

700500316 B

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15-17年度 総合研究報告書

主任研究者 清野 裕

平成18(2006)年 4月

目 次

I.	総合研究報告		
	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.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----	20

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
（総合）研究報告書

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

京都大学大学院医学研究科

助教授

谷口 中

関西電力病院

部長

幣 憲一郎

京都大学医学部

栄養管理室長

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の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、必要性を理解し同意の得られた43-84歳のBMI 27kg/m²未満の2型糖尿病患者97名（平均糖尿病罹病期間11.2年、平均BMI 23.0kg/m²、平均HbA1c 7.0%）を対象にBMI、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）、血清インスリン、可溶性E-selectin、leptin、TNF- α 、可溶性TNF受容体1（sTNF-R1）ならびにsTNF-R2、血清ホモステイン値、血清ビタミンB1、B2、B6、B12、葉酸を測定した。LDLコレステロールはFriedewald formulaにて算出した。インスリン抵抗性はHOMA-IRにて評価し、HOMA-IR>2.5をインスリン抵抗性群、HOMA-IR<2.5をインスリン感受性群と定義した。
- 2) 4症例計6回の膵島移植後の症例について、空腹時の血糖と空腹時の血清Cペプチドを測定し、その相関を検討した。
- 3) 上記で得られた指標 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、グルカゴン負荷試験で得られた6分後の血清Cペプチド値との相関を解析するとともに、血糖コントロールにおけるインスリン注射必要性との相関をロジスティック解析で検討した。

C. 研究結果

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

±5.3、2時間値92.5±4.5であり、中性脂肪((mg/dl)は前値86.0±10.7、1時間値94.1±10.4、2時間値105.4±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前値149.2±6.2、1時間値229.1±6.8、2時間値230.6±10.6であり、糖尿病膵島充足群のそれぞれ107.5±4.1、167.9±7.0、168.9±10.8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前値110.1±11.5、1時間値119.0±11.6、2時間値134.9±13.6であり、糖尿病膵島不足群のそれぞれ99.0±9.0、111.1±10.8、118.6±10.4に対し高値を示した。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。糖尿病合併症との関連を検索すると、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した。さらに、インスリン抵抗性と種々の因子の関与度について多変量解析を行ったところ、インスリン抵抗性の説明因子としてE-selectin、中性脂肪、leptin、IL-6がそれぞれ有意な独立説明変数であることを明らかにした。また、TNF- α の系は、インスリン抵抗性と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合併症を進展させうることを示した。また、血清ホモシステインの関与度を多変量解析により評価したところ、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12や葉酸値と有意な負の相関を呈した。

D. 考察

インスリン分泌障害を主体とした糖尿病症例には消化管ホルモ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消化管ホルモン分泌が低下する食事の指導が必要であり、この両者を的確に鑑別する必要がある。

BMI27kg/m²未満の日本人2型糖尿病のインスリン抵抗性を規定する独立した因子に血清中性脂肪以外にE-selectin、leptinが考えられた。E-selectin、レプチンは血清中性脂肪と並び近年心血管病変との関連性が指摘されており、2型糖尿病におけるインスリン抵抗性と慢性血管合併症の関連性を裏付ける上で重要であることが示唆された。現在の食事組成とこれら抵抗性因子の関連について解析に入っている。今後栄養そのものが慢性血管合併症の発症において重要であるか否かを評価する必要がある。

また、インスリン分泌能については従来定量性に乏しかったが、今回得られた指標SUITはHOMA- β と類似しているが、HOMA- β はインスリン治療中の症例には使えないのに対し、SUITは外来性に注射して投与するインスリン量がダイナミックに変動する膵島移植後においても一定値を示していた。また、わが国でよく使われるグルカゴン負荷試験とよく相関することが明らかとなった。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る。この指標をもとに、分泌と抵抗性の関連を解析している。

