて、第一選択薬に用いられた経口血糖降下薬の種類と投与された患者の病態の関係、および経口血糖降下薬の血糖コントロールの推移について、データベースを用いて解析した。スルホニル尿素薬は第一選択薬として使用されている比率が高かったが、初診30日以内に投与されている比率が高かった。経口血糖降下薬の作用機序から考えて、第一選択薬と患者の病態の関係は妥当なものと考えられた。どの薬物を用いても血糖コントロールは改善するものの、HbA1c 6.5%未満に達成する比率は高くなく、経口血糖降下薬による治療が困難である実態が確認できた。

A. 研究目的

近年、多様な経口血糖降下薬が臨床の場に登場し、糖尿病治療の幅が広がった。しかし、経口血糖降下薬のEBMはまだ乏しいので、患者の臨床像と薬物の作用機序・副作用を考慮に入れて、経口血糖降下薬を投与しているのが実情である。本研究においては、東京女子医科大学糖尿病センターにおいて、第一選択薬に用いられた経口血糖降下薬の種類と投与された患者の病態の関係、および経口血糖降下薬の血糖コントロールの推移について、データベースを用いて解析した。

B. 研究方法

東京女子医科大学糖尿病センターに構築したデータベースから、患者基本情報、処方情報、HbA1cを抽出し、データベース言語SQL (Structured Query Language) を用いて必要な情報を抽出し、通常の統計学的手法を用いて解析した。1999年1月以降に経口血糖降下薬を開始し、180日以上通院している患者を対象とした。食事・運動療法を少なくとも30日継続後に、経口血糖降下薬開始した患者をintention-treat群、その中で180日以上第一選択薬単独治療を継続した患者をactual therapy群と定義した。

C. 研究結果

データベースから得られた経口血糖降下薬の処方実態を表1に示す。スルホニル尿素薬は第一選択薬として使用されている比率が高かったが、他の経口血糖降下薬は、変更あるいは第一選択薬との併用で用いられる比率が高かった。スルホニル尿素薬は他の経口血糖降下薬に比べて、初診30日以内に投与されている比率が高かった。180日以上第一選択薬の単独治療が維持できた比率は、速効型インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、チアゾリジン薬、ビッグアナイド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬の順に高かった。

第一選択薬開始時のHbA1cとBMIの分布を図1に示す。スルホニル尿素薬はHbA1cが高い症例を中心に投与されていた。速効型インスリン分泌促進薬はHbA1cが比較的低く、肥満のない症例を中心に投与されていた。ビッグアナイド薬とチアゾリジン薬は肥満した症例を中心に投与されていた。

経口血糖降下薬投薬前後の血糖コントロール状況を図2に示す。どの経口血糖降下薬を用いても、血糖コントロールは有意に改善するが、薬物開始6ヶ月後にHbA1c 6.5%未満の血糖コントロールに達成する比率は20-50%に過ぎなかった。

D. 考察

経口血糖降下薬の作用機序から考えて、第一選択薬と患者の病態の関係は妥当なものと考えられた。スルホニル尿素薬は血糖改善作用が大きいいためか、血糖コントロールが悪く、初診後比較的早期から開始される傾向があった。どの薬物を用いても血糖コントロールは改善するものの、HbA1c 6.5%未満に達成する比率は高くなく、経口血糖降下薬による治療が困難である実態が確認できた。

E. 結論

データベースを用いて解析することにより、東京女子医科大学における経口血糖降下薬の投与実態と薬物効果を明らかにすることができた。データベースを用いて多数の患者の治療状況を解析することにより、一定水準のエビデンスを得ることが十分可能と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 佐倉宏, 菅野宙子, 丸山聡子, 岩本安彦. 糖尿病患者情報のデータベース化と将来への可能性. 糖尿病教育資源共有機構編 糖尿病ケア I T革命 (医歯薬出版) : 70-73, 2002.
2. 菅野宙子, 佐倉宏, 丸山聡子, 岩本安彦. 糖尿病患者情報のデータベース作成と経口血糖効果約についての解析. 糖尿病教育資源共有機構編 糖尿病ケア I T革命 (医歯薬出版) 74-79, 2002.
3. 佐倉宏, 岩本安彦. 糖尿病治療情報の共有化 (医師-コメディカル-患者-国民). Diabetes Frontier 12: 728-731, 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1、経口血糖降下薬の処方実態

