

700500316 A

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の開発推進に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成18(2006)年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の開発推進に関する研究 -----	1	
清野 裕		
(資料) 成果のまとめ		
II. 分担研究報告		
1. 日本人2型糖尿病のインスリン抵抗性に寄与する因子に関する研究-----	12	
清野 裕、谷口中		
(資料) 参考資料		
2. インスリン分泌能の評価に関する研究 -----	19	
山田祐一郎、幣憲一郎		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	22
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	24

合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の開発推進に関する研究

（主任研究者）清野 裕 関西電力病院長

研究要旨

食生活の急激な変化に対応する、最新の栄養素摂取や糖尿病合併症発症に関する基礎的な研究成果を取り入れた食事療法のエビデンスの確立と一般臨床の場への導入が望まれている。糖尿病は、インスリン分泌障害とインスリン抵抗性がその代表的な病態であるが、本研究事業で得られたインスリン分泌の指標などを用いてこの両者の病態を個々の症例で的確に鑑別し、インスリン分泌障害を主体とした糖尿病症例には、高エネルギー高炭水化物を避けながら適度（25～30%）な脂肪を含有したインスリン分泌が亢進する食事、インスリン抵抗性を主体とした糖尿病には、高エネルギー高脂肪を避け炎症を惹起しない比較的炭水化物の多い食事が必要であることを明らかにした。

（分担研究者）

山田 祐一郎 京都大学 助教授
谷口 中 関西電力病院 部長
幣 憲一郎 京都大学 室長

A. 研究目的

わが国でも高齢化とともに糖尿病に罹患する患者数は過去40年間に於いて70倍と激増し、740万にも達することが報告されている。さらには、糖尿病に伴って生じる合併症、すなわち、糖尿病性細小血管障害によって生じる腎不全や失明、あるいは糖尿病性大血管障害によって生じる心筋梗塞や脳梗塞などは、その生命予後やQOLの不良により深刻な社会問題となっており、医療経済的にも社会に大きな負担を強いている。

糖尿病は、食事療法・運動療法・薬物療法が治療の柱であるが、特に食事療法の重要性は高く、治療だけではなく発症予防の観点からも科学的根拠を持った食事療法の確立が必須である。糖尿病は、その病態からインスリン分泌障害とインスリン抵抗性が2本柱であるが個人によってその重みは大きく異なる。インスリン分泌障害を主体とする糖尿病は高

血糖と低インスリン血症を特徴とし、高血糖に伴う細小血管障害が糖尿病の合併症として問題となる。その一方、インスリン抵抗性を主体とする糖尿病では高血糖に至る過程で高インスリン血症が認められ、初期には大血管障害が糖尿病の合併症として重要である。糖尿病の食事療法として、従来摂取エネルギー量の制限が中心となっているが、エビデンスに基づいた糖尿病の病態別の食事療法は確立されていない。とくに個別の栄養素摂取や合併症の発症を視点においた食事療法についてはその糸口さえ掴めていない。

食事に伴う消化管ホルモン分泌はインスリン分泌を亢進させるためインスリン分泌障害を主体とした糖尿病にはその分泌促進が必要である。一方、いわゆるメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性を主体とした糖尿病は肥満を助長し耐糖能を悪化させる。したがって、このような病態に対しては逆に消化管ホルモンの分泌を亢進させないことが必要である。したがって、糖尿病の病態に応じた食事療法の実現には、食事栄養素の構成によりその分泌が左右される消化管ホルモンに視点をおいた食事療法の最適化が求められ

る。本研究事業では、食事と消化管ホルモン・インスリン分泌、さらにはインスリン分泌能とインスリン抵抗性の関連を明らかにすることによって、合併症発症進展を見据えた糖尿病食事療法の開発推進を目指している。

B. 研究方法

全体研究と個別研究に分けて記載する

全体研究

入院・外来の2型糖尿病患者に対して、年齢、罹病期間、家族歴、治療歴などの患者背景、身長、体重、ウエストヒップ比などの身体所見、血糖、HbA1c、インスリン値、脂質などの一般的な血液検査所見、眼科診、尿中微量アルブミン、振動覚、頸動脈中膜内膜肥厚などの糖尿病細小血管ならびに大血管合併症の検索、グルカゴン負荷試験によるインスリン分泌能の評価など、調査・データ収集を行う。

さらに、エネルギー451kcal、蛋白17.2g、脂質16.6g、炭水化物57.6gの基準食を用い、経時的に血糖、インスリン値、Cペプチド値、GIP値、GLP1値ならびに脂質値を測定する。

また、自宅での自宅での食事の記載とその解析によって、摂取エネルギー、蛋白質・脂質・糖質量を推定するとともに、経時的に行うことによって、食事記入得られた食事摂取状況と、食事負荷試験で得られた糖・脂質処理能を対比させて検討する。研究は倫理面に十分配慮し、京都大学・関西電力病院の各施設において、それぞれ倫理委員会に申請し許可を得た。主任研究者、分担研究者、研究協力者が本人に説明し、文書で同意後に実施し、すべてのデータは個人を同定できない形に変換した上で集約し解析を行った。

個別研究

1) 本研究の意義、必要性を十分に理解し同意の得られたBMI 27 kg/m²未満のインスリンやインスリン抵抗性改善薬未使用並びに著明な慢性血管合併症（虚血性心疾患、脳梗塞、足壊疽、慢性腎不全）を有していない50名の2型糖尿病患者（平均BMI 22.6 kg/m²、平均HbA1c 7.8 %、平均血清クレア

チニン 0.7 mg/dl) を対象に早朝空腹時、血糖、血清脂質（中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール）、血清インスリン、TNF- α 、可溶性TNF受容体1（sTNF-R1）並びにsTNF-R2を測定した。LDLコレステロールはFriedewaldの簡便式にて算出した。これら全症例を単解析並びに多変量解析を行い、ホモシステインに最も関与する因子を解析した。さらに同様の背景を有した70例の2型糖尿病症例において血清ホモシステイン値と血清ビタミンB1、B2、B6、B12並びに葉酸の関連性についても検討した。

2) 膵島量を反映する新たなインスリン分泌の指標であるSUIT (Secretory Units of Islets in Transplantation) について、304名の2型糖尿病症例を算出するとともに、グルカゴン負荷によるインスリン分泌能の評価ならびにインスリン治療の必要性との相関を解析した。