本指標で糖尿病症例を分別することにより、よりの確な食事療法に繋がることを期待される。

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(エネルギー比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、高エネルギーを避けた上に脂肪含有の少ない(20%以下)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、病態に応じてそれぞれ消化管ホルモン分泌が亢進する食事、低下する食事が必要であることが明らかとなった。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、膵島量を加味するより簡便な指標であるため、長期的に膵 β 細胞機能の予測が可能となり、糖尿病の治療方針

の決定に応用できる可能性を示した。

さらに本研究事業において、糖尿病と炎症の関連を明らかにすることができた。IL-6のシグナルはインスリン抵抗性に関連し、TNF- α のシグナルはインスリン抵抗性とは独立に糖尿病合併症に関連することを明らかにしている。したがって、インスリン抵抗性を主体としたいわゆるメタボリックシンドロームにおいて、飽和脂肪酸を中心とした高エネルギー高脂肪食は肥満を惹起するだけではなく、脂肪細胞や貪食細胞からのTNF- α の分泌亢進を介して血管障害を助長することなどから、いずれも飽和脂肪酸含有の少ない低脂肪食で、炭水化物の比率の大きい食事が大血管障害の防止に重要であることが示された。このように、糖尿病の食事療法は単にエネルギー制限に留まらず、糖尿病の病態に応じて栄養素の構成を変える食事療法が必要であることが本研究事業から明らかにすることができた。

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 endogenous 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, Miyawa

- ki 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
- 14) Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Yamano G, Yanagawa T, Ohgushi M, Ohya M, Yoshii S, Taki Y, Seino Y. Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 54(3):376-80, 2005.
- 15) Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y, Hosokawa M, Yamada Y, Inagaki N, Nakahata T The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or late-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 90(6) 3174-3178 2005
- 16) Radu RG, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Shimono D, Nabe K, Shimodahira M, Kominato R, Aramaki Y, Nishi Y, Funakoshi S, Yamada Y, Seino Y. Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity. *Am J Physiol* 288(2):E365-71, 2005
- 17) Takehiro M, Fujimoto S, Shimodahira M, Shimono D, Mukai E, Nabe K, Radu RG, Kominato R, Aramaki Y, Seino Y, Yamada Y. Chronic exposure to beta-hydroxybutyrate inhibits glucose-induced insulin release from pancreatic islets by decreasing NADH contents. *Am J Physiol* 288(2):E372-80, 2005
- 18) Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsuura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y. IGT with fasting hyperglycemia is more strongly associated with microalbuminuria than IGT without fasting hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 64(3):213-9, 2004
- 19) Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53(7):831-5, 2004
- 20) Mukai E, Kume N, Hayashida K, Minami M, Yamada Y, Seino Y, Kita T Heparin-binding EGF-like growth factor induces expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 176(2) 289-296 2004

