



糖尿病における血中プロインスリン動態と臨床的意義に関する研究

今村, 諒道

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1982-03-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0752

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000752>

※ 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。



氏名・(本籍)	いま　むら　よし　みち 今　村　諒　道　(愛媛県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第 660 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和 57 年 3 月 10 日
学位論文題目	糖尿病における血中プロインスリン動態と臨床的意義 に関する研究

審査委員	主査 教授 馬 場 茂 明
	教授 西 塚 泰 美 教授 藤 田 拓 男

論文内容の要旨

緒 言

プロインスリンはインスリンの生合成過程における前駆物質であるが、血中動態並びにその意義については未だ不明の点が多い。現在、臨床検査として測定されている血中 IRI (immuno-reactive insulin) はその構成成分としてインスリンとプロインスリンを同時に測定しており、真のインスリンまたはプロインスリン値を示していない。近年、成人発症型糖尿病や小児の化学的糖尿病でプロインスリンが高値を示すことが報告され、糖尿病とプロインスリンの関係が注目されてきた。

従来のプロインスリン測定法は煩雑であるため、著者は insulin degrading enzyme (IDE) を用いた簡単なプロインスリン測定法を開発し、境界型耐糖能異常症例と成人発症型糖尿病患者におけるプロインスリン動態を観察し正常人と比較検討した。

対象および方法

(1) 対 象

日本糖尿病学会勧告値に従って 50 g 経口ブドウ糖負荷試験で境界型耐糖能異常を示した症例 (境界型群) 20 例、インスリン非使用でかつ肝、腎障害を認めない成人発症型糖尿病患者 (Type II, 糖尿病型群) 41 例および常人 (正常型群) 13 例について 50 g 経口ブドウ糖負荷試験を施行した。経時的に血糖, insulin (IRI), C-peptide (CPR) および proinsulin (immuno-reactive proinsulin, IRP) を測定した。

(2) IDE の精製法

IDE はブタ骨格筋より、40～70% 硫酸沈澱法、Bio-Gel P-200 を用いたゲルろ過法を用い

て部分精製した。得られた IDE は凍結乾燥したのち使用前まで -80°C にて保存した。

(3) プロインスリン測定法

プロインスリン測定法の原理はインスリン分解酵素 (IDE) により血中インスリンを分解したのち、残存したプロインスリンを測定する方法である。まず、血清に IDE を加え、 37°C 、18 分間 incubate したのち、N-ethylmaleimide を加えて酵素反応を停止した。次にその反応液をサンプルとして、抗インスリン抗体を用いた二抗体法で測定した。

(4) インスリン、C ペプチド測定法

IRI は同じ測定系で 4°C 条件下で、同様にインスリンの二抗体法で測定した。CPR は合成ヒト・C ペプチドを用いた二抗体法で測定した。

成 績

(1) 空腹時血糖、IRI、CPR、IRP 値

空腹時 IRP は糖尿病型群 0.53 ± 0.03 、境界型群 0.42 ± 0.02 、正常型群 0.24 ± 0.02 ng / ml (mean $\pm$ S.E.) の順に高値を示し 3 群間で有意差を認めた。一方、空腹時 IRI、CPR は 3 群間で一定の傾向を認めなかった。空腹時血糖値の高い群ほど IRP は高値を示す傾向を認めたのでその相関を検討した。空腹時血糖値と IRP 値の間に有意の正相関を認めたが、正常型群と境界型群は同じ相関式の上ののっているが、糖尿病型群のそれとは別個のものであることが判明した。一方、空腹時血糖値と IRI、CPR 値の間には相関関係を認めなかった。

(2) ブドウ糖負荷時の IRP 値の変動

境界型群の IRI 反応は高反応を示したが、糖尿病型群の IRI、CPR 反応は低反応、遅延型を示した。一方、糖尿病型群と境界型群の負荷後の IRP 値は正常型群のそれに比し有意に高値を示した。さらに、総反応量の検討では、糖尿病型群の $\Sigma \Delta$ IRI、 $\Sigma \Delta$ CPR は正常型群に比し有意に低値を示したが、糖尿病型群の $\Sigma \Delta$ IRP は正常型群のそれと差を認めなかった。

(3) IRI に対する IRP、CPR の放出モル比

インスリンに対するプロインスリン、C ペプチドの膵 B 細胞からの放出モル比を検討した。糖尿病型群の IRP / IRI のモル比は正常型群のそれに比し有意に高値を示したが、境界型群の IRP / IRI は正常型群と差を認めなかった。一方、正常型群の CPR / IRI のモル比は負荷後 30 分で底値を示しその後漸次増加するパターンを示したが、糖尿病型群と境界型群の CPR / IRI のモル比はほとんど変化を認めなかった。