C. 研究成果

日本人2型糖尿病の病態は膵島量により強く影響を受けている。インスリン分泌能の指標SUITは最大刺激時のインスリン分泌と相関していることから、SUITは膵 β 細胞量の指標であることを明らかにした。そこで、糖尿病症例をSUITで分類し、血糖コントロールにインスリン注射が必要な確率の高いSUIT 50未満を膵島不足群、インスリン注射が不要である確率が高い50以上を膵島充足群とした。基準食の摂取前後の血糖上昇についてみると、正常耐糖能者（膵島充足群）では、血糖(mg/dl)は前値の91.1 \pm 2.0に対し、1時間値97.7 \pm 5.3、2時間値92.5 \pm 4.5であり、中性脂肪((mg/dl)は前値86.0 \pm 10.7、1時間値94.1 \pm 10.4、2時間値105.4 \pm 12.5であった。次に、糖尿病膵島不足群では血糖の上昇が顕著で糖尿病膵島充足群に比し、有意に高値であった。さらに、中性脂肪については、糖尿病膵島充足群で高値を示した。すなわち、糖尿病のうち膵島不足群では、インスリン分泌不足によって高血糖を示す。一方、糖尿病の膵島充足群はインスリンの作用障害のため、高中性脂

肪血症を示す。

個別研究について、血清ホモシステインとコレステロール、血圧、インスリン抵抗性 (HOMA-IR), TNF- α 、sTNF-R1, sTNF-R2などの関係をまず、単解析を用いた。その結果、血清ホモシステイン値は年齢 ($r=0.361$, $P=0.012$) 推定糖尿病罹病期間 ($r=0.292$, $P=0.045$) 血清クレアチニン ($r=0.623$, $P<0.001$) sTNF-R1 ($r=0.415$, $P<0.005$) sTNF-R2 ($r=0.371$, $P<0.01$) と有意な正相関を認めた。しかし、コレステロールやインスリン抵抗性などの因子とは何ら関連性が見られなかった。次にこれら関連因子と血清ホモシステインの関与度を多変量解析を用いたところ血清クレアチン ($F=20.1$) と可溶性TNF受容体1 ($F=6.9$) の2つが血清ホモシステイン値の有意な説明変数であり、これら2因子で血清ホモシステイン値の49.3%を説明し得た。さらに、血清ホモシステインは血清ビタミンB1, B2, B6とは有意な相関は見られなかった。しかし、血清ホモシステインは血清ビタミン12や葉酸値と有意な負の相関を呈した。

また、SUITはグルカゴン負荷6分後のCペプチドと有意の相関を示した。また、SUITとインスリン治療の必要性は、ロジステック解析により有意な相関が得られ、SUITはインスリン治療の必要性を決定する因子となることが明らかとなった。

D. 考察

糖尿病網膜症の進展がインスリン分泌低下と相関することを明らかに、細小血管障害を惹起するインスリン分泌障害を主体とした糖尿病に対しては、比較的炭水化物の少ない適度に脂肪を含有する食事が望ましいことを明らかにした。一方、TNF- α の系は、インスリン抵抗性については欧米で報告されているような相関は認められないが、尿中アルブミン量とは関連し、糖尿病における炎症がインスリン抵抗性を介さない機序でも合併症と関連することを示し、脂肪細胞や食細胞よりのTNF- α の分泌を亢進させる飽和脂肪酸含有の少ない低脂肪食が望ましいことを明らかにした。

E. 結論

インスリン分泌障害を主体とした糖尿病症例には、高エネルギー高炭水化物を避けながら適度 (25~30%) な脂肪を含有したインスリン分泌が亢進する食事、インスリン抵抗性を主体とした糖尿病には、高エネルギー高脂肪を避け炎症を惹起しない比較的炭水化物の多い食事が必要である。この両者の病態を個々の症例で的確に鑑別するとともに、それぞれ消化管ホルモン分泌が亢進する食事、低下する食事であることを明らかにしている。さらに、インスリン分泌能について、今回得られた指標SUITは空腹時の1回採血だけで算出できるので、より簡便な指標と考えられ、糖尿病の治療方針の決定に応用できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohgushi M, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Ohya M, Seino Y Soluble TNF receptor 2 is independently associated with brachial-ankle pulse wave velocity in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Diabetes Care (in press)
- 2) Yamada Y, Fukuda K, Fujimoto S, Hosokawa M, Tsukiyama K, Nagashima K, Fukushima M, Suzuki H, Toyoda K, Sassa M, Funakoshi S, Inagaki N, Taniguchi A, Sato TS, Matsumoto S, Tanaka K, Seino Y: SUIT, secretory units of islets in transplantation: an index for therapeutic management of islet transplanted patients and its application to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract (in press).
- 3) Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y Gastric inhibitory polypeptide as an end

