

O1-9-3 疾患感受性遺伝子による2型糖尿病発症予測の検討

大中 佳三¹、河野 倫子²、山本 健³、河手 久弥²、野村 政壽²、古野 純典⁴、井口登與志⁵、高柳 涼一²

¹九州大学大学院 医学研究院 老年医学、²九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学、³九州大学 生体防御医学研究所 ゲノミクス分野、⁴国立健康・栄養研究所、⁵九州大学 先端融合医療 レッドクロナビ研究拠点

【目的】2型糖尿病の発症には遺伝因子と環境因子が関与する。遺伝因子として全ゲノム関連解析 (GWAS) により複数の2型糖尿病感受性遺伝子が同定されている。今回我々は、日本人の中・高齢者における疾患感受性遺伝子による2型糖尿病発症予測について、地域住民大規模コホートをを用いて prospective な検討を行った。【方法】対象は九州大学福岡コホート研究の基礎調査参加者12,948名。基礎調査時にすでに糖尿病と診断されていた者、慢性疾患を有する者 (がん、肝硬変、腎不全など) を除外した。糖尿病の新規罹患はHbA1c (NGSP) $\geq 6.5\%$ または薬物 (血糖降下薬、インスリン) による治療中のものとした。ゲノムDNAの採取、解析は文書にて同意を取得、GAWGS等で報告された糖尿病感受性遺伝子のSNPについてTaqMan法にてタイピングを行い、ロジスティック回帰分析による統計解析を行った。【結果】複数のSNPにて糖尿病新規発症と有意な関連を認め、特にKCNQ1、CKDAL1の遺伝子多型とは強い関連が認められた ($P < 0.0001$)。また年齢、性別や肥満の有無などにより関連する遺伝子多型に相違が認められた。【考察】GWASで同定された複数の2型糖尿病感受性遺伝子が糖尿病新規発症と関連していることが確認された。また年齢、性差や肥満の有無により関連する遺伝子が異なっており、これらの遺伝情報を基にしたオーダーメイドの糖尿病発症予測プログラム開発が重要と考えられた。

O1-9-5 妊娠糖尿病の内分泌病態—レニンアンギオテンシン系と血圧、腎機能—

佐藤 忍、近藤 義宜、井上雄一郎、宮崎 裕子、細川 紗帆、木村 雅代、平馬 誠之

茅ヶ崎市立病院 代謝内分内分泌科

【目的】妊娠糖尿病患者では循環血液量の増加に伴い、腎糸球体では過濾過の状態が認められる。本研究では妊娠糖尿病患者を対象にレニン—アルドステロン系が内分泌を測定すると共に血圧、蛋白尿、腎機能の経過を経過を検討した。【対象】妊娠糖尿病と診断された15例の入院患者 (年齢 32.7 ± 3.5) に診断時妊娠週齢 (25.6 ± 7.4)、診断時経口糖負荷試験 (前値 88.9 ± 12.7 ; 60分 179.5 ± 26.8 ; 120分 156.5 ± 31.1)、食事療法 (熱量 1845 ± 85 ; 塩分 $6g$)、内分沁 (レニン活性 PRA、アルドステロン PAC、ACTH、コルチゾール、エストロゲン、黄体生成素、プロゲステロン、LH、FSH、プロラクチン、血糖・インスリン日内変動、HbA1c、微量アルブミン尿を測定した。外来では糖代謝、血圧、eGFR、蛋白尿の経過を観察した。【成績】入院時血圧: $112.7 \pm 15.6/65.3 \pm 13.0$, eGFR: 111.0 ± 17.9 , アルブミン尿: 8.6 ± 3.3 , HbA1c: 5.5 ± 0.45 , 尿CPR/日: 143 ± 92 , PRA: 10.3 ± 9.1 , PAC: 549 ± 243 , ACTH: 30.2 ± 13.3 , コルチゾール: 20.7 ± 3.3 , E2: 11769 ± 9803 , プロゲステロン: 145 ± 177 , プロラクチン: 261 ± 167 , 経過: 塩分制限、糖代謝管理を行い、血圧上昇なく、蛋白尿を出現しなかった。平均分娩週齢 37.6 ± 1.5 、奇形、新生児低血糖、呼吸障害は認めなかった。【結論】初診時正常血圧妊娠糖尿病患者では著明な高レニン—高アルドステロンの病態にあるが、eGFRは過濾過の状態にあり、血圧の上昇はなく蛋白尿も認められなかった。