- 21) Tsukiyama K, Yamada Y, Miyawaki K, Hamaaki A, Nagashima K, Hosokawa M, Fujimoto S, Takahashi A, Toyoda K, Toyokuni S, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide is the major insulinotropic factor in K(ATP) null mice. *Eur J Endocrinol.* 151(3):407-12, 2004
- 22) Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Holst JJ, Schuit F, Drucker DJ. Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory action of DPP-IV inhibitors. *Diabetes* 53(5) 1326-1335 2004
- 23) Inada A, Hamamoto Y, Tsuura Y, Miyazaki J, Toyokuni S, Ihara Y, Nagai K, Yamada Y, Bonner-Weir S, Seino Y. Overexpression of inducible cyclic AMP early repressor inhibits transactivation of genes and cell proliferation in pancreatic β cells. *Mol Cell Biol* 24(7) 2831-2841 2004
- 24) Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S, Fukushima M, Soga Y, Nakai Y. Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria. *Horm Metab Res* 36(2) 116-8 2004
- 25) Yamada Y, Seino Y. Physiology of GIP—a lesson from GIP receptor knockout mice. *Horm Metab Res* 36(11-12):771-4, 2004
- 26) Pamir N, Lynn FC, Buchan AM, Ehses J, Hinke SA, Pospisilik JA, Miyawaki K, Yamada Y, Seino Y, McIntosh CH, Pedersen RA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor null mice (GIPR^{-/-}) exhibit compensatory changes in the enteroinsular axis. *Am J Physiol* 284(5) E931-E939 2003
- 27) 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
- 28) Oya M, Hosokawa M, Tsukada H, Fukuda K, Nakamura H, Tsukiyama K, Nagashima K, Fujimoto S, Yamada Y, Seino Y. Effects of an aldose reductase inhibitor on gastroenteropathy in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 62(2) 69-77 2003
- 29) 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
- 30) Taniguchi A, Fukushima M, Seino Y, Sakai M, Yoshii S, Nagasaka S, Yamauchi I, Okumura T, Nin K, Tokuyama K, Yamadori N, Ogura M, Kuroe A, Nakai Y. Platelet count is independently associated with insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 52(10) 1246-1249 2003
- 31) 任和子、津田謹輔、谷口中、福島光夫、北谷直美、奥村裕英、長谷川順子、中井義勝 2型糖尿病患者における糖尿病に関連した日常生活のストレス原因に対するコーピングと血糖コントロールの関連 *糖尿病* 47(11):883-888、2004.
- 32) 山田祐一郎、松本慎一、福田一仁、濱崎暁洋、小倉雅仁、松岡啓子、藤本新平、興津輝、岩永康裕、野口洋文、米川幸秀、永田英生、柴田登志也、笠井泰成、前川平、清野裕、田中紘一 心停止ドナーからの膵島移植によってインスリン離脱した1型糖尿病の一症例 *糖尿病* 47(12): 945-950, 2004.

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キロカロリー間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)
- 15) 北谷直美, 辻とも子, 黒江彰, 谷口中, 清野裕 食事調査から糖尿病患者の食事の問題点と指導ポイントを考える 日本病態栄養学年次学術集会 (平成17年1月)
- 16) 浦瀬真理子, 山本奈穂子, 中西祐子, 幣憲一郎, 田中清, 山田祐一郎, 木戸詔子 糖尿病食事療法におけるQOLの評価 日本病態栄養学年次学術集会 (平成17年1月)
- 17) 幣憲一郎, 中西祐子, 田中清, 山田祐一郎, 清野裕 SF-36, EQ-5Dを用いた糖尿病患者のQOL評価 日本糖尿病学会近畿地方会 (平成16年11月)
- 18) 北谷直美, 辻とも子, 黒江彰, 谷口中, 清野裕 食事調査から糖尿病患者の食事の問題点と指導ポイントを探る 日本糖尿病学会近畿地方会 (平成16年11月)
- 19) 小倉雅仁, 谷口中, 黒江彰, 福島光夫,

中井義勝、長坂昌一郎、山田祐一郎、清野裕 日本人2型糖尿病の炎症マーカー(IL-6・CRP)について 日本糖尿病学会年次学術集会(平成16年5月)

本内科学会年次学術集会(平成16年4月)

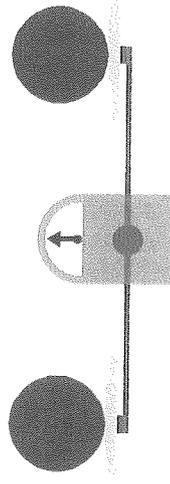
H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