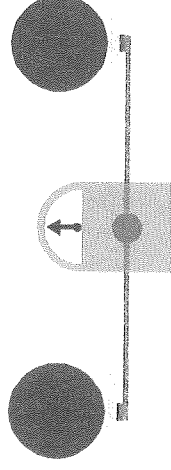
- ogenous factor promoting new bone formation following food ingestion. *Mol Endocrinol* (epub ahead of print)
- 4) Sassa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, Fujita Y, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Ohara T, Okamoto M, Tanaka K, M. D., Seino Y, Inagaki N, Yamada Y A single transplantation of the islets can produce glycemic stability and reduction of basal insulin requirement. *Diabetes Res Clin Pract* (in press)
 - 5) Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Ohgushi M, Kuroe A, Ohya M, Seino Y Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is strongly and independently associated with serum homocysteine in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29(4) 949-50 2006
 - 6) Mitsui R, Fukushima M, Nishi Y, Ueda N, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Kurose T, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y Factors responsible for deteriorating glucose tolerance in newly diagnosed type 2 diabetes in Japanese men. *Metabolism* 55(1) 53-58 2006
 - 7) Taniguchi A, Fukushima M, Ohya M, Nakai Y, Yoshii S, Nagasaka S, Matsumoto K, Taki Y, Kuroe A, Nishimura F, Seino Y Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients *Metabolism* 55(1) 53-8 2006
 - 8) Nishi Y, Fukushima M, Suzuki H, Mitsui R, Ueda N, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Kurose T, Seino Y, Yamada Y Insulin secretion and insulin sensitivity in Japanese subjects with impaired fasting glucose and isolated fasting hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 70(1) 46-52 2005
 - 9) Zhou H, Yamada Y, Tsukiyama K, Miyawaki K, Hosokawa M, Nagashima K, Toyoda K, Naitoh R, Mizunoya W, Fushiki T, Kadowaki T, Seino Y Gastric inhibitory polypeptide modulates adiposity and fat oxidation under diminished insulin action. *Biochem Biophys Res Commun* 335(3) 937-942 2005
 - 10) Suzuki H, Fukushima M, Okamoto S, Takahashi O, Shimbo T, Kurose T, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y, Fukui T Effects of thorough mastication on postprandial plasma glucose concentrations in non-obese Japanese subjects. *Metabolism* 54(12) 1593-1599 2005
 - 11) Kawasaki Y, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Ohya M, Nagasaka S, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y Soluble TNF receptors and albuminuria in non-obese Japanese type 2 diabetic patients *Horm Metab Res* 37(10) 617-621 2005
 - 12) Ohya M, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kawasaki Y, Nagasaka S, Kuroe A, Taki Y, Yoshii S, Hosokawa M, Inagaki N, Seino Y Three measures of tumor necrosis factor alpha activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients *Metabolism* 54(10) 1297-301 2005
 - 13) Miki T, Minami K, Shinozaki H, Matsuura K, Saraya A, Ikeda H, Yamada Y, Holst JJ, Seino S Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility *Diabetes* 54(4) 1056-1063 2005
- ## 2. 学会発表
- 1) 清野裕我が国の医療における病態栄養専門師の役割日本病態栄養学年次学術集会 (平成18年1月)
 - 2) 辻とも子, 福田正子, 北谷直美, 大屋道洋, 黒江彰, 福島光夫, 永田登志子, 浦上昌也, 谷口中, 清野裕 糖尿患者に対する塩分嗜好 旨味添加効果の検討 日本病態栄養学年次学術集会 (平成18年1月)
 - 3) 中西祐子, 辻とも子, 北谷直美, 大屋道洋, 黒江彰, 谷口中, 清野裕, 山崎祥史, 白石浩荘 80キロカロリー一問食の血糖値に

- 対する影響 日本病態栄養学年次学術集会
(平成18年1月)
- 4) 谷口中, 黒江彰, 大屋道洋, 清野裕 2型糖尿病の微量アルブミン尿と可溶性TNF受容体の関係について 日本糖尿病合併症学会(平成17年10月)
- 5) 下田平眞生子, 竹広美方子, 藤本新平, 向英里, 下野大, 奈部浩一郎, 小湊理恵子, 荒牧陽, 西勇一, 船越生吾, 山田祐一郎, 清野裕, 稲垣暢也 D-hydroxybutyrate(HB)慢性暴露によるインスリン分泌の低下にはmalate/aspartate(M/A)shuttleの抑制が関与する 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 6) 原田範雄, 山田祐一郎, 山田千積, 月山克史, 清野裕, 稲垣暢也選択的スプライシングによるGIP受容体シグナル伝達の抑制 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 7) 河崎祐貴子, 月山克史, 宮脇一真, 原田範雄, 山田千積, 藤原秀哉, 豊田健太郎, 山田祐一郎, 稲垣暢也, 清野裕消化管ホルモンGIPの骨代謝への関与 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 8) 藤原秀哉, 細川雅也, 藤田義人, 西勇一, 下田平眞生子, 山田耕太郎, 福田一仁, 藤本新平, 山田祐一郎, 清野裕, 稲垣暢也齧歯類肝糖産生に対するクルクミンの作用の検討(第3報) 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 9) 桑村尚充, 常宝成, 長嶋一昭, 浜崎暁洋, 山田祐一郎, 清野裕, 稲垣暢也 HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による膵β細胞インスリン分泌への影響に関する検討 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 10) 北谷直美, 辻とも子, 黒江彰, 谷口中, 清野裕 糖尿病療養指導士としての栄養士の役割 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 11) 大屋道洋, 黒江彰, 山野言, 柳川滝子, 大串美奈子, 谷口中, 清野裕 外来糖尿病患者の自覚症状と糖尿病性神経障害との関連性について 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 12) 山野言, 黒江彰, 大屋道洋, 柳川滝子, 大串美奈子, 小倉雅仁, 中井義勝, 福島光夫, 長坂昌一郎, 稲垣暢也, 谷口中, 清野裕 2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 13) 豊田健太郎, 福島光夫, 三井理瑛, 西勇一, 鈴木春彦, 谷口中, 中井義勝, 川北俊子, 山田祐一郎, 稲垣暢也, 清野裕 空腹時血糖値を規定する因子の解析 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- 14) 大串美奈子, 黒江彰, 大屋道洋, 柳川滝子, 山野言, 福島光夫, 長坂昌一郎, 中井義勝, 稲垣暢也, 谷口中, 清野裕 日本人2型糖尿病における血中TNF値とインスリン抵抗性 日本糖尿病学会年次学術集会(平成17年5月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

糖尿病の多様性

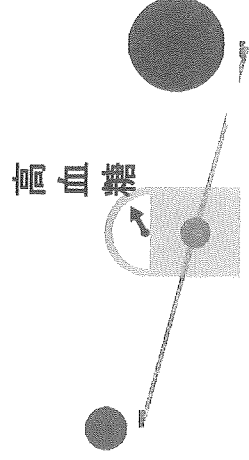
正常

インスリン分泌 インスリン抵抗性



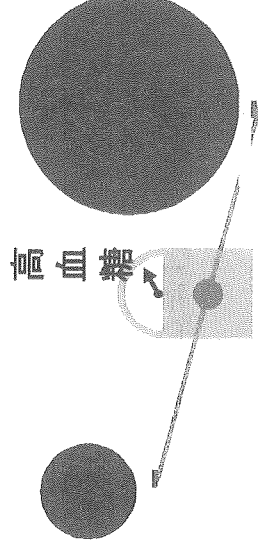
糖尿病状態

インスリン分泌 インスリン抵抗性



インスリン分泌障害型

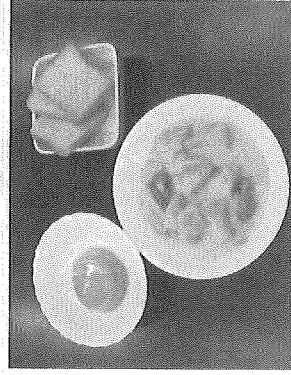
インスリン分泌 インスリン抵抗性



インスリン抵抗性型

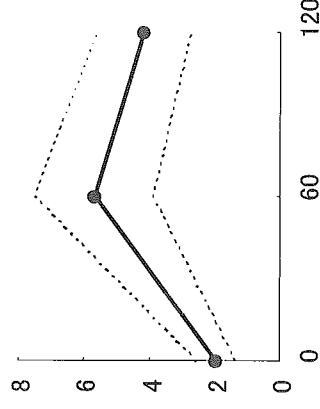
研究方法

食事負荷試験



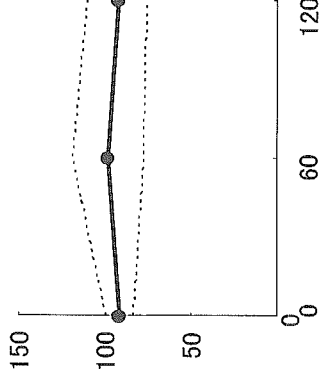
エネルギー : 451 kcal
炭水化物 : 57.6 g
脂肪 : 16.6 g (エネルギー比33%)