	処方者数	第一選択 (%)	初診30日後以降に開始 (%)	180日以上単独投与 (%)
グリベンクラミド	1,419	686 (48)	324 (47)	189 (58)
グリクラジド	899	533 (59)	386 (72)	312 (81)
グリメピリド	928	329 (35)	202 (61)	160 (79)
ナテグリニド	213	81 (38)	70 (86)	61 (87)
アカルボース	344	61 (18)	42 (69)	17 (40)
ボグリボース	1,436	258 (18)	197 (76)	109 (55)
メトホルミン	1,146	135 (12)	109 (81)	64 (59)
ピオグリタゾン	368	35 (10)	29 (83)	18 (62)
合計	6,753	2,118 (31)	1,359 (64)	930 (68)

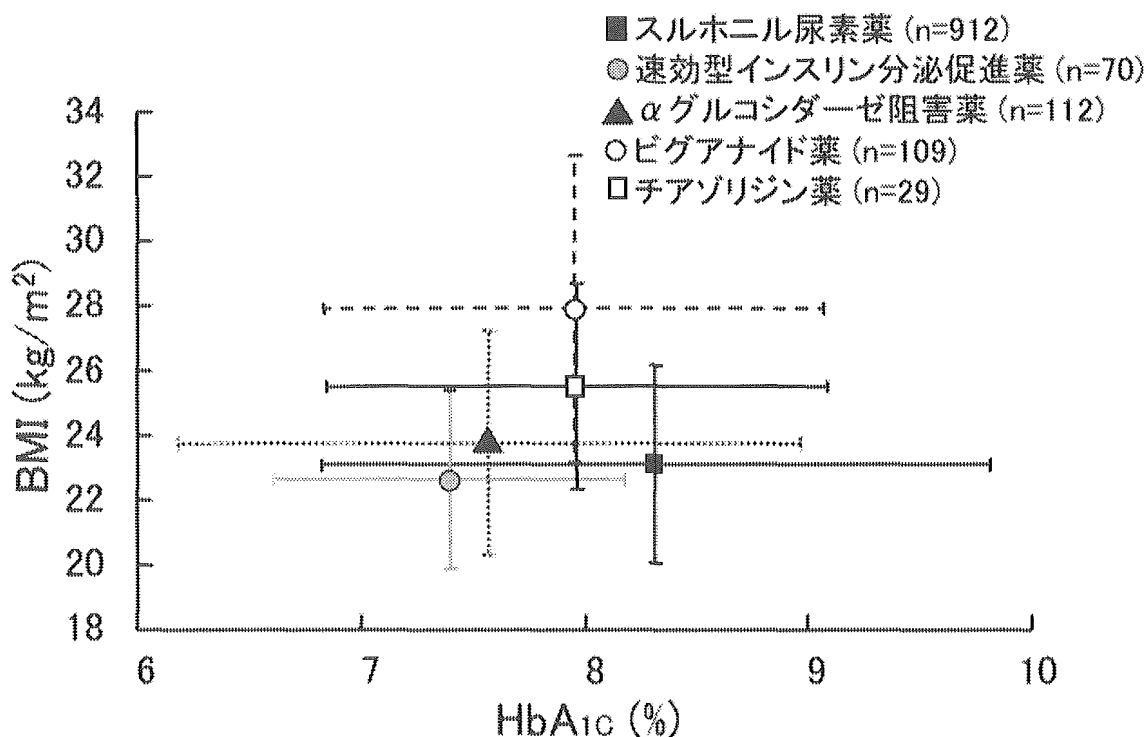


図1、第一選択薬開始時のHbA1cとBMIの分布

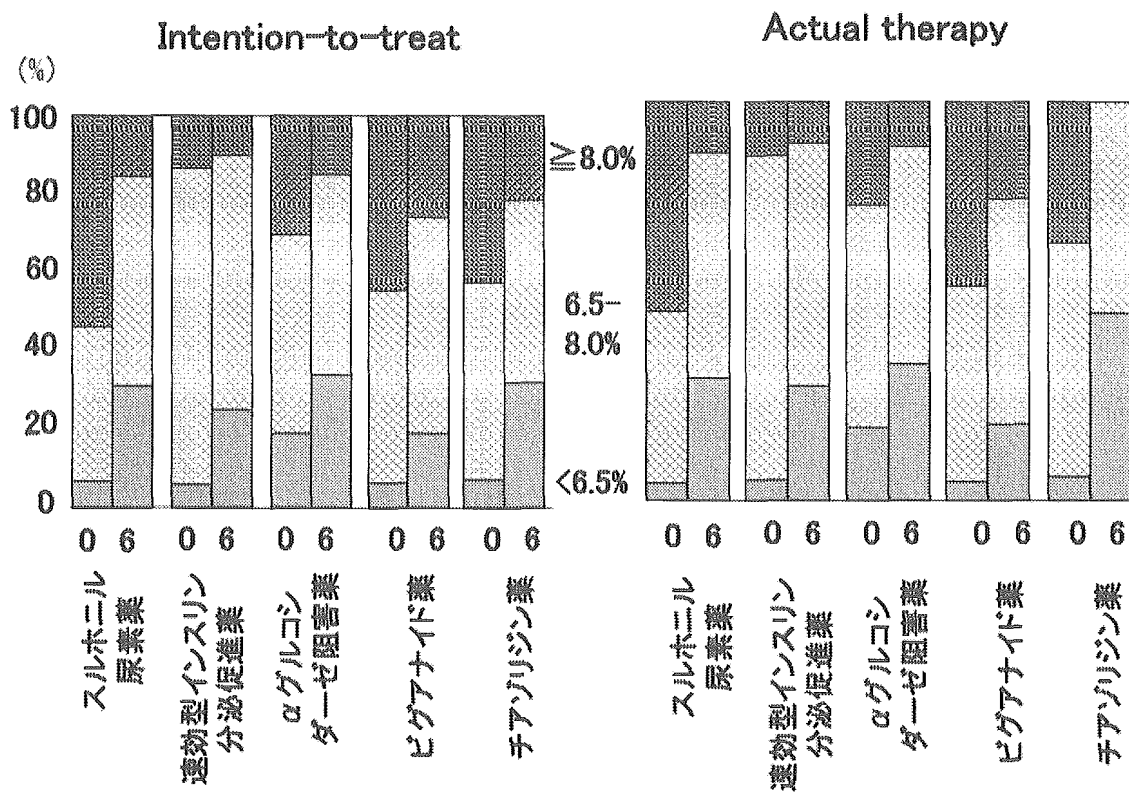


図2、経口血糖降下薬投薬前後の血糖コントロール状況

2 型糖尿病発症と味覚受容体遺伝子多型

分担研究者：岡芳知 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 教授