20) 清野裕 2型糖尿病の病態と発症機構 日

糖尿病の多様性

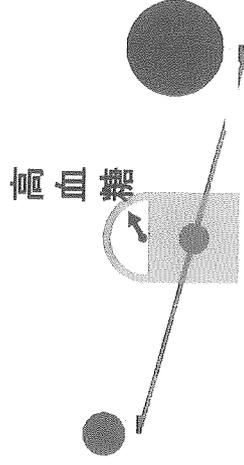
正常

インスリン分泌 インスリン抵抗性



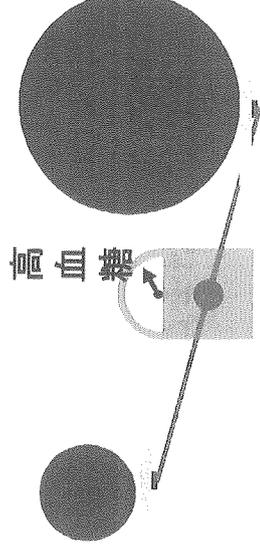
糖尿病状態

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

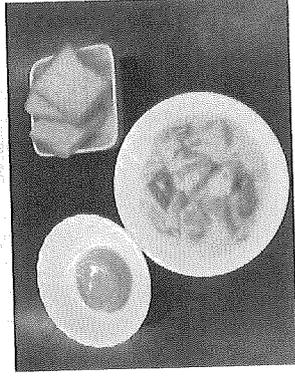
インスリン分泌 インスリン抵抗性



インスリン抵抗性型

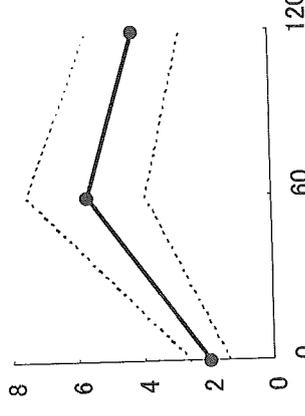
研究方法

食事負荷試験



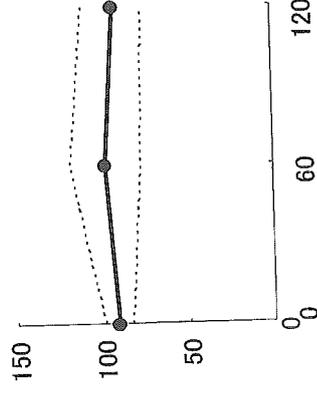
エネルギー: 451 kcal
炭水化物 : 57.6 g
脂肪 : 16.6 g (エネルギー比33%)