Cペプチド (ng/mL)



(正常対照)

血糖値 (mg/dL)



対象

180名の2型糖尿病

インスリン分泌能すなわち胰岛素量推定の指標の開発

インスリン抵抗性の評価

糖尿病合併症の評価

主任研究者

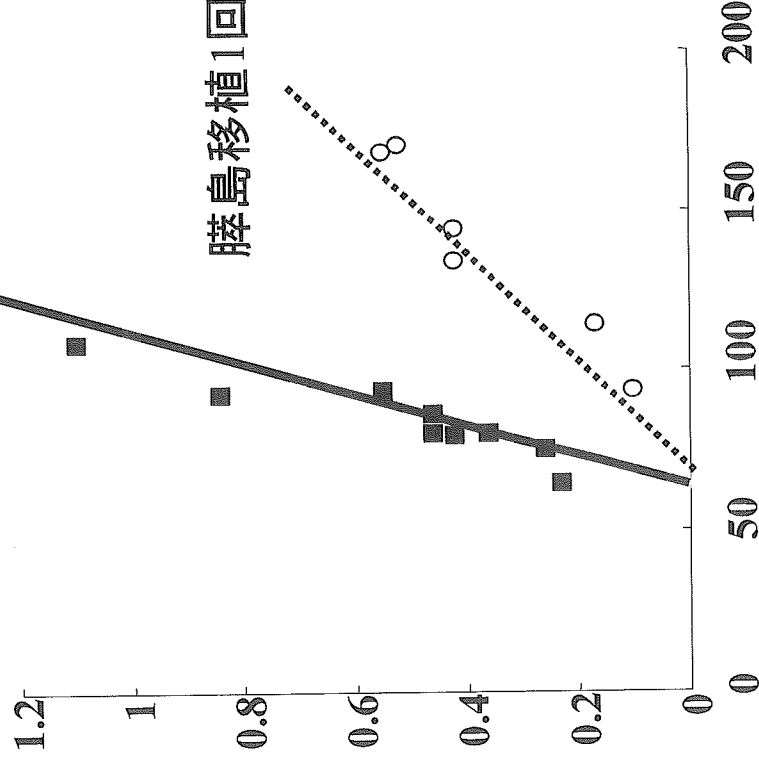
清野

裕

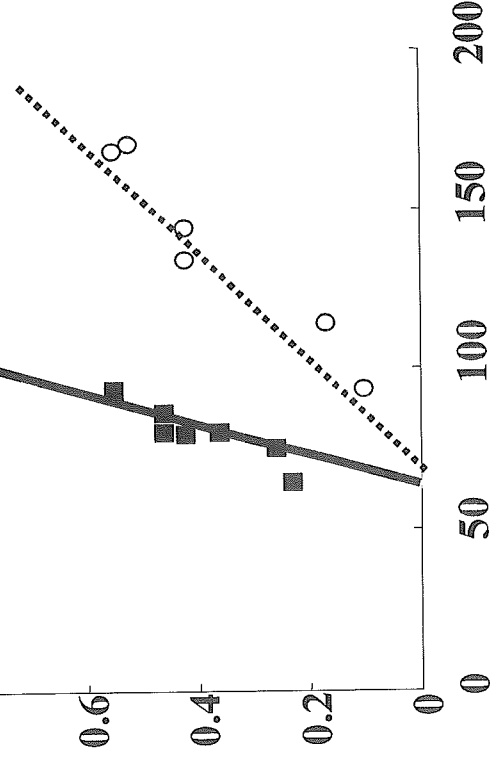
膵島量推定の指標の開発

空腹時Cペプチド
(ng/ml)

膵島移植2回目



膵島移植1回目



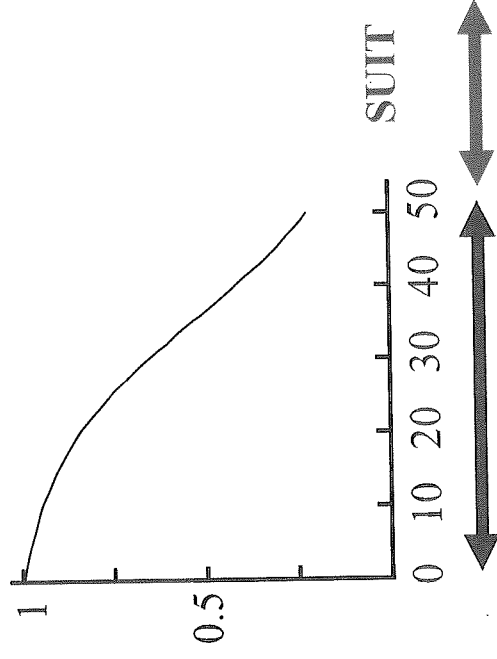
Secretory Units of Islets in Transplantation

SUIT = 1485 x Cペプチド / (FPG-61.8)

(ng/ml) (mg/dl)