研究協力者：鈴木進 東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 助教授

研究要旨: 2 型糖尿病発症における甘味受容体 TAS1R2 遺伝子多型の関与について検討した。950C 多型はインスリン初期分泌低下、過剰遅延反応の表現型を示した。TAS1R2 遺伝子多型と 2 型糖尿病発症の関連性が示唆された。

A. 研究目的

2 型糖尿病では遺伝的な甘味感受性の低下が報告され、また、正常者においても甘味感受性は遺伝的に規定されていると報告されている。したがって、甘味感受性の遺伝的な差違が 2 型糖尿病の発症に関与する可能性が考えられる。甘味受容体は TAS1R2 と TAS1R3 のヘテロダイマーで構成され、少なくとも TAS1R3 は膵β細胞に高発現している。したがって、味覚受容体がインスリン分泌に関与する可能性も考えられる。また、TAS1R2 や TAS1R3 は日本人 2 型糖尿病の候補遺伝子座の一つ、1p36-p32 に存在する。そこで、2 型糖尿病発症における TAS1R2 遺伝子多型の関与について検討した。

B. 研究方法

2 型糖尿病患者 388 例、スーパーノーマル者（60 歳以上で糖尿病未発症、糖尿病家族歴なし）176 例、耐糖能正常者（NGT）240 例。TAS1R2 遺伝子領域を直接シーケンス法で変異を検索した。遺伝子多型の解析には、PCR-RFLP 法、Taqman 法を用いた。