(4) 糖尿病における IRP 高反応、低反応症例における病態

前述のごとく、糖尿病型群の血中 IRP の平均値は高値を示したが、各症例を詳細に検討すると、ブドウ糖負荷に対する IRP 反応は正常型群より高反応を示すものと低反応を示すものの 2 群に分れることが判明した。この 2 群の臨床像を比較したが、年齢は両群で差を認めなかった。高 IRP 反応群は糖尿病罹病期間が短かく、かつ軽度の肥満傾向を示した。さらに、ブドウ糖負荷時の血糖、IRI、CPR および IRP 反応を比較した。血糖は低 IRP 反応群の方が高値を示し、負荷後の IRI、CPR および IRP 値は高 IRP 反応群の方が有意に高値を示した。また、低 IRP 反応群は IRP 反応だけで

なく IRI と CPR 反応もほとんど反応を認めなかった。

考 察

糖尿病患者の血中プロインスリン動態に関する報告は比較的少ない。Mako らは 59 例の成人発症型糖尿病患者の空腹時プロインスリンを測定し、44 例の正常人と比較したが、プロインスリンの絶対値または%プロインスリンは血糖値の高いものほど高値を示したと報告した。なお、プロインスリンは主として腎で代謝されると考えられているので、本研究では明らかな腎障害を合併する糖尿病患者は除外した。最近、Haen らは正常人の血中 total-IRI を詳細に分析したが、プロインスリン・サイズの IRI はプロインスリン以外に 3 つの中間型プロインスリンが存在していたと報告した。このように、正常人においても血中 IRI は従来考えられていたよりも多くの構成成分からなっているので、糖尿病患者ではさらにプロインスリン-インスリンの中間型が多量に存在する可能性が考えられる。著者の測定系も含めて現在のプロインスリン測定法ではプロインスリンと中間型プロインスリンの区別はできないが、血中に反影される膵B細胞機能の示標となりうる。さらに、B細胞のインスリン・プロセッシング、細胞からの放出機能として、プロインスリンは病態推定の有力な示標にもなると考えられる。

糖尿病型群で空腹時 IRP が高値を示したことから、空腹時血糖値と IRP 値が正相関を示し、かつ糖尿病型群の相関式が正常型群、境界型群のそれと別個のものであったことから、糖尿病におけるプロインスリン放出の増加、血中停滞率の延長などの病態としての異常性が示唆された。また、糖尿病患者だけでなく境界型症例においてもプロインスリンの高値を認めたことは、前述の血糖値の相関と共に、プロインスリンが糖尿病の病因またはその病態に何らかの関連がある可能性が考えられる。成人の境界型症例におけるプロインスリン動態についての報告は未だみないが、Rosenbloom, Berghen らの小児の化学的糖尿病の報告があり、著者の成績と類似していた。

総反応量の検討から、境界型症例ではインスリン、C-ペプチド反応は正常に保たれ、プロインスリン反応のみ亢進していた。一方、糖尿病患者ではインスリン、C-ペプチド反応は正常人より低下していたが、プロインスリン反応のみ正常に保たれていることが推測された。このように両者の膵B細胞から分泌されるインスリン、C-ペプチド動態とプロインスリン動態に差異を認めたことは注目される。さらに、モル比の検討から、糖尿病患者では total-IRI のプロインスリンの占める割合が増加していることが判明した。

糖尿病を高 IRP 反応群と低 IRP 反応群の 2 群に分けてその臨床像を比較したが、糖尿病のプロインスリン高値には肥満の因子は若干関与するとしても、加齢の因子よりも罹病期間や耐糖能異常の因子の方がより関与している可能性が考えられる。さらに、低 IRP 反応群は罹病期間が長く、病態としても重症であり、ブドウ糖負荷時のプロインスリン反応はほとんど認めなかった。しかし、total-IRI のプロインスリンの占める割合は正常人より増加していた。このことは別に発表の予定であるが、インスリン依存性糖尿病 (Type 1) の%プロインスリンが低値を示すことと異なる現象であった。このように、糖尿病の病期によってプロインスリンの割合が変化することは糖尿病の病態を把握する上に新たな観点のあることを示唆する。