NGT case \approx 100

インスリン注射が必要な確率

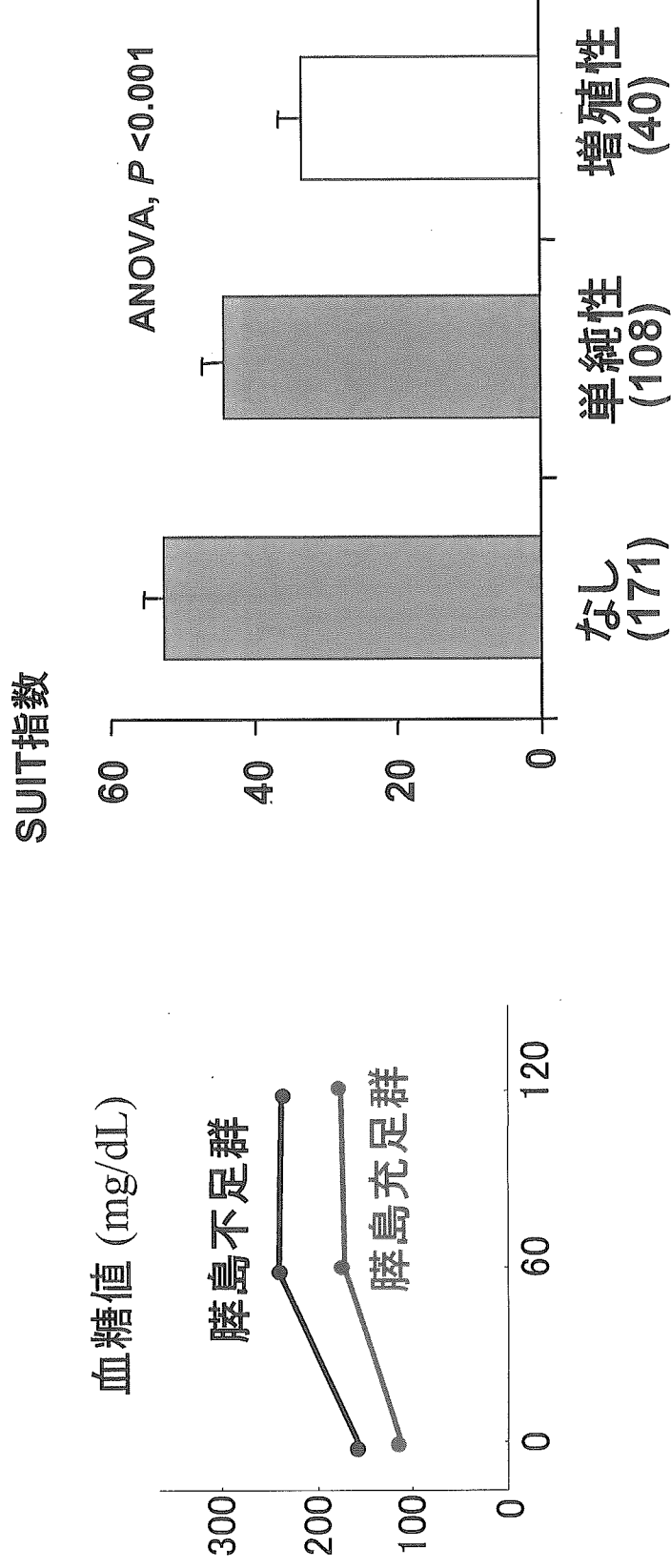


膵島不足群
(分泌障害)

膵島充足群
(抵抗性)