O1-9-7 メタアナリシスによる低炭水化物食に伴う2型糖尿病発症リスクの検証

能登 洋、後藤 温、辻本 哲郎、野田 光彦

国立国際医療研究センター糖尿病研究部

【目的】低炭水化物 (糖質制限) 食は短期的な体重減量や動脈硬化リスクファクター改善に有効であることが示唆されている。しかし長期的には総死亡リスクが上昇する可能性が示されているがその原因は不明であり、糖代謝への影響に関して一致した結論に達していない。我々は低炭水化物食に伴う2型糖尿病発症リスクのメタアナリシスを行った。【方法】Medline・EMBASE・ISI Web of Science・Cochrane Library・ClinicalTrials.govによる2013年9月10日までの検索とその該当文献中の引用文献から適切な研究を選択しメタアナリシスを行った。【結果】11件のコホート研究がメタアナリシスに選択された。総375,995人 (女性70%、追跡期間6-20年間の2型糖尿病発症者26,696人) ににおけるリスクは低炭水化物食群 (炭水化物約35%、200g/日) と高炭水化物食群 (炭水化物約50%、300g/日) 間有意差を認めなかった (調整リスク比1.07 [95%信頼区間0.94-1.22], $p=0.30$)。また、5件の横断研究 (総30,390人) のメタアナリシスでも有意差を認めず (調整リスク比1.06 [0.45-2.51], $p=0.90$)、コホート研究と横断研究を併せた結果でも有意差を認めなかった。なお、介入研究や日本からのデータはなかった。【結論】低炭水化物食に伴う2型糖尿病発症リスクには、有意な増減がないことが示唆された。

O1-9-4 クッシング症候群患者の空腹時血糖は低値を示す

大月 道夫¹、玉田 大介¹、田淵優希子¹、向井 康祐¹、北村 哲宏¹、森田 真也²、笠山 宗正²、下村伊一郎¹、古賀 正史³

¹大阪大学大学院医学系研究科 内分沁・代謝内科、²公益財団法人日本生命済生会付属日生病院 総合内科、³市立川西病院 糖尿病・内分沁内科

【目的】グルココルチコイド (GC) の慢性投与により空腹時血糖は有意に低値を、経口ブドウ糖負荷 (OGTT) 後血糖は有意に高値を示すことが報告された (Burt et al. 2012)。今回、慢性的GC過剰状態であるクッシング症候群 (CS) 患者においても同様の病態が存在するかについて検討した。【対象と方法】CS 16例 (クッシング病5例、副腎腺腫9例、AIMAH 2例; 糖尿病合併8例、糖尿病非合併8例)、年齢および性別をマッチしたコントロール (2型糖尿病32例、非糖尿病32例) を対象とした。肝疾患、腎疾患、甲状腺疾患、貧血症例は除外した。また一部の症例において75g OGTTを施行した。【結果】CS症例において空腹時血糖 (FPG) とHbA1cは相関傾向を認め、その回帰直線はコントロールに比し下方へシフトしていた。また、CS患者のFPG/HbA1c比はコントロールに比し有意に低値であった (15.4 ± 4.4 vs. 18.3 ± 2.3 , $P < 0.001$)。糖尿病非合併CS患者においてHbA1cはコントロールと有意差を認めなかった ($5.6 \pm 0.4\%$ vs. $5.5 \pm 0.4\%$, $P=0.556$) が、FPGは有意に低値であり (86 ± 11 mg/dl vs. 95 ± 8 mg/dl, $P=0.042$)、OGTT 2時間後血糖は有意に高値であった (144 ± 19 mg/dl vs. 113 ± 20 mg/dl, $P=0.007$)。【結語】CS症例においてFPGは低値を示し、負荷後血糖が高値を示すことが明らかになった。したがって、CS症例に対してFPGのみでは耐糖能を評価しないように注意する必要がある。

