



Age-dependent decline in β -cell function assessed by an oral glucose tolerance test-based disposition index

駒田, 久子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5441

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005441>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Age-dependent decline in β -cell function
assessed by an oral glucose tolerance test-based disposition index

経口ブドウ糖負荷試験から算出される disposition index による膵 β 細胞機能は
年齢とともに低下する

Hisako Komada, Kazuhiko Sakaguchi, Kazuo Takeda, Yushi Hirota,
Naoko Hashimoto, Yoko Okuno, Susumu Seino, Wataru Ogawa

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
糖尿病・内分泌内科学

(指導教員：清野 進教授)

駒田 久子

【目的】日本人の膵 β 細胞機能が年齢とともに低下するかどうかは十分に明らかにされていない。disposition index は Bergman らにより提唱された Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)より算出されるインスリン分泌指標をインスリン抵抗性指標で補正した指標であり、2 型糖尿病進展において有用な予測因子であると言われている。しかし FSIVGTT は手技が煩雑であり、75g 経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)より算出される disposition index (oral disposition index)がインスリン抵抗性で補正したインスリン分泌能の指標として、また簡便な膵 β 細胞機能評価法として使用されつつある。そこで我々は oral disposition index による膵 β 細胞機能が年齢によりどのように変化するかについて検討した。

【方法】これまでに耐糖能異常の既往がない日本人ボランティア 144 名を 2008 年 7 月から 2009 年 9 月にかけて神戸大学と京都工場保険会において募集し、全例に 75g OGTT を施行した。OGTT は早朝空腹時において施行し、検査前、30 分、60 分、120 分に採血を行った。そのうち日本糖尿病学会の診断基準において耐糖能正常型と判定された 22 歳から 59 歳までの 110 名において、年齢別に 4 群に分類した (20s, 30s, 40s, 50s)。空腹時血糖値 (mmol/l)、空腹時インスリン濃度 (pmol/l)、 $AUC_{gluc120}$ (mmol/l \cdot min)、OGTT のデータより算出されるインスリン分泌指標 (Homeostasis model assessment of β cell function (HOMA- β), insulinogenic index (pmol/mmol)等) やインスリン抵抗性指標 (Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R), Matsuda index 等)、及び $AUC_{ins/gluc120}$ (pmol/mmol)と Matsuda index の積より算出される oral disposition index との関係につき、4 群間で比較検討した。

【結果】空腹時血糖値や $AUC_{gluc120}$ は 4 群間で有意差を認め ($p < 0.0001$, $p = 0.003$)、年齢とともに上昇していた (FPG: 4.83 ± 0.55 , 5.15 ± 0.37 , 5.52 ± 0.38 , 5.61 ± 0.64 , AUC_{gluc} : 799 ± 199 , 863 ± 133 , 923 ± 113 , 965 ± 132)。インスリン抵抗性指標である HOMA-R や Matsuda index は 4 群間で有意差を認めなかった ($p = 0.171$, $p = 0.635$)。またインスリン分泌指標である insulinogenic index や $AUC_{ins/gluc120}$ は 4 群間で有意差を認めなかつ

った ($p=0.097$, $p=0.727$)。oral disposition index は 4 群間で有意差を認め ($p=0.0002$)、年齢とともに低下していた (277.12 ± 95.7 , 211.9 ± 57.5 , 206.6 ± 76.5 , 173.9 ± 59.0)。またインスリン分泌指標である HOMA- β ($r=-0.186$, $p=0.517$)、 $AUC_{\text{ins/glu}120}$ ($r=-0.079$, $p=0.415$)と年齢には有意な関係は認めなかったが、年齢と oral disposition index は有意な単相関を認めた ($r=-0.411$, $p<0.0001$)。insulinogenic index は年齢とわずかに相関を認めたが ($r=0.257$, $p=0.007$)、年齢と oral disposition index よりも相関係数は小さかった。