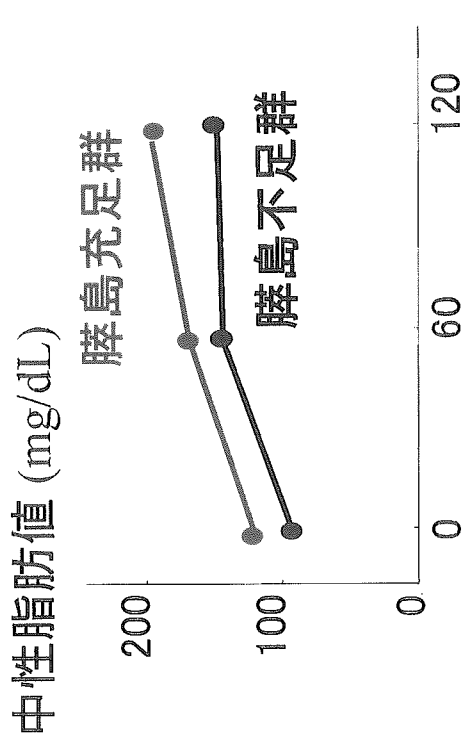
インスリン分泌障害型の特徴

膵島量と網膜症の進展



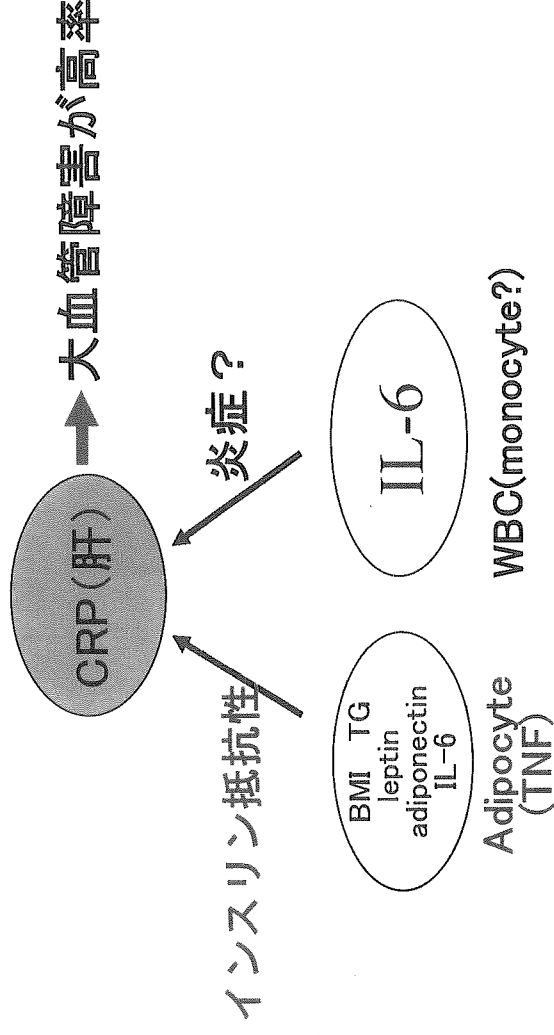
血糖値を上げない食事療法が重要

インスリン抵抗性型の特徴



膵島充足群≒インスリン抵抗性
IL-6やTNF- α など炎症反応と相関

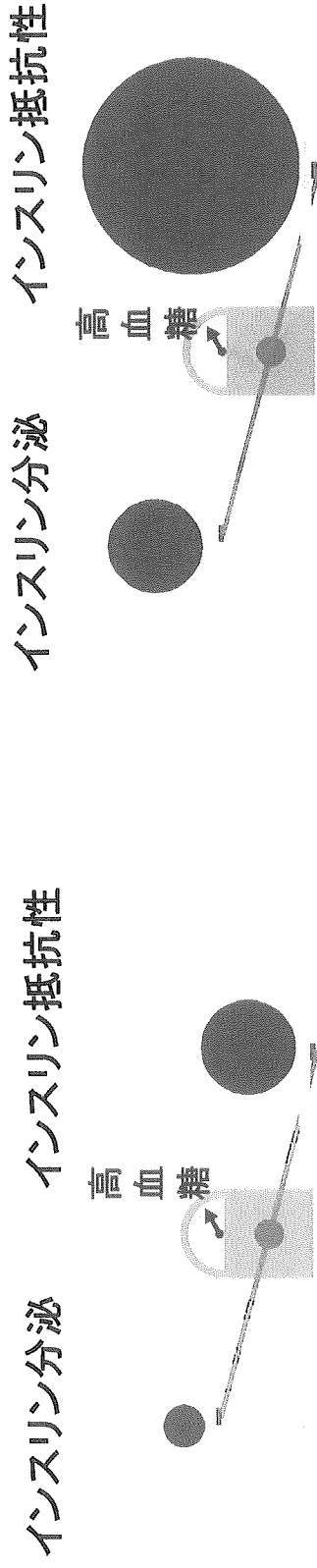
	CRP		IL-6	
	r	P	r	P
WBC	0.405	<0.001	0.332	<0.001
Leptin	0.283	0.003	-0.010	0.915
Adiponectin	-0.278	0.004	-0.011	0.908
中性脂肪	0.275	0.004	0.051	0.588



脂質・炎症反応を惹起しない食事療法が重要

病態に応じた糖尿病の食事療法の提言

糖尿病状態



インスリン分泌障害型

膵β細胞の量的な障害が存在
血糖上昇は著明である
細小血管障害である網膜症の進展

高エネルギー高炭水化物を避け、
適度(25~30%)な脂肪を含有した
インスリン分泌を促進する食事

インスリン抵抗性型

血糖上昇のみならず中性脂肪なども上昇
大血管障害の発症進展防止が重要である

高エネルギーを避け、
飽和脂肪酸含有の少ない低脂肪食(20%以下)
炭水化物の比率の大きい食事

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（分担）研究報告書

2型糖尿病の慢性血管合併症危険因子としてのホモシステイン：
腫瘍壊死因子とビタミンによる影響

（主任研究者）清野 裕 関西電力病院長
（分担研究者）谷口 中 関西電力病院

研究要旨

高脂肪食などに偏り、ビタミンB12、葉酸、ビタミンB6が相対的あるいは絶対的に不足した食生活の状況下ではホモシステインの代謝が低下し血中ホモシステイン濃度が上昇し、動脈硬化の悪化に関与すると考えられる。BMI 27未満の2型糖尿病の血清ホモシステインに腫瘍壊死因子が重要な独立因子であることを明らかにした。さらに血清ホモシステインにビタミンB12や葉酸などの栄養が関連することが示唆された。そのため食事内容を見据えながら増大しつつある糖尿病性慢性血管合併症にとりくむ必要がある。

A. 研究目的

現在わが国の糖尿病患者数はおよそ760万人、糖尿病予備軍を含めると1680万人にも達すると言われている。これら糖尿病患者数の増加とともに糖尿病性慢性血管合併症も増加の一途を辿り、医学的にはもちろん、社会的にも医療経済的にも大きな問題となっている。糖尿病患者が増えた背景には患者の高齢化、運動不足もあるが、最も大きな要因は食生活の欧米化である。これら食生活の欧米化は日本人の長年にわたる稲作を主体とした食生活に大きな変化をもたらしたと考えられる。申請者らは以前、ビタミン群の中でもビタミンDの摂取が糖尿病患者で低下していることを明らかにした。しかし、他のビタミン特にビタミンB群や葉酸の摂取状況並びに慢性血管合併症との関係についての報告は日本人2型糖尿病においては十分に解明されていない。

近年、アミノ酸のひとつであるホモシステインの血中濃度が高いと動脈硬化の危険性が高まりひいては心血管系の発症が高まること新たな仮説として海外で注目されてき

た。高ホモシステイン血症が動脈硬化を起こす機構としては、LDLコレステロールの血管壁への沈着促進、血管平滑筋細胞の増殖、コラーゲン線維の合成促進、血管内皮細胞の働きを阻害することなどがあげられる。そのため血清ホモシステイン濃度を調べ動脈硬化に関与する因子との検討を特に2型糖尿病患者で行う必要があるが、一方で食事内容とホモシステインの関係についても重要な事実が報告されている。

血清ホモシステイン濃度は、大きく2つのホモシステインの代謝系に左右される。

ビタミンB12、葉酸を介した代謝系とビタミンB6を介した代謝系である（図1）。前者、ビタミンB12と葉酸はホモシステインからメチオニンへの代謝を亢進させ、後者、ビタミンB6はホモシステインからシステインへの代謝を増強させることにより、ホモシステインの血中レベルを上げないように調整を行っている。しかし、高脂肪食などに偏り、ビタミンB12、葉酸、ビタミンB6が相対的あるいは絶対的に不足した食生活の状況下ではホモシステインの代謝が低下し血中ホモ

システイン濃度が上昇し、動脈硬化の悪化に関与すると考えられる。そこで申請者らは、この点を踏まえ、2つの観点から研究をすすめている。コレステロール、血圧、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor 以下 TNF) などこれまで動脈硬化の危険因子として報告されている各因子が血清ホモシステインとどのように関係しているか、また、栄養という面からビタミン群 (ビタミンB1, B2, B6, B12)、葉酸が血清ホモシステインとどの程度関連性があるのかを当施設に通院中の2型糖尿病患者で検討した。

B. 研究方法

本研究の意義、必要性を十分に理解し同意の得られたBMI 27 kg/m²未満のインスリンやインスリン抵抗性改善薬未使用並びに著明な慢性血管合併症 (虚血性心疾患、脳梗塞、足壊疽、慢性腎不全) を有していない50名の2型糖尿病患者 (平均BMI 22.6 kg/m²、平均HbA1c 7.8%, 平均血清クレアチニン 0.7 mg/dl) を対象に早朝空腹時、血糖、血清脂質 (中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール)、血清インスリン、TNF- α 、可溶性TNF受容体1 (sTNF-R1) 並びにsTNF-R2を測定した。LDLコレステロールはFriedewaldの簡便式にて算出した。これら全症例を単解析並びに多変量解析を行い、ホモシステインに最も関与する因子を解析した。さらに同様の背景を有した70例の2型糖尿病症例において血清ホモシステイン値と血清ビタミンB1, B2, B6, B12並びに葉酸の関連性についても検討した。