O1-9-6 インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるインスリン負荷試験の有用性

沖田 考平¹、岩橋 博見²、小澤 純二²、岡内 幸義²、北村 哲宏²、岸田 堅²、西澤 均²、前田 法一²、大月 道夫²、船橋 徹²、今川 彰久²、下村伊一郎²

¹兵庫県立西宮病院 糖尿病・内分沁内科、²大阪大学大学院医学系研究科 内分沁・代謝内科

【目的】インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性評価のためのインスリン負荷試験の有用性を検討する。【対象・方法】1. 2型糖尿病患者19名 (男性12名・女性7名、年齢 53.6 ± 14.9 歳、BMI 23.3 ± 5.5 、HbA1c $8.7 \pm 1.2\%$) においてインスリン頻回注射にて血糖改善後、正常血糖高インスリンクランプ検査およびインスリン負荷試験 (KITT) を行い、両者の関係を検討した。2. 2型糖尿病患者135名 (男性65名・女性70名、年齢 61.7 ± 9.5 歳、BMI 23.5 ± 4.2 、HbA1c $9.2 \pm 1.6\%$) においてインスリン治療にて血糖改善後、ITTを行い各種臨床パラメーターとの関係を検討した。【結果】1. クランプ検査におけるグルコース注入率 (M値) とKITTは有意な正の相関 ($r=0.790$, $p < 0.001$) を認めた。2. Body Mass Index ($r=-0.279$, $p=0.0011$)、腹囲 ($r=-0.318$, $p=0.0004$)、Visceral Fat Area ($r=-0.345$, $p=0.0011$) および \log HOMA-IR ($r=-0.307$, $p=0.0003$) は \log KITT と有意な負の相関を認め、HDL-C ($r=0.204$, $p=0.0183$)、LDL-C ($r=0.216$, $p=0.0121$)、adiponectin ($r=0.206$, $p=0.0384$) は \log KITT と有意な正の相関を認めた。【結論】インスリン治療中の2型糖尿病患者においても、インスリン負荷試験はインスリン抵抗性評価に有用である。

O1-9-8 腎交感神経切除術はSGLT-2経路の抑制を介してインスリン抵抗性を改善する

西山 成¹、Asadur Rahman¹、藤澤 良秀²、Abu Sufun¹、中野 大介¹、小堀 浩幸¹、Rafiq Kazi¹

¹香川大学医学部薬理学、²香川大学総合生命科学研究センター

【目的】治療抵抗性高血圧患者に対して腎交感神経アブレーション術を行うと、降圧のみならず糖代謝が改善することが報告されているが、本研究ではそのメカニズムについて、SGLT-2に着目して検討した。【方法・成績】実験は、正常LETOラットとメタボリックシンドロームを生じている肥満OLETFラットを使用した。右片腎摘出術を施したOLETFラットでは、コントロールLETOラットと比較して、肥満、高血圧、インスリン抵抗性、腎SGLT-2発現の増加が見られた。肥満OLETFラットの腎交感神経を外科的に切除すると、血中のカテコラミンが減少したが、全身血圧には有意な影響を与えなかった。一方、糖負荷試験などによってOLETFで観察されたインスリンの抵抗性は、腎交感神経切除によって有意に改善した。このような腎交感神経切除によるインスリン抵抗性の改善作用は、骨格筋や脂肪での糖の取り込み改善を伴っていた。さらに興味深いことに、腎交感神経切除は、腎近位尿管におけるSGLT-2の発現を低下して、尿糖を数倍増加させた。培養ヒト近位尿管細胞を使用して解析を進めた結果、高血糖とノルアドレナリンは、SGLT-2発現を遺伝子レベルで増加させることが明らかとなった。【結論】メタボリックシンドロームを発症した肥満OLETFラットではインスリン抵抗性を生じているが、その病態に交感神経の活性化を介したSGLT-2発現の増加が関与していることが示された。また、腎交感神経切除によるインスリン抵抗性の改善効果は、遠心性交感神経活動の抑制による各臓器での糖の取り込み向上のみならず、合わせて求心性交感神経の抑制を介したSGLT-2発現低下による尿糖の増加作用も寄与している可能性が示唆された。

P3-9-1 代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内情報伝達の解析と生活習慣病治療への応用

山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、門脇 孝
 東京大学 医学部 糖尿病・代謝内科

【目的】アディポネクチン(Ad)の低下が、糖尿病増進の主因になっており、Ad受容体(AdipoR)欠損マウスの解析により、肝臓において、AdはAdipoR1を介してAMPK経路を活性化して糖新生を抑制、脂肪酸の燃焼を促進することを報告した。本研究においては、代謝に重要な各組織において、AdによるAdipoR1・AdipoR2を介した細胞内シグナル伝達経路を解明することを目的とした。【成績】ミトコンドリアの数と機能に着目して検討したところ、骨格筋ではミトコンドリアの生成と数に重要なPGC-1 α の発現を増加させた。更に、AMPK/SIRT1を介したPGC-1 α の脱アセチル化により、PGC-1 α の活性を正に制御していた。一方で肝臓においては、AdはPGC-1 α の発現を負に抑制した。また、欠損マウスの各組織を用いた遺伝子解析により、Ad/AdipoR1・AdipoR2経路は脂肪組織においては、PPAR α よりもPPAR γ より増加させ、骨格筋においては、PPAR α 同様、PPAR δ を増加させた。【結論】骨格筋におけるミトコンドリアの数・機能の低下、PGC-1 α の低下は、ヒトの2型糖尿病の原因という仮説が提唱されており、Ad/AdipoR1の経路の低下がその上流である可能性が示唆された。肝臓においては、Ad/AdipoR1経路がPGC-1 α 量を負に抑制していることに関しては、肝臓・骨格筋において、共にAMPKが活性化されるので、AMPKと独立した作用による違いの可能性と、AMPKの下流にあって、PGC-1 α の制御に関わる因子の組織毎の違いなどの可能性が考えられる。そのメカニズムの解明は生活習慣病治療法開発の良い分子標的を提供するものと考えられる。