C. 研究結果

翻訳領域内に TAS1R2 遺伝子多型を 13 個同定した。内、8 個はアミノ酸置換を伴った。317 番アミノ酸 Arg または Gly が Ala

に変異する 950C 多型のアレル頻度は、2 型糖尿病患者でスーパーノーマル者、NGT に比べて有意に高かった。次に、NGT 症例で検討すると、950C アレルを有する NGT 症例は 950C アレルを有しない NGT 症例に比べて、insulinogenic index が低く、かつ、oGTT60、90、120 分の IRI と Σ IRI が有意に高かった。oGTT 0 分と 120 分の血糖値とインスリン濃度で規定されるインスリン感受性指数、ISI composite は、950C 症例で有意に低値であった。すなわち、950C 多型はインスリン初期分泌低下、過剰遅延反応の表現型を示した。

D. 考察

糖負荷時の初期インスリン分泌応答に、味覚細胞が糖を関知して、中枢からインスリン分泌を刺激する Cephalic phase が知られている。Cephalic phase を阻害すると oGTT 時のインスリン分泌応答が初期分泌低下、過剰遅延反応型へ変化することから、950C (317Ala) 多型では Cephalic phase が低下して、インスリン初期分泌低下、過剰遅延反応の表現型を示す可能性が想定される。

E. 結論

TAS1R2 遺伝子多型と 2 型糖尿病発症の関連性が示唆される。

2004年日本糖尿病学会にて発表予定

F. 健康危険情報

無し

知的財産権の出願・登録状況

特になし

G. 研究発表

軽症糖尿病患者における骨格筋細胞、肝細胞内脂肪量の生理学的意義の解明、
とくにインスリン感受性との関連性の検討

分担研究者：河盛隆造 順天堂大学内科学・代謝内分泌学

研究要旨：筆者らはグルコースクランプ検査に経口ブドウ糖負荷、ホルター心電図、非侵襲的血行動態モニタリングなどを併用して、臓器別のインスリン感受性測定法を確立している。また、¹H-MRS (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy) を用いて骨格筋細胞と肝細胞における細胞内脂肪の定量評価法を開発した。これまで筋や肝におけるインスリン感受性を規定する因子として、脂肪細胞由来の遊離脂肪酸 (FFA) やTNF- α などの液性因子が重要と考えられてきた。しかし2週間の教育入院では有意な体脂肪量や血中FFA濃度の減少を認めないにもかかわらず、インスリン抵抗性は明らかに改善する。これは短期間の食事・運動の介入が脂肪細胞由来の液性因子以外の機序を介して、インスリン感受性を改善させると推測される。今回、我々は¹H-MRSとクランプ検査を用いて2週間の教育入院した軽症2型糖尿病患者を対象に検討を行った。その結果、運動療法による骨格筋細胞の細胞内脂肪量減少と筋肉における糖取り込み能 (GIR) 改善、食事カロリーと脂肪摂取の制限による肝細胞の細胞内脂肪量減少と肝の糖取り込み (HGU) 改善を認めた (2003年国際糖尿病会議で発表、論文投稿中)。従って、骨格筋細胞、肝細胞の細胞内脂肪量がインスリン感受性を規定する因子である可能性が示唆され、今後さらに細胞内への脂肪蓄積機序、および細胞内脂肪とインスリン作用との関連性について検討を進めたい。

F. 研究発表

1. Takagi M, Tanaka Y, Kawamori R, et al.
Responsiveness of insulin-induced cardiac sympathetic nerve activation associates with blood pressure regulation in diabetics. Am J Physiol 284: E1022-1026, 2003
2. Nakajima K, Tanaka Y, Kawamori R, et al.
RANTES promoter genotype is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 26: 892-898, 2003
3. Nomiya T, Tanaka Y, Kawamori R, et al.
The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. J Hum Genet 48: 138-141, 2003