C. 研究成果

1. 血清ホモシステインに寄与する因子の解析

血清ホモシステインとコレステロール、血圧、インスリン抵抗性 (HOMA-IR)、TNF- α 、sTNF-R1、sTNF-R2などの関係をまず、単解析を用いた。その結果、血清ホモシステイン値は年齢 ($r=0.361$, $P=0.012$) 推定糖尿病罹病期間 ($r=0.292$, $P=0.045$) 血清クレアチニン ($r=0.623$, $P<0.001$) sTNF-R1 ($r=0.415$,

$P<0.005$) sTNF-R2 ($r=0.371$, $P<0.01$) と有意な正相関を認めた。しかし、コレステロールやインスリン抵抗性などの因子とは何ら関連性が見られなかった。

次にこれら関連因子と血清ホモシステインの関与度を多変量解析を用いたところ血清クレアチン ($F=20.1$) と可溶性TNF受容体1 ($F=6.9$) の2つが血清ホモシステイン値の有意な説明変数であり、これら2因子で血清ホモシステイン値の49.3%を説明し得た。

2. 血清ホモシステインとビタミンB1, B2, B6, B12、葉酸の関係について

血清ホモシステインは血清ビタミンB1, B2, B6とは有意な相関は見られなかった。しかし、血清ホモシステインは血清ビタミンB12や葉酸値と有意な負の相関を呈した (図2、図3)。

D. 考察

BMI 27未満のインスリンやインスリン抵抗性改善薬を使用しない2型糖尿病のホモシステインに寄与する因子として腫瘍壊死因子の重要性を明らかにした。近年、腫瘍壊死因子の中でも本研究で明らかにしたが、可溶性TNF受容体が2型糖尿病の心血管障害発症増悪因子として報告されている。また申請者らは最近、可溶性TNF受容体がアルブミン尿や脈波速度にも関連性があることを2型糖尿病患者において明らかにした。そのため、ホモシステインがこれまで慢性血管合併症の危険因子として注目されたきたコレステロール、血圧やインスリン抵抗性などと独立して腫瘍壊死因子と関係し動脈硬化に寄与し得る可能性がある。さらに、興味ある点はこれらホモシステインが栄養の評価と関連している点である。ビタミン群の中でも、ホモシステインと関係が深かったのはビタミンB12と葉酸であった。そのため、ビタミンB12や葉酸を含んだ食事はホモシステインによると思われる慢性血管合併症の発症進展阻止に寄与する可能性がある。

食生活の欧米化は糖尿病のみならず糖尿病性慢性血管合併症の増悪につながるが、これ

までの食事療法に合併症を見据えた療法（葉酸、ビタミンB12を取り入れる）を検討する必要があると考える。今回呈示した申請者らの成績は今後、増大する糖尿病患者の慢性血管合併症の発症阻止にビタミンをはじめとする栄養を考えた治療が新たな試みとなされる重要性を明らかにするものとする。

E. 結論

BMI 27未満の2型糖尿病の血清ホモシステインに腫瘍壊死因子が重要な独立因子であることを明らかにした。さらに血清ホモシステインにビタミンB12や葉酸などの栄養が関連することが示唆された。そのため食事内容を見据えながら増大しつつある糖尿病性慢性血管合併症にとりくむ必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohgushi M, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Ohya M, Seino Y Soluble TNF receptor 2 is independently associated with brachial-ankle pulse wave velocity in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* (in press)
- 2) Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Ohgushi M, Kuroe A, Ohya M, Seino Y Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is strongly and independently associated with serum homocysteine in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29(4) 949-50 2006
- 3) Mitsui R, Fukushima M, Nishi Y, Ueda N, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kawakita T, Kurose T, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y Factors responsible for deteriorating glucose tolerance in newly diagnosed type 2 diabetes in Japanese men. *Metabolism* 55(1) 53-58 2006
- 4) Taniguchi A, Fukushima M, Ohya M, Nakai Y, Yoshii S, Nagasaka S, Matsumoto

K, Taki Y, Kuroe A, Nishimura F, Seino Y Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients *Metabolism* 55(1) 53-8 2006

- 5) Kawasaki Y, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Ohya M, Nagasaka S, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y Soluble TNF receptors and albuminuria in non-obese Japanese type 2 diabetic patients *Horm Metab Res* 37(10) 617-621 2005
- 6) Ohya M, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kawasaki Y, Nagasaka S, Kuroe A, Taki Y, Yoshii S, Hosokawa M, Inagaki N, Seino Y Three measures of tumor necrosis factor alpha activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients *Metabolism* 54(10) 1297-301 2005

2. 学会発表

- 1) 清野裕我が国の医療における病態栄養専門師の役割日本病態栄養学年次学術集会（平成18年1月）
- 2) 辻とも子, 福田正子, 北谷直美, 大屋道洋, 黒江彰, 福島光夫, 永田登志子, 浦上昌也, 谷口中, 清野裕 糖尿病患者に対する塩分嗜好 旨味添加効果の検討 日本病態栄養学年次学術集会（平成18年1月）
- 3) 中西祐子, 辻とも子, 北谷直美, 大屋道洋, 黒江彰, 谷口中, 清野裕, 山崎祥史, 白石浩荘 80キロカロリー一食の血糖値に対する影響 日本病態栄養学年次学術集会（平成18年1月）
- 4) 谷口中, 黒江彰, 大屋道洋, 清野裕 2型糖尿病の微量アルブミン尿と可溶性TNF受容体の関係について 日本糖尿病合併症学会(平成17年10月)
- 5) 北谷直美, 辻とも子, 黒江彰, 谷口中, 清野裕 糖尿病療養指導士としての栄養士の役割 日本糖尿病学会年次学術集会（平成17年5月）
- 6) 大屋道洋, 黒江彰, 山野言, 柳川滝子, 大串美奈子, 谷口中, 清野裕 外来糖尿病患者の自覚症状と糖尿病性神経障害との関連性について 日本糖尿病学会年次学術集

会（平成17年5月）

- 7) 山野言, 黒江彰, 大屋道洋, 柳川滝子,
大串美奈子, 小倉雅仁, 中井義勝, 福島光
夫, 長坂昌一郎, 稲垣暢也, 谷口中, 清野
裕 2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗
性 日本糖尿病学会年次学術集会（平成17
年5月）
- 8) 大串美奈子, 黒江彰, 大屋道洋, 柳川滝