P3-9-3 Nucleobindin-2 (NUCB2) と TNF- α 受容体

岡田 秀一¹、齋藤 従道²、山田英二郎³、多賀谷裕子³、大島 喜八²、山田 正信³

¹群馬大学医学部附属病院 内分泌糖尿病内科、²群馬大学 健康支援センター、³群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学

【はじめに】Extracellular tumor necrosis factor (TNF) 受容体はTNFと結合しTNFの作用に影響を及ぼすことが知られている。Extracellular TNFR1 (type1 TNF受容体)の形成にはaminopeptidase regulator of TNFR1 shedding (ARTS-1)とTNFR1との結合が必要と報告されている。2006年にLevine等は、ARTS-1の結合分子としてNUCB2を報告し、NUCB2がextracellular TNFR1の形成に重要な役割を担っていることを報告した。【目的】NUCB2がTNFR1量に影響を及ぼすか否かを培養脂肪細胞で検討する。【方法】3T3-L1脂肪細胞を用いNUCB2を過剰発現させて対照群と比較した。Western blotでインスリン刺激によるインスリン受容体の β -subunit並びにAktの磷酸化を観察した。次に、TNF- α 刺激によるIRS-1のS636/639の磷酸化の変化とNUCB2過剰発現後の細胞内のTNFR1の量について検討した。【結果】NUCB2の過剰発現はインスリン受容体 β -subunit並びにAktの磷酸化には影響を与えなかった。TNF- α 刺激により増強したIRS-1のS636/639残基の磷酸化はNUCB2の過剰発現で著明に減少し、細胞内のTNFR1量も減少した。【考察】NUCB2のmRNAがヒト2型糖尿病患者の骨格筋で増加している報告がなされたが、NUCB2はTNF- α シグナル、インスリン抵抗性を調節している可能性がある。

P3-9-5 骨格筋におけるAktの役割の検討

笹子 敬洋^{1,2}、植木浩二郎^{1,2}、戸田郷太郎²、添田光太郎²、Morris J. Birnbaum³、門脇 孝^{1,2}

¹東京大学 システム疾患生命科学による先端医療技術開発 (TSBMI)、²東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科、³The University of Pennsylvania

【目的・方法】加齢に伴うインスリン抵抗性の原因として、骨格筋量の減少が近年注目されている。我々はこのような老化現象に対し、インスリンシグナルの低下が寧ろ促進的に作用するとの仮説を立て、モデルマウスを用いた解析を行なった。【結果】野生型マウスの骨格筋を用いて解析を行なったところ、加齢に伴いインスリンシグナルは、特にAktを含む下流で障害されていた。そこでそのモデルとして、骨格筋特異的Akt1/2ダブル欠損マウス(Mic1fAkt1/2 DKOマウス)を作製した。このマウスは4週齢までは明らかな変化を示さなかったが、8週齢の時点で体重と速筋の重量の減少が明らかとなり筋力も低下、また骨格筋におけるインスリンシグナルの低下を認めた。しかしながら全身の耐糖能とインスリン抵抗性は対照マウスと変わらず、また興味深いことにインスリン刺激による骨格筋のグルコース取り込みも保たれていた。加齢に伴う変化を継続して観察したところ、32週齢の時点でダブル欠損マウスは耐糖能障害とインスリン抵抗性を呈し、筋力に加えて持久力も著明に低下していた。この際速筋においてグルコース取り込みが低下し、ミトコンドリアの生成や酸化的リン酸化関連の遺伝子の発現にも低下を認めた。これらに加えて全身の脂肪量が体重や骨格筋重量とは対照的に増加しており、脂肪分布を調節するような何らかの液性因子を、骨格筋がAkt依存的に分泌している可能性が考えられた。【結論】骨格筋におけるAktシグナルの抑制は、加齢に伴う筋肉量の減少と更なるインスリン抵抗性の原因となり、また肥満にもつながる可能性が示唆された。