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膵島量推定の指標の開発

インスリン抵抗性の評価

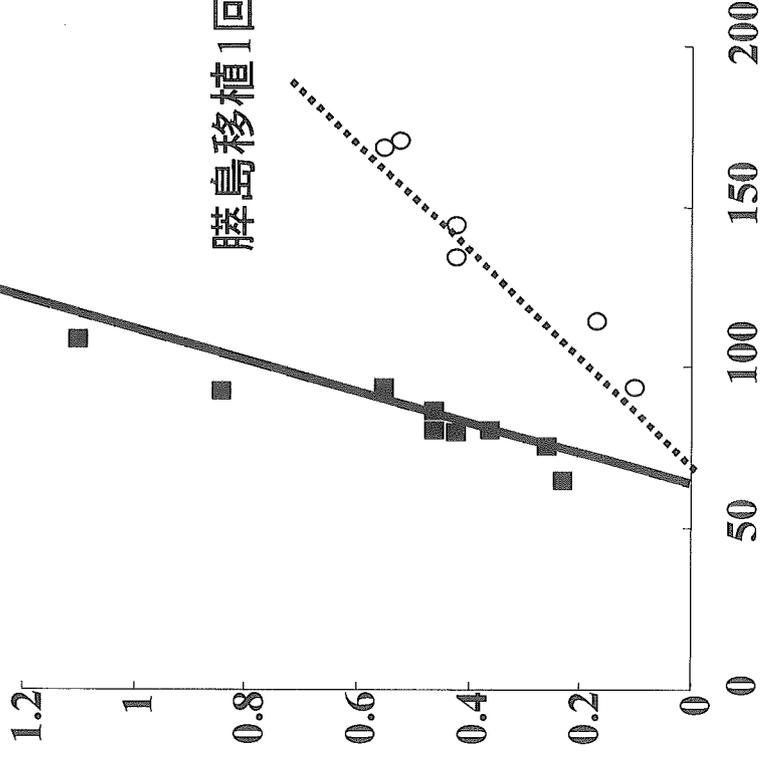
糖尿病合併症の評価

主任研究者 清野 裕

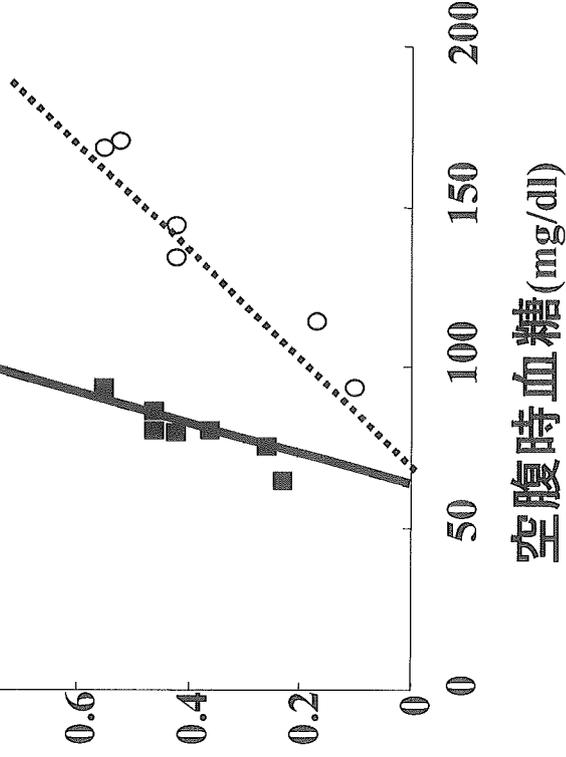
膵島量推定の指標の開発

空腹時Cペプチド

膵島移植2回目



膵島移植1回目

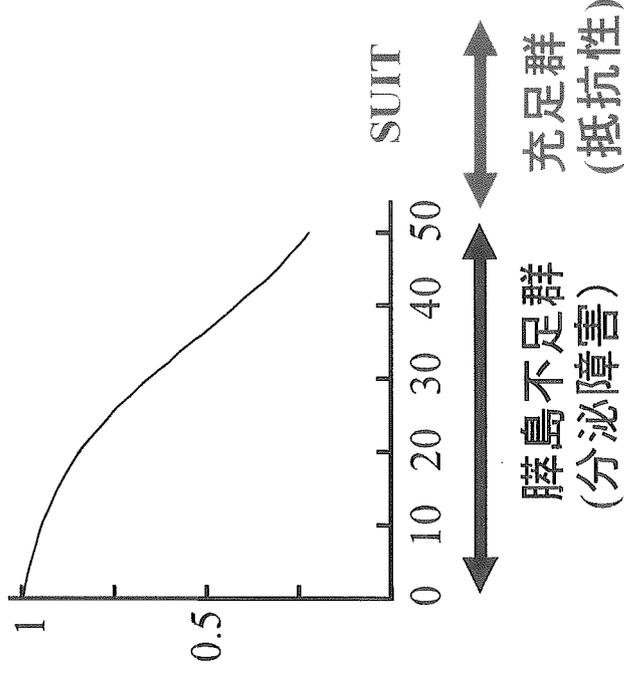


Secretory Units of Islets in Transplantaion

SUIT = 1485 x Cペプチド / (FPG-61.8)