子, 山野言, 福島光夫, 長坂昌一郎, 中井
義勝, 稲垣暢也, 谷口中, 清野裕 日本人
2型糖尿病における血中TNF値とインスリン
抵抗性 日本糖尿病学会年次学術集会（平
成17年5月）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1. ホモシステインの代謝系

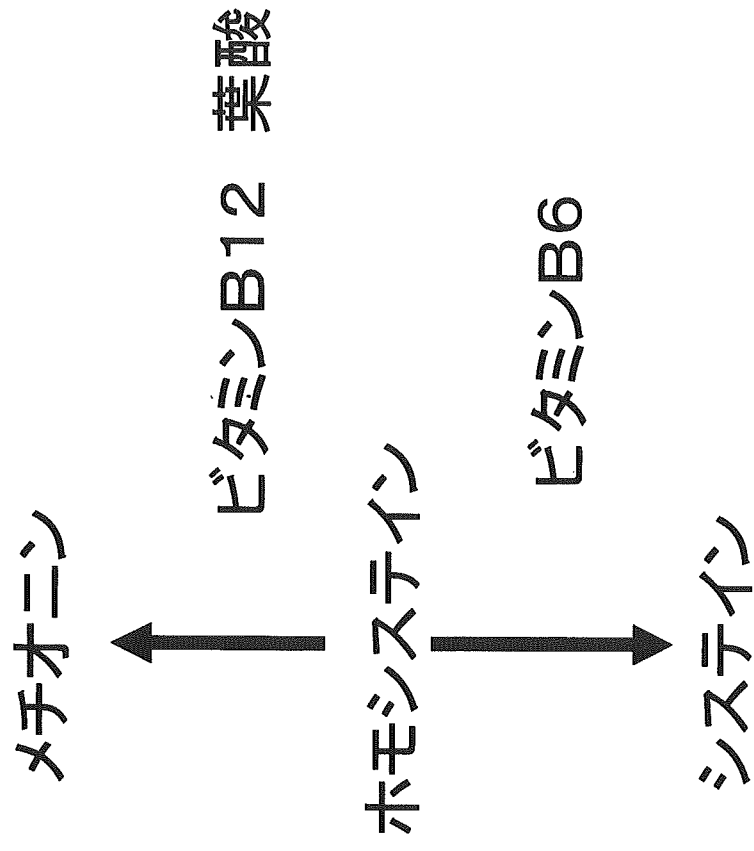


図2.

血清ホモシステインと血清ビタミンB1, B2, B6の関係(2型糖尿病)

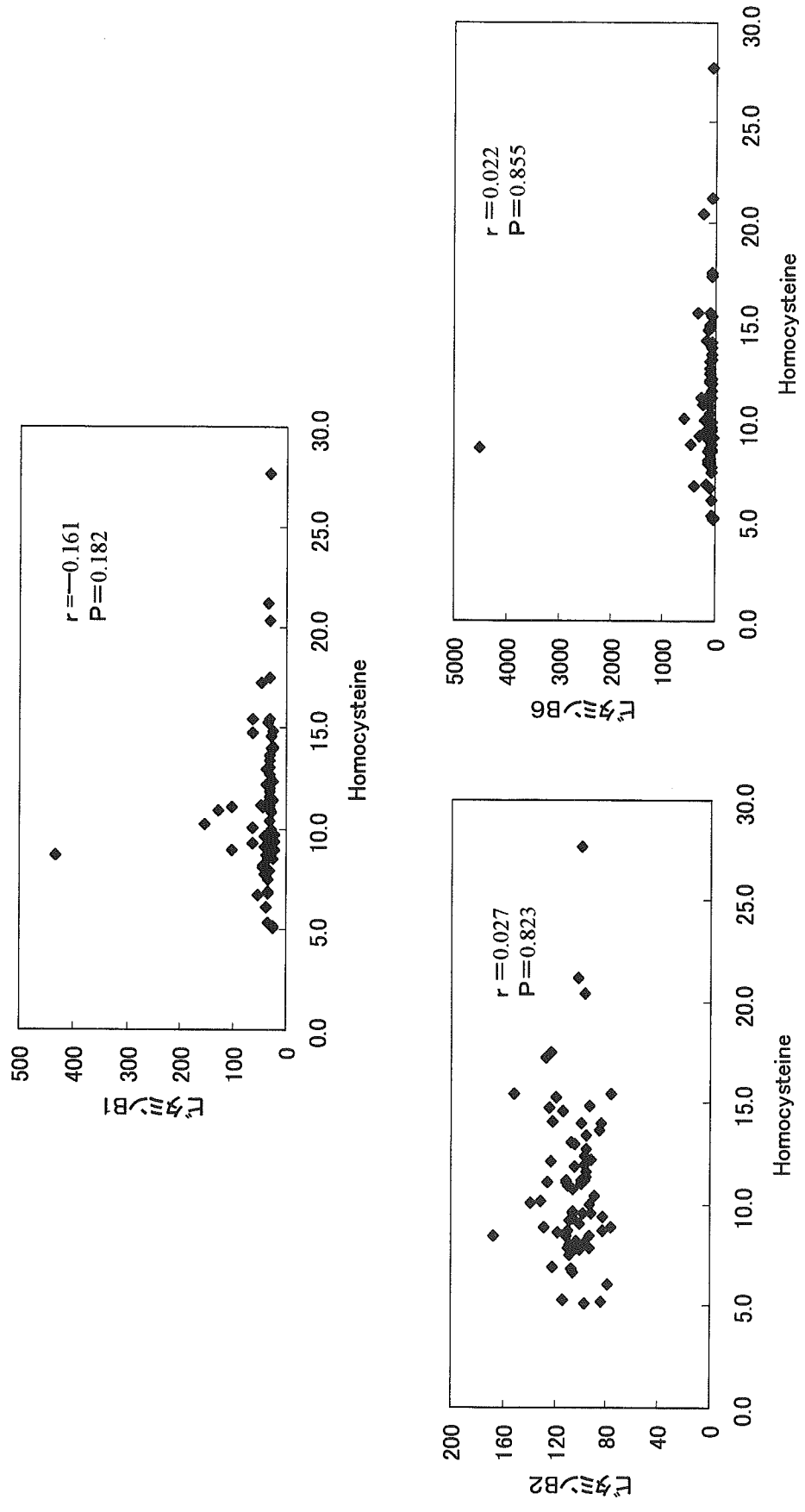


図3. 血清ホモシステインと血清ビタミンB12、葉酸の関係(2型糖尿病)