P3-9-2 糖尿病モデルマウスにおける血中Osteonectin濃度の検討

呉烏徳朝胡¹、飯塚 勝美^{1,2}、土田 宏美¹、堀川 幸男¹、武田 純¹
¹岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学、²岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター

【背景】分泌蛋白Osteonectinは細胞外マトリックス蛋白の一種として知られ、肥満糖尿病病態への関与が示唆されている。しかしながら、血中Osteonectin濃度と体重及び脂肪重量との相関については様々な報告があり、議論が分かれている。【目的】糖尿病マウスモデル(Streptozocin投与マウスおよび高脂肪食マウス)を用いて、体重(BW)や白色脂肪重量(WAT)とOsteonectinレベル(WAT mRNA発現量と血中濃度)の相関についてLeptinレベルと比較検討する。【方法及び成績】Vehicle群に比べ、Streptozocin投与マウスでは、BW(26 \pm 1vs20 \pm 2g)とWAT重量(0.34 \pm 0.07vs0.07 \pm 0.04g)の減少に一致し、WAT Osteonectin mRNA発現量(1.24 \pm 0.05vs0.48 \pm 0.01)、Leptin mRNA発現量(1.03 \pm 0.1vs0.06 \pm 0.01)、血中Leptin濃度(3.33 \pm 1.02vs0.85 \pm 0.32ng/ml)は減少したが、血中Osteonectin濃度は(159 \pm 28vs143 \pm 56ng/ml)と不変であった。次に高脂肪食マウスでは正常食マウス群に比し、BW(29 \pm 2vs35 \pm 3g)やWAT重量(0.47 \pm 0.03vs1.46 \pm 0.28g)の増加と一致し、WAT Osteonectin mRNA発現量(1.26 \pm 0.03vs2.84 \pm 0.08)およびLeptin mRNA発現量(1.32 \pm 0.04vs4.56 \pm 0.1)および血中Leptin濃度(5.7 \pm 0.6vs21.6 \pm 4.3ng/ml)は増加したが、血中Osteonectin濃度(182 \pm 79vs136 \pm 81ng/ml)は不変であった。最後に、血糖や血中Insulin濃度と血中Osteonectin濃度には相関はみられなかった。【結論】体重及び脂肪重量を反映するマーカーとして、血中Osteonectin濃度よりもむしろWAT Osteonectin mRNA、WAT Leptin mRNA、血中Leptin濃度が有用と思われる。

P3-9-4 血糖変動は心筋細胞において炎症と酸化ストレス、アポトーシスを引き起こす

鈴木 博史、坂本 昌也、井内 裕之、大橋謙之亮、林 毅、東條 克能、宇都宮一典

東京慈恵会医科大学 医学部 医学科 糖尿病・代謝・内分泌内科

【背景】近年、CGMの普及やACCORD試験の結果から、2型糖尿病患者における血糖値の良質なコントロールに注目が集まっている。また、大血管障害の予防には、食後高血糖の是正が重要と考えられているが、血糖変動(高血糖、低血糖)がもたらす心臓への影響を検証した報告は少ない。今回我々は、血糖変動の刺激による心臓への影響を検討した。【方法及び結果】我々は、新生児ラットの心筋初代培養を用いて反復的な血糖変動刺激を作成するために、3種類のグルコース濃度(5.5mol/L、25mol/L、1mol/L)のメディアムを用いて4時間毎にメディアムチェンジを行いながら28時間培養した。また、浸透圧の補正としてマンニトールを使用した。正常血糖群100mg/dl(Low glucose:LG)、高血糖変動群100-450mg/dl(Oscillation:OsG)、低血糖変動群20-100mg/dl(Hypoglycose:NG)の3群比較とした。そして、我々は各種マーカー(12-Lipoxygenase, TNF- α , p53, PUMA, p21)と酸化ストレス(4-HNE)の発現をRT-PCRとWestern blottingを用いて検証した。結果として、LG、NG群に比べOsG群は、p53や4-HNE、PUMAの優位な上昇を認めた。TNF- α に関しては、LG、OsG群に比べNG群の優位な上昇を認めた。【結論】我々のデータは、反復的な高血糖変動は、低血糖変動よりも心筋細胞においてp53や酸化ストレス、アポトーシスをより強く誘導する可能性を示唆した。

P3-10-1 糖質制限食が体組成および脂質代謝へ及ぼす影響～Zucker fatty ratにおける検討～

山口 崇¹、佐藤 悠太¹、今村 榛樹¹、番 典子¹、川名 秀俊¹、南雲 彩子¹、永山 大二¹、大平 征宏¹、齋木 厚人¹、渡辺 房子²、白井 厚治²、龍野 一郎¹

¹東邦大学医療センター佐倉病院 糖尿病内分泌代謝センター、²東邦大学医療センター佐倉病院 血管機能学講座

【背景】肥満糖尿病の食事療法において、近年糖質制限食の有効性が欧米で示されてきている一方、わが国では議論が進んでいない。【目的】糖質制限食の効果を肥満糖尿病モデル動物Zucker fatty ratにおいて明らかにすること。【方法】16週齢のZF rat(n=20)を同一カロリー(54kcal/day)の高糖質食群(HCD; P:F:C=25:15:60)、低糖質食群(LCD; P:F:C=25:30:45)に分け4週観察した後、副腎丸、腸管膜および皮下脂肪、肝、血液サンプルを採取した。脂肪組織における β 酸化の関接的評価としてPGC-1 α 、インスリン感受性の評価としてPPAR γ 、adiponectin、LPL発現を評価した。遺伝子・蛋白発現はrealtime PCR、western blot法により、肝中性脂肪蓄積はOil red-O染色により評価した。【結果】体重・副腎丸脂肪重量の変化量は群間に有意差を認めなかったが、LCD群において減少量が大い傾向がみられた。血中インスリン値、HDL-Cは群間に差がない一方、FPGおよびTGはLCD群が有意に低値であった。PGC-1 α 、PPAR γ 、adiponectinおよびLPL発現は、皮下脂肪組織においては両群間で差がみられなかったが、腸管膜脂肪組織においては遺伝子・蛋白ともにHCD群に比しLCD群で亢進していた。またHCD群に比しLCD群は、肝の中性脂肪蓄積量が顕著に少なく、TNF- α 、TGF- β 発現は減弱し、PPAR α 発現は亢進していた。【結論】45%程度の糖質制限食は60%の通常食に比し脂肪組織における β 酸化・インスリン感受性関連遺伝子発現を増強させると同時に脂質パラメータ改善が良好である可能性が示唆された。

P3-12-3 香川県における医療ITを用いた糖尿病診療

井町 仁美¹、深田 陽子¹、西内 崇将¹、横井 英人²、橋本 真幸³、赤池 学³、平井 愛山⁴、村尾 孝児¹¹香川大学 医学部 先端医療・臨床検査医学・糖尿病センター、²香川大学 医学部 附属病院 医療情報部、³KDDI研究所 健康・医療ICTグループ、⁴千葉県立東金病院

2013年6月「世界最先端IT国家創造宣言」が閣議決定され、今後ますます医療分野におけるIT利用展開が予想される。香川県では既に平成21年より県・県医師会・県下各関連医療機関と連携して、「医療ネットワークを駆使した糖尿病関連疾患に対する地域連携対策」（＝チーム香川による糖尿病克服＝）事業を展開し、地域住民の糖尿病患者数の減少と予後の改善を図る努力をしている。我々はチーム香川に参加し、本学の誇るインターネットを利用した「かがわ遠隔医療ネットワーク（K-MIX: Kagawa Medical Internet eXchange）」を活用し、糖尿病連携クリニカルパスの作成・運用を手がけている。このK-MIXは現在香川県内外の100以上の医療機関が現在加入しており、既に周産期電子カルテネットワークや脳卒中地域連携クリニカルパスとして利用されている。さらに我々は、この糖尿病連携クリニカルパスシステムと連携させた糖尿病疾病管理マップを作成し、患者層別化による医療効率の向上を目指している。また最近ではケータイアプリ開発により、バスと患者の連携および栄養指導を展開している。これら医療IT普及のため、ヒューマンネットワーク構築として、糖尿病技術移転講習、コメディカルによる栄養指導を含めた地域連携講習を頻りに開催している。これら我々の取り組みについて紹介する。

P3-12-5 糖尿病患者における尿中バイオピリン排泄量測定の意義の検討

工藤 佳奈¹、井口登典志^{1,2}、園田 紀之^{1,2}、夏秋 千晴¹、井手 誠¹、小玉 賢美¹、南 陽平¹、牧村 啓晃¹、牧 俊久¹、木村真一郎¹、榊 裕佳¹、佐藤美紀子¹、佐々木修二¹、高柳 涼一¹¹九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学、²九州大学 先端融合医療レッドクスナビ研究拠点