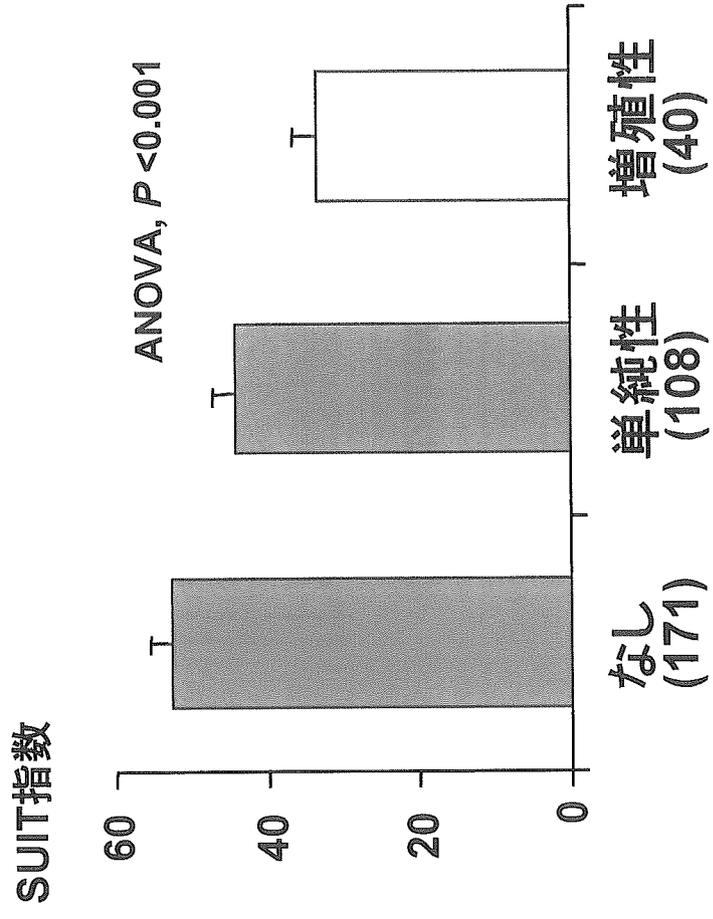
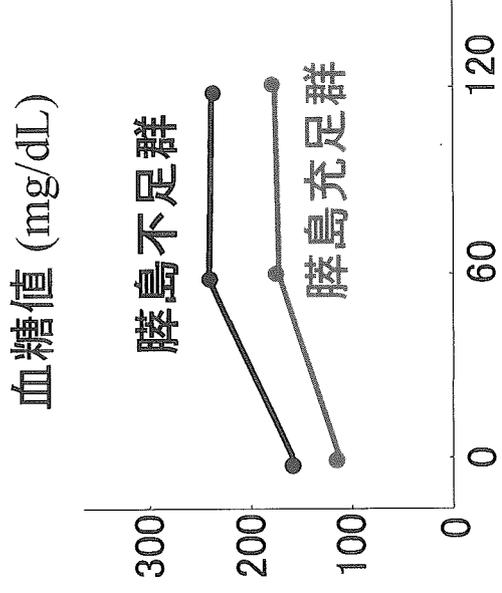
(ng/ml) (mg/dl)
NGT case ≈ 100

