

学位授与番号：甲 949 号

氏 名：田中 賢

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 10 月 23 日

学位論文名：

Noninvasive Assessment of Insulin Resistance in the Liver by Fasting  
13C-glucose Breath Test.

（空腹時 C-グルコース呼気試験を用いた非侵襲的肝臓インスリン抵抗性評価法の開発）

主論文名：

Noninvasive Assessment of Insulin Resistance in the Liver by Fasting  
13C-glucose Breath Test.

（空腹時 C-グルコース呼気試験を用いた非侵襲的肝臓インスリン抵抗性評価法の開発）

学位審査委員長：宇都宮一典教授

学位審査委員：景山茂教授、高木一郎教授

# 論文要旨

論文提出者名	田中 賢	指導教授名	田尻久雄
<p>主論文題名 Noninvasive Assessment of Insulin Resistance in the Liver by Fasting <math>^{13}\text{C}</math>-glucose Breath Test (空腹時 <math>^{13}\text{C}</math>-グルコース呼気試験を用いた非侵襲的肝臓インスリン抵抗性評価法の開発) Translational research 2013; (in press), D.O.I.: 10.1016/j.trsl.2013.06.003</p> <p>肝臓におけるインスリン抵抗性を評価することは、耐糖能障害を高感度に診断する上で重要である。しかしながら、適した診断法は存在しない。そこで我々は空腹時グルコース呼気試験(FGBT)を考案し、この試験が肝臓のインスリン抵