【目的】ビリルビンが活性酸素と反応することによって生じる酸化代謝産物であるバイオピリンの、糖尿病患者における尿中排泄量を測定し、糖尿病患者における酸化ストレス動態の指標としての意義について検討したので報告する。【方法】糖尿病患者97名の尿中バイオピリンの測定を行った。各因子（空腹時血糖、HbA1c、高感度CRP、eGFR、BMI、血清ビリルビン）との関連を、分散分析およびステップワイズ法を用いた重回帰分析を行った。【結果】分散分析では、尿中バイオピリンは、空腹時血糖、高感度CRP、eGFR、血清ビリルビンとの有意な関連を示した。男性では、eGFR、血清ビリルビンとの有意な関連、女性では、空腹時血糖、高感度CRP、血清ビリルビンとの有意な関連を示した。目的変数を尿中バイオピリン、説明変数を空腹時血糖、高感度CRP、eGFR、BMI、血清ビリルビンとした重回帰分析では、全体では、高感度CRP、血清ビリルビン、eGFRとの有意な関連、男性では、eGFR、高感度CRP、女性では、血清ビリルビン、高感度CRP、空腹時血糖との有意な関連を示した。また尿中バイオピリンは、脂質過酸化の指標である尿中8イソプロスタニンとも有意な相関を示した。

P3-13-1 ビタミンD (VD) 欠乏と糖尿病 (DM) が骨修復および骨密度におよぼす影響について

梶 博史、毛 莉、田村 行識、河尾 直之、矢野 昌人、岡田 清孝

近畿大学医学部再生機能医学

【背景】VD不足により骨粗鬆症のリスクが増加することが注目されている。一方、DMでも骨折治療が遅延し、骨折リスクが増加する。しかし、VD欠乏がDM状態による骨修復遅延や骨密度低下におよぼす影響については不明である。今回私たちは、マウスの骨欠損モデルを用いて、VD欠乏とDM状態の骨修復および骨密度におよぼす影響を検討し、興味ある知見を得た。【方法】雌マウスをVD欠乏食、対照食で飼育し、DM群ではストレプトゾトシン (STZ) 投与4週後大腿骨に骨欠損を作製した。骨修復および骨密度は定量CTを用いて評価した。【結果】STZ投与により血糖は著明に増加したが、VD欠乏は対照群、STZ群ともに血糖および体重に影響をおよぼさなかった。DM群で骨修復遅延を認めたが、VD欠乏は対照群、DM群ともに骨修復に影響をおよぼさなかった。一方、DM群では脛骨の有意な骨密度低下がみられ、VD欠乏は対照群の骨密度には影響をおよぼさなかったが、DMによる骨密度低下を有意に増強した。骨欠損部のmRNA発現を分析したところ、DM群でみられたオステオカルシンやIGF-1の低下をVD欠乏は有意に増強した。また、VD欠乏によりRunx2、Osterix、ALP、1、2、10型コラーゲンの増加傾向 (ALP、10型のみ有意) がみられたが、DM状態によりこのVD欠乏による影響は阻害された。【結論】今回の検討により、雌マウスにおいてVD欠乏はDM状態による骨密度低下を増強するが、骨修復遅延には影響をおよぼさないことが明らかとなった。その機序として、DMによるオステオカルシンやIGF-1低下作用の増強やVD欠乏に対する骨芽細胞や軟骨細胞分化の代償がDM状態により阻害されることが関与するものと考えられた。

P3-12-4 糖質制限2067例 (10年間) による減量と薬剤中止後の臨床的効果の検討

板東 浩^{1,2}、中村 巧³、深田 弥里³、吉原左有里³、江部 康二⁴
¹きたじま田岡病院 内科、²徳島大学、³中村整形外科リハビリクリニック、⁴高雄病院

【目的】従来、我々はメタボリックシンドローム (Met) およびロコモシンドローム (運動器症候群、Loc) を有する多数の患者に糖質制限を指導し行っている。今回、本効果の解析に加え、高血圧や脂質異常症の薬剤を中止した例を検討したので報告する。【方法】対象はMetやLocを有する患者2067 (男520、女1547) 例で、年齢は8-89 (平均61.0) 歳である。方法は、Study-1: 初診時の体重と、治療後に体重が安定した時点の体重 (約3-12カ月) とを比較し、減量率を求めた。Study-2: 治療経過中に、薬剤を中止したケースについて、血清脂質濃度 (TG, HDL, LDL) や血圧を測定し解析した。Study-3: 薬剤中止の多数例を統計的に検討した。【成績】Study-1: 2067例の減量率は、10%以上が551例 (26.7%)、5-9.9%が664例 (32.1%)、3-4.9%が341例 (16.5%)、0-2.9%が398例 (19.3%) であった。Study-2: Case 1は65歳女性、腰痛を訴え降圧剤の服用歴3年、BMI 28.1。糖質制限7カ月で69.6kg→55.1kgと14.5kg減量 (BMI 22.2)。LDL-Cは151→127mg/dL、TGは176→76mg/dLと低下。Study-3: 彼の50余例を解析中であり、降圧薬や脂質異常症薬の中止例95%以上で減量の成功が認められる。【結論】従来のカロリー制限 (calorie restriction, CR) と比して、糖質制限 (low carbohydrate diet, LCD) は減量効果で効果が高いと推測される。減量により血圧や血清脂質が改善し、従来の報告と合致し、現在解析を継続中である。