【考察】インスリン分泌能とインスリン感受性はネガティブフィードバックループを形成している。そのため、インスリン分泌能と感受性は双曲線関係を呈しており、これらの指標の積は disposition index として使用されている。disposition index は膵 β 細胞機能を表していると言われている。耐糖能増悪とともに低下し、2 型糖尿病進展の予測因子として用いられている。我々は 20 から 50 歳代の健常な日本人においても年齢とともに oral DI が低下することを明らかにした。年齢による低下はその他のインスリン分泌指標やインスリン抵抗性指標においては認められなかったことから、oral disposition index はより鋭敏な膵 β 細胞機能評価法であると考えられた。また oral disposition index は 20 歳代から 30 歳代にかけて最も低下していた。これは膵 β 細胞機能低下が成人早期の段階からすでに始まっており、年齢とともに進行していることを示唆している。膵 β 細胞の容量減少や膵島におけるアミロイド沈着といったさまざまなメカニズムが考えられるが、ヒトにおける膵 β 細胞機能低下の原因は明らかにされていない。しかし今回明らかとなった成人早期から膵 β 細胞機能が自然に低下しているということは非常に興味深いことであると考えている。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2236 号	氏 名	駒田久子
論文題目 Title of Dissertation	Age-dependent decline in β -cell function assessed by an oral glucose tolerance test-based disposition index 経口ブドウ糖負荷試験から算出される disposition index による膵 β 細胞機能は年齢とともに低下する		
審査委員 Examiner	主 査 平田 健一 Chief Examiner 副 査 予田 達夫 Vice-examiner 副 査 木戸 良明 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

日本人の膵 β 細胞機能が年齢とともに低下するかどうかは十分に明らかにされていない。申請者らは75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)より算出される disposition index (oral disposition index)を用いて膵 β 細胞機能が年齢によりどのように変化するかについて検討した。

耐糖能異常の既往がない日本人ボランティア144名を2008年7月から2009年9月にかけて神戸大学と京都工場保険会において募集し、全例に75g OGTTを施行した。OGTTは早朝空腹時において施行し、検査前、30分、60分、120分に採血を行った。そのうち日本糖尿病学会の診断基準において耐糖能正常型と判定された22歳から59歳までの110名において、年齢別に4群に分類した(20s、30s、40s、50s)。空腹時血糖値 (mmol/l)、空腹時インスリン濃度 (pmol/l)、 $AUC_{gluc120}$ (mmol/l \cdot min)、OGTTのデータより算出されるインスリン分泌指標 (Homeostasis model assessment of β cell function (HOMA- β))、insulinogenic index (pmol/mmol)等)やインスリン抵抗性指標 (Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R)、Matsuda index 等)、及び $AUC_{ins/gluc120}$ (pmol/mmol)と Matsuda index の積より算出される oral disposition index との関係につき、4群間で比較検討した。

空腹時血糖値や $AUC_{gluc120}$ は4群間で有意差を認め、年齢とともに上昇していた。インスリン抵抗性指標である HOMA-R や Matsuda index は4群間で有意差を認めなかった。またインスリン分泌指標である insulinogenic index や $AUC_{ins/gluc120}$ は4群間で有意差を認めなかった。oral disposition index は4群間で有意差を認め、年齢とともに低下していた。またインスリン分泌指標である HOMA- β 、 $AUC_{ins/gluc120}$ と年齢には有意な関係は認めなかったが、年齢と oral disposition index は有意な単相関を認めた。insulinogenic index は年齢とわずかに相関を認めたが、年齢と oral disposition index よりも相関係数は小さかった。

インスリン分泌能とインスリン感受性はネガティブフィードバックループを形成している。そのため、インスリン分泌能と感受性は双曲線関係を呈しており、これらの指標の積は disposition index として使用されている。disposition index は膵 β 細胞機能を表していると言われている。耐糖能増悪とともに低下し、2型糖尿病進展の予測因子として用いられている。我々は20から50歳代の健常な日本人においても年齢とともに oral DI が低下することを明らかにした。年齢による低下はその他のインスリン分泌指標やインスリン抵抗性指標においては認められなかったことから、oral disposition index はより鋭敏な膵 β 細胞機能評価法であると考えられた。また oral disposition index は20歳代から30歳代にかけて最も低下していた。これは膵 β 細胞機能低下が成人早期の段階からすでに始まっており、年齢とともに進行していることを示唆している。

本研究は、日本人において oral disposition index を用いて膵 β 細胞機能の解析を行い、成人早期から膵 β 細胞機能が自然に低下していることを明らかにしたものであり、価値あるものであると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。