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

ナテグリニドの肝糖取り込み促進作用

分担研究者：菊池方利 朝日生命成人病研究所 所長

研究協力者：荻原典和、春日広一、川村弥、熊倉淳

研究要旨：「目的」ナテグリニドは2型糖尿病の初期インスリン分泌低下を補正し、食後血糖を下降するとされるが、その血糖降下の機序は不明である。最近、2型糖尿病患者では肝糖取り込みが低下していることが確認された。したがって、ナテグリニドが肝糖取り込みを促進し、血糖を降下させる可能性も考えられる。一方、肝は門脈経由のグルコースを積極的に取り込むが、再還流グルコースをほとんど取り込まないことが知られている（門脈シグナル）。それゆえ、門脈または末梢ルートからのグルコース供給に対するナテグリニドの肝糖取り込み作用を意識犬で比較検討した。「方法」イヌにカテーテル法を施行し、ナテグリニド胃管注入と同時に経門脈または経静脈グルコース持続注入を2時間行った。「結果」投与ルートにかかわらず、ナテグリニドは対照に比して、平均動脈血糖値を～20%減少し、初期インスリン分泌を倍増し、グルカゴン分泌抑制を軽減した。ナテグリニド添加時のネットの肝糖取り込みの絶対量は両ルートの注入とも非添加時と同等であった（門脈注入時 9.3 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.1 mg/kg/min、末梢注入時 1.5 ± 1.1 vs 1.7 ± 0.6 mg/kg/min, $n=5$, NS)。しかし、肝糖到達量は両ルートとも血糖降下の結果対照より30%低下した。したがって、ナテグリニドはグルコースの肝到達量あたりの肝糖取り込み量（肝糖抽出率）を門脈注入時21%、末梢注入時18%とほぼ同程度に増加させた。「結語」以上の成績から、ナテグリニドは門脈シグナル（供給ルート）に関係なく、肝糖取り込みを付加的に促進すると思われた。

A. 研究目的

ナテグリニドは初期インスリン分泌を促進し、食後血糖上昇を抑制するので、肝糖処理に関係する可能性がある。インスリンは肝糖産生を抑制して食後血糖抑制に関係することが知られているが、肝糖取り込みを促進するか否かは不明である。一方、同量のグルコースは門脈経由の方が末梢静脈経由よりもインスリン分泌ならびに肝糖取り込みを増加することが報告されている

（門脈シグナル）。したがって、ナテグリニドによる肝糖取り込みがあるとすれば、同時に摂取されるグルコースとの関係を明らかにする必要がある。また、われわれの成績によれば、糖負荷後のネットの肝糖取り込み（NHGU）は、正常のインスリン分泌の存在下では、肝に到達するグルコース量（肝糖到達量、HGL）と直線関係にあり、NHGUはHGLに依存するので、NHGUの多寡はHGLと対比しなければ比較できない。それゆえ、

本研究はナテグリニドが肝への糖取り込みを促進するか否か、また促進するとすれば、門脈シグナルと如何なる関係にあるかを検討する目的で、意識犬へナテグリニドを胃管注入すると同時に、グルコースを門脈ないし頸静脈に持続注入し、グルコースの肝糖取り込みを計測した。

B. 研究方法

実験1週間前にビーグル犬を麻酔下に開腹し、採血用カテーテルを門脈、肝静脈に、グルコース注入用カテーテルを腸間膜静脈に挿入し、ドップラー血流計の端子を門脈と肝動脈に装着した。実験当日、絶食下、意識犬をパプロフ装置に入れ、安静下、採血用カテーテルを大腿動脈に挿入し、ドップラー端子を血流計に接続した後、グルコースを門脈または末梢動脈より7、10、15mg/kg/minの速度で120分間持続注入し、連続的に血流をモニターし、肝動脈血、門

脈血、肝静脈血を経時的に採取し、ネットの肝糖到達速度および糖取り込み速度の時間経過を決定した。次にグルコースを10と15 mg/kg/minの速度で門脈ないし末梢経路で持続注入し、同時にナテグリニドを1mg/kg/minの速度で胃管注入し、対照と同様の検討を行い、比較した。