P3-12-6 インスリン感受性及びβ細胞機能における身体活動の意義: ランダム化比較試験による検討

後藤 温¹、宮地 元彦²、森田 明美²、後藤 麻真¹、出浦 喜文³、村上 晴香²、佐々木 敏⁴、饗場 直美⁵、寺内 康夫⁶、野田 光彦⁷、渡邊 昌²¹国立国際医療研究センター 研究所 糖尿病研究センター 糖尿病研究部、²国立健康栄養研究所、³佐久総合病院 人間ドック科、⁴東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 社会予防疫学分野、⁵横浜市立大学大学院 医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

【目的】日本人肥満者を対象としたランダム化比較試験によって、身体活動のインスリン感受性及びβ細胞機能に及ぼす影響を検証した。【方法】研究参加に同意した対象者をランダムに2群に割付け、介入群に栄養・運動指導を1年間実施した。そしてインスリン感受性指標 (Insulin Sensitivity Index: ISI)、β細胞機能指標 (Oral Disposition Index: DI)、HbA1c、75g経口ブドウ糖負荷試験時のブドウ糖濃度AUC (Glu-AUC) の変化量 (Δ) を求め、2群を比較した。【結果】対象者は215人 (介入群106人、男性107人) で、平均年齢54.0歳、平均BMI 30.5 kg/m²であった。介入によりΔHbA1c (-0.2%; P = 0.004)、ΔGlu-AUC (-1214 mg/dL・min; P = 0.002)、及びΔISI (+1.92; P < 0.001) が改善したが、ΔDIには差はみられなかった。ベースラインの年齢、性別、群、内臓脂肪面積、身体活動量、エネルギー摂取量、及びΔエネルギー摂取量で多変量調整したスプライン解析による検討では、身体活動量増加は、ΔHbA1c、ΔGlu-AUC、ΔISIの改善と用量反応関係を示したが (傾向性P < 0.05)、ΔDIとは関連していなかった。【結論】肥満者において、身体活動はインスリン感受性を改善させることにより血糖値を低下させるが、β細胞機能への影響は明らかでないことが示された。

P3-13-2 アンドロゲンと成長ホルモンによる骨芽細胞分化への影響とその機序の検討

長尾 良太^{1,2}、寺坂 友博^{2,3}、榎崎真理子³、勝山 隆行³、中村 絵里³、小川 弘子²、大塚 文男²¹岡山大学医学部医学科、²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学、³岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

加齢や種々の内分泌病態によるGrowth hormone (GH)・Androgenの減少は男性骨粗鬆症の成因となる。ARを発現する骨芽細胞が骨分化に重要な役割を持つと考えられるが、Estrogenによる骨代謝に関する知見と異なり、GHやAndrogen低下による骨形成への影響は十分に知られていない。今回我々は、マウス由来筋芽細胞C2C12を用いて、AndrogenとGHによる骨芽細胞分化への影響とその機序について検討を行った。C2C12細胞にはERと同様にARの発現を認め、骨分化を誘導するBMP-2の存在下でTestosterone (T) および活性型Dihydro-T (DHT) の影響を評価したところ、DHT処理により骨芽細胞分化マーカー (Runx2・osteocalcin・collagen-1・ALP mRNA) の弱い増加を呈した。また、C2C12にはGH受容体 (GHR)・IGF-IおよびIGF-I受容体の発現を検出した。BMP-2により誘導される骨芽細胞分化に対して、DHTあるいはGH処理による変化は軽微であったのに対し、興味深いことに、DHTとGH両者の共存下では骨芽細胞分化マーカーの著明な発現増加を認めた。この機序として、BMPシグナル (Smad1/5/8リン酸化・Id-1転写活性) がDHT/GHの共存下で増強し、DHT/GHの共存によりARおよびGHRの発現レベルが増強する可能性が示唆された。現在、GHとAndrogenによるBMPシグナル増強の機序に内因性IGF-Iの関与を想定しており、BMPR-GHR/ARクロストークについて併せて報告する。