インスリン注射が必要な確率



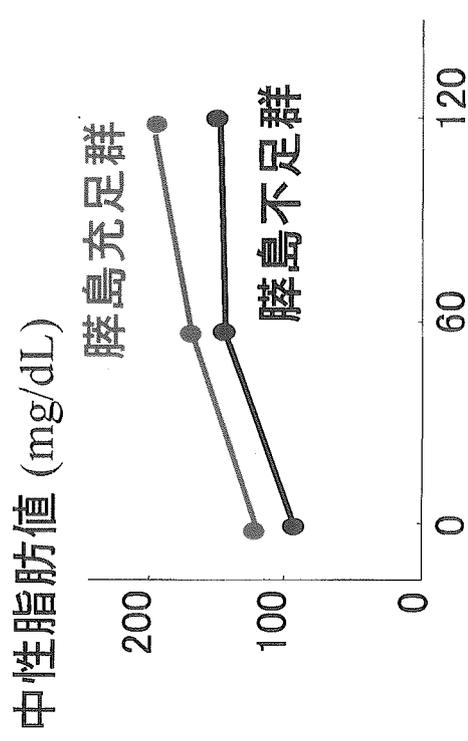
インスリン分泌障害型の特徴

膵島量と網膜症の進展



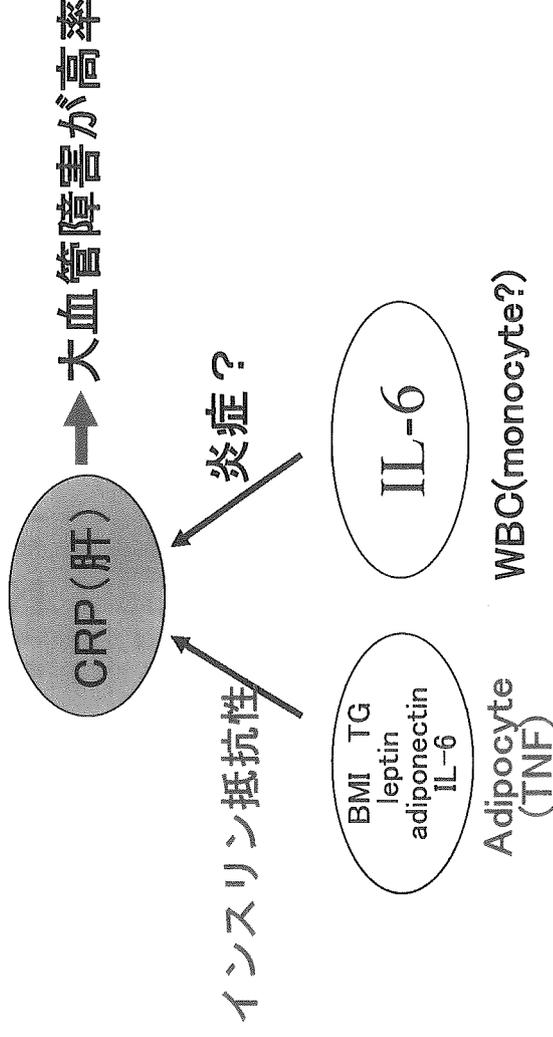
血糖値を上げない食事療法が重要

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



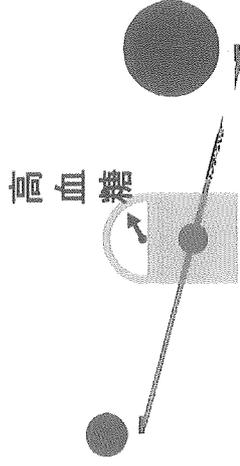
脂質・炎症反応を惹起しない食事療法が重要

病態に応じた糖尿病の食事療法の提言

糖尿病状態

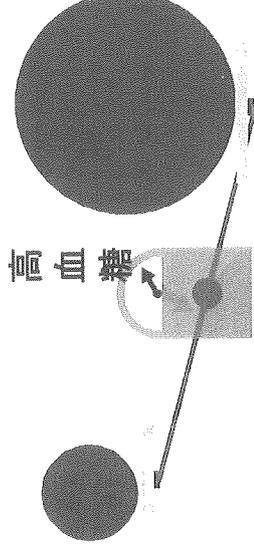
インスリン分泌

インスリン抵抗性



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

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

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
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.	<i>Diabetes Care</i>	(in press)		
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.	<i>Diabetes Res Clin Pract</i>	(in press)		
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 endogenous factor promoting new bone formation following food ingestion.	<i>Mol Endocrinol</i>	(epub ahead of print)		
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.	<i>Diabetes Res Clin Pract</i>	(in press)		
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	<i>Diabetes Care</i>	29(4)	949-50	2006

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 or deteriorating glucose tolerance in newly diagnosed type 2 diabetes in Japanese men.	<i>Metabolism</i>	55(1)	53-58	2006
Taniguchi A, Fukushima M, Ohya M, Nakai Y, Yoshi S, Nagasaka S, Matsumoto K, Taki Y, Kuroe A, Nishimura F, Seino Y	Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients	<i>Metabolism</i>	55(1)	53-8	2006
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.	<i>Diabetes Res Clin Pract</i>	70(1)	46-52	2005
Zhou H, Yamada Y, Tsukiyama K, Miyawaki K, Hosokawa M, Nagashima K, Toyoda K, Naitoh R, Mizunoya W, Fushiki T, Kawakita T, Seino Y	Gastric inhibitory polypeptide modulates adiposity and fat oxidation under diminished insulin action.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	335(3)	937-942	2005
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.	<i>Metabolism</i>	54(12)	1593-1599	2005
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	<i>Horm Metab Res</i>	37(10)	617-621	2005
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 non-obese Japanese type 2 diabetic patients	<i>Metabolism</i>	54(10)	1297-301	2005
Miki T, Minami K, Shinozaki H, Matsumura 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	<i>Diabetes</i>	54(4)	1056-1063	2005

Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Kuroe A, Yamano G, Yanagawa T, Ohgushi M, Ohya M, Yoshii S, Taki Y, Seino Y	Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients.	<i>Metabolism</i>	54(3)	376-80	2005
Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y, Hosokawa M, Yamada Y, Inagaki N, Nakahata T	The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	90(6)	3174-3178	2005
Radu RG, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Shimonodaira M, Shimono D, Nabe K, Shimodaira M, Kominato R, Aramaki Y, Nishi Y, Funakoshi S, Yamada Y, Seino Y	Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity.	<i>Am J Physiol</i>	288(2)	E365-E371	2005
Takehiro M, Fujimoto S, Shimodaira M, Shimono D, Mukai E, Nabe K, Radu RG, Kominato R, Aramaki Y, Seino Y, Yamada Y	Chronic exposure to β -hydroxybutyrate inhibits glucose-induced insulin release from pancreatic islets by decreasing NADH contents.	<i>Am J Physiol</i>	288(2)	E372-E380	2005
Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, Matsura T, Yasuda K, Hosokawa M, Seino Y, Yamada Y	IGT with fasting hyperglycemia is more strongly associated with microalbuminuria than IGT without hyperglycemia.	<i>Diabetes Res Clin Pract</i>	64(3)	213-219	2004
Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y	Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes.	<i>Metabolism</i>	53(7)	831-835	2004
Mukai E, Kume N, Hayashida K, Minami M, Yamada Y, Seino Y, Kita T	Heparin-binding EGF-like growth factor induces expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells.	<i>Atherosclerosis</i>	176(2)	289-296	2004

Tsukiyama K, Yamada Y, Miyawaki K, Hamasaki A, Nagashima K, Hosokawa M, Fujimoto S, Takahashi A, Toyoda K, Toyokuni S, Oiso Y, Seino Y	Gastric inhibitory polypeptide is the major insulinotropic factor in K_{ATP} null mice.	<i>Eur J Endocrinol</i>	151(3)	407-412	2004
Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Holst JJ, Schuit F, Drucker DJ	Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory action of DPP-IV inhibitors.	<i>Diabetes</i>	53(5)	1326-1335	2004
Inada A, Hamamoto Y, Tsuura Y, Miyazaki J, Toyokuni S, Ihara Y, Nagai K, Yamada Y, Bonner-Weir S, Seino Y	Overexpression of inducible cyclic AMP early repressor inhibits transactivation of genes and cell proliferation in pancreatic β cells.	<i>Mol Cell Biol</i>	24(7)	2831-2841	2004
Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S, Fukushima M, Soga Y, Nakai Y.	Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria.	<i>Horm Metab Res</i>	36(2)	116-8	2004
Yamada Y, Seino Y	Physiology of GIP-a less on from GIP receptor knockout mice.	<i>Horm Metab Res</i>	36(11-12)	771-774	2004
Pamir N, Lynn FC, Buchan AM, Ehses J, Hinke SA, Pospisilik JA, Miyawaki K, Yamada Y, Seino Y, McIntosh CH, Pederson RA	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor null mice ($GIPR^{-/-}$) exhibit compensatory changes in the enteroinsular axis.	<i>Am J Physiol</i>	284(5)	E931-E939	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.	<i>Metabolism</i>	52(2)	142-145	2003