C. 研究結果

1) グルコースの単独注入。グルコース持続注入時、門脈と末梢動脈ルート of のいずれでも、門脈血糖濃度および動脈血糖濃度は速度依存性に急激に上昇し、30分で頂値に達し、以後漸減するパターンをとったが、門脈ルート注入時の門脈血糖上昇が末梢ルート注入時よりもはるかに大であったのに対し、動脈血糖上昇にはルート間の差異がほとんどなくなった。すなわち、肝糖取り込みが門脈ルートでより大であることが示唆された。インスリン濃度は門脈、動脈血とも注入10分間の急峻一過性の初期分泌に続く30分後から漸増する持続的分泌増加を示したが、血糖濃度依存性であり、門脈血のインスリン濃度は常に末梢血の約2倍であった。注目すべきことには、動脈血糖は両ルートの注入群間に差異がなかったのにも拘らず、門脈ルート注入のインスリン分泌の方が末梢ルートに比して大であった。すなわち、門脈シグナルは膵のインスリン分泌機構にも差異をもたらした。血漿グルカゴン濃度はいずれのルートでもグルコース注入開始後速やかに基礎時のレベルから漸減したが、ルート間に差異を認めなかった。肝糖到達速度も血糖変化と同様の用量依存性の経過を示した。血流速度は血糖濃度変化にかかわらず、ほぼ一定であった。それゆえ、肝糖到達量の経時的变化は血糖の変化と同様の速度依存性のパターンを呈し、門脈ルートのほうが末梢ルートよりはるかに大であった。ネット肝糖取り込み(NHBU)は注入ルート間で著しい差異を示した。末梢ルートのグルコース注入開始後、肝は基礎糖産生を漸減し、15分後、糖取り込みに転じたが、取り込み量はごく僅かであった。これに対し、門脈ルート注入では、肝は注入開始後直ちに肝糖産生から肝糖取

り込みに転じ、2分後すでに最大量に達し、以後そのレベルを持続した。この結果、門脈ルートの肝糖取り込み量は末梢ルートの数倍となった。両ルートとも肝糖取り込み量が用量依存性であったので、肝糖到達量と肝糖取り込み量との相関をみると、各ルートとも肝糖到達量と肝糖取り込み量の間には直線関係があり、横軸の切片はほぼ重なり、基礎肝糖到達量と合致した。したがって注入ルートの差異、すなわち、門脈シグナルの有無は二つの直線の横軸に対する勾配の差異で表現された。

2) ナテグリニド添加グルコース注入。胃管からのナテグリニド投与は両ルートのグルコース持続注入時の血糖上昇を用量依存性に著減し、グルコース刺激インスリン分泌反応を2分から急速に増加させ、20分で最大値まで上昇させ、以後75分までこれを維持し、以後漸減させた。この結果、インスリン反応AUCは対照の6倍に増加した。一方、血漿グルカゴン濃度はグルコースによる緩慢な基礎分泌抑制を~20%軽減した。ナテグリニド投与による血糖降下促進作用の結果、血糖曲線のパターンと類似して、肝糖到達量は対照に比し半減したが、ネットの肝糖取り込みは瞬時に最大値に達し、以後漸減したが、取り込みの経時的变化は対照とほとんど等しかった(門脈注入; 9.3 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.1 mg/kg/min, 末梢注入; 1.5 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.6 mg/kg/min, $n=5$, NS)。ナテグリニド添加時の肝糖到達量と肝糖取り込み量の関係を対照のそれと比較すると、ナテグリニドは同一肝糖到達量に対して両ルートとも肝糖取り込みを増加せしめ、HGLに対するNHGUの勾配(抽出率)は、対照に比し、門脈注入時で21%、末梢注入時で18%増加した。

D. 考察

ナテグリニドの胃管注入は、対照に比し、注入ルートにかかわらず、同程度の肝糖抽出率の増加をもたらした。したがって、この肝糖増加分はナテグリニド独自の増加作用と思われ、門脈シグナルと同様にHGLに依存性であるので、同様の作用機序を有すると考えられる。われわれのラットの成

績によれば、門脈シグナルは肝グルコキナーゼの細胞核内から細胞質への移行を促進した。豊田らはナテグリニドが肝培養細胞でグルコキナーゼの細胞核内から細胞質への移行を促進することを認めており、北原らはナテグリニド投与により、肝グリコキナーゼRNAが増加することを報告した。したがって、ナテグリニドは門脈シグナルと無関係に付加的に肝グルコキナーゼを活性化すると想定される。

E. 結論

ナテグリニドは門脈シグナルとは無関係にグルコース刺激肝糖取り込みを促進した。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 春日広一、荻原典和、川村弥、林洋一、荒川泰行、菊池方利。ナテグリニドの肝糖取り込み促進作用。第46回日本糖尿病学会年次学術集会。富山。

2. 論文発表

1) 能登谷洋子、菊池方利。非スルフォニル尿素系インスリン分泌促進薬の適応と使用法の実際。診断と治療 91:1594-1598、2003.