以上のように、糖尿病における高プロインスリン血症が、単に膵B細胞の過労による二次的現象で未成熟顆粒の分泌によるものか、遺伝子の異常によるプロインスリン分子の構造異常によるものか、それともプロインスリンからインスリン、C-ペプチドへのプロセッシングの障害によるものかは、現在は不明である。しかし、最近プロインスリンの前駆物質であるプレプロインスリンが発見され、また家族性高プロインスリン血症の家系が発見された。これらの研究も糖尿病とプロインスリンとの関係を究明するのに有用であると考えられ、糖尿病での膵B細胞機能、とくにインスリン合成過程、放出機構においても詳細な検討が必要である。さらに、病因、病態との相関が明確化されれば、本疾患の遺伝的背景のみならず、内部環境での変化、治療、予防へのアプローチも可能となると考えられ、さらに詳細に研究を進める予定である。

結 論

糖尿病におけるプロインスリン動態は耐糖能異常、糖尿病の病期に関与し、さらに膵内分泌機能を長期にわたって反影している可能性が示唆された。とくに、成人発症型糖尿病（Type-II）ではプロインスリン分泌能が高く膵B細胞内でのインスリン合成並びに分泌過程に異常のあることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

プロインスリンは1967年、インスリンの生合成過程における前駆物質としてSteinerらによって発見されたが、血中動態並びにその意義については未だ不明の点が多い。膵B細胞からはインスリンとC-ペプチドが等モルで分泌され、同時に数%のプロインスリンが分泌されるとされてきた。現在、臨床検査として測定されている血中IRI（immuno-reactive-insulin）はその構成成分としてインスリンとプロインスリンとを同時に測定しており、真のインスリン、またはプロインスリン値を示していない。しかも、血中プロインスリンの測定は抽出やゲルろ過などの比較的煩雑な操作を用するために、日常臨床検査として十分検討されていない。

そこで、本研究者はブタ骨格筋より部分精製したinsulin degrading enzyme（以下IDEと略す）を用いた簡便な血中プロインスリン測定法を開発し、境界型耐糖能異常症例と成人発症型糖尿病患者におけるプロインスリン動態を観察した。また、同時にインスリン、C-ペプチド動態との比較検討で、糖尿病およびその病態における血中プロインスリンの意義に関して行った研究論文である。

1. 空腹時血中プロインスリンは、糖尿病群 0.53 ± 0.03 、境界型群 0.42 ± 0.02 、正常型群 $0.24 \pm 0.02 \text{ ng/ml}$ (mean $\pm$ S. E.) 糖尿病型群が有意に高値を示した。また、空腹時血中インスリン、C-ペプチド値は各群間で有意差を認めなかった。

2. 空腹時血糖値と空腹時血中プロインスリン値は有意の正の相関を認めたが、正常型群と糖尿病型群ではそれぞれ独立した相関を有し、分泌調節機構には異なる意義のあることを示唆した。

3. ブドウ糖負荷後のプロインスリン値は、糖尿病型群と境界型群は共に正常型群に比し有意に高値を示した。また、糖尿病型群では、プロインスリン反応は正常型群とくに差を認めなかったが、

インスリン，C-ペプチド反応は共に正常型群に比し有意に低下していた。

4. Total-IRIの中でプロインスリンの占める割合は，糖尿病型群は他の2群に比し有意に増加していた。

5. 糖尿病型群を個々の症例ごとに検討すると高プロインスリン反応群と低プロインスリン反応群の2群に分けられ，とくに高プロインスリン反応群は罹病期間が短かく，肥満傾向を認めた。一方，低プロインスリン反応群は罹病期間が長く，やせ型の傾向を認めた。

以上のことから，プロインスリン動態は耐糖能異常，糖尿病の病期に関与し，さらに，膵内分泌機能を長期にわたって反影している可能性が示唆された。とくに，成人発病型糖尿病（Type II）ではプロインスリン分泌能が高く，膵B細胞内でのインスリン合成並びに分泌過程に異常のあることが示唆されるとした。本研究の独創性は，先づIDE酵素を用いて血中プロインスリン測定を可能としたことである。第2は，インスリン非依存性糖尿病（Ⅱ型）の膵B細胞ではプロインスリンからインスリンへのProcessing過程に異常があることを示唆し，従来，この種の糖尿病はインスリン分泌量にはさしたる変化がないにも拘らず，インスリン抵抗性を示すことからインスリンレセプター異常によることが主なる原因機構として考えられていたが，B細胞でのインスリン合成機構に異常があり，プロインスリン過剰分泌をもたらす機構のあることを追加したことである。今後さらにこの詳細な機構の解明が待たれるが，Ⅱ型糖尿病の病因論としては重要な発見であり，学術的に重要な成果であると判定される。よって本研究者は医学博士の学位をうる資格があると考えられます。