2) 能登谷洋子、菊池方利。スルフォニル尿素薬と非スルフォニル尿素薬。カレントセラピー 21:173-177、2003.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

肥満男性における酸化ストレスとインスリン抵抗性について

分担研究者：住田安弘 三重大学医学部 第三内科講師

研究要旨：肥満男性では、酸化ストレスの指標である血漿遊離8-epi-PGF2 α 値が上昇し、空腹時血清インスリン値、腹部CTにて評価した内臓脂肪断面積、人工膵臓を用いたグルコースクランプ法におけるインスリン抵抗性指標（glucose infusion rate; GIR）と有意な関連を認めた。肥満男性では、亢進した酸化ストレスがインスリン抵抗性に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

A. 研究目的

最近、生体内における有用な酸化ストレスマーカーとして血漿遊離8-epi-PGF2 α 値の測定が可能となり、糖尿病患者、高脂質血症患者、高血圧患者、喫煙者においてその上昇が報告されている。一方、肥満者では血管内皮の機能障害が報告され、それは抗酸化剤投与により改善する事が報告されている。しかし、肥満男性で直接、酸化ストレスの亢進を検討した報告はなく、その病態における役割も十分解明されていない。そこで、今回、肥満男性、非肥満男性の血漿遊離8-epi-PGF2 α 値を測定し、肥満度、血清インスリン値、腹部CTにて評価した、内臓、皮下脂肪断面積、人工膵臓を用いたグルコースクランプ法におけるインスリン抵抗性指標（glucose infusion rate; GIR）との関連を検討した。

B. 研究方法

肥満男性14名、年齢をマッチさせた非肥満男性17名を対象として、血漿遊離8-epi-PGF2 α 値をEIAキット(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)を用いて評価した。血清インスリン値はIRMAキット(Insulin Riabead II kit, Dainabot, Tokyo, Japan)を用いて評価した。体脂肪分布として、空腹時臍レベルで腹部CTを施行し、内臓脂肪、皮下脂肪断面積を計測した。インスリン抵抗性はグルコースクランプ法(目標インスリン値; 200 μ U/ml, 目標血糖値; 95 mg/dl)を施行し、検査開始後、90分から120分のブドウ糖注入率(glucose

infusion rate; GIR)をインスリン抵抗性の指標とした。両群間の差異はMann-Whitney U testを用いて、各パラメーターの関連はSpearman's rank correlationを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

全ての症例から検査前に同意を得た。

C. 研究結果

肥満男性の血漿遊離8-epi-PGF2 α 値は、41.5 \pm 13.2 pg/mlで、非肥満男性のそれ(18.9 \pm 1.5 pg/ml)に比し、有意な高値を示した。全症例において、血漿遊離8-epi-PGF2 α 値はBMIと有意相関($r = 0.408$, $P < 0.05$)を認めた。全症例において、血漿遊離8-epi-PGF2 α 値は空腹時血清インスリン値($r = 0.487$, $P < 0.01$)、内臓脂肪断面積($r = 0.387$, $P < 0.05$)、総脂肪断面積($r = 0.358$, $P < 0.05$)、GIR($r = -0.668$, $P < 0.01$)と有意な相関を認めた。肥満男性において、血漿遊離8-epi-PGF2 α 値はGIR($r = -0.552$, $P < 0.05$)と有意な相関を認めた。

D. 考察

今回、肥満男性、特に、内臓脂肪蓄積型肥満男性では酸化ストレスが亢進し、空腹時血清インスリン値、内臓脂肪断面積、インスリン抵抗性と関連していることを初めて報告した。今回の結果からは原因結果を明らかにすることはできないが、これまでの報告をふまえると肥満男性では高インスリン血症により、酸化ストレスの亢進が惹

起され、亢進した酸化ストレスがインスリン抵抗性に関与している可能性が考えられた。

E. 結論

肥満男性において、酸化ストレスの亢進が認められ、高インスリン血症、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性との間に有意な関連が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y et al.
Oxidative stress is associated with adiposity

and insulin resistance in men. J Clin Endocrinol Metab 88:4673-4676, 2003

学会発表

1. 肥満者における酸化ストレスとインスリン抵抗性について 三重大学第三内科 浦川英己、勝木 顕、住田安弘、足立幸彦 第24回日本肥満学会 発表
2. Urakawa H, Sumida Y, Katsuki A et al: Increased oxidative stress is associated with insulin resistance in obese subjects.. 18th Congress of the International Diabetes Federation Paris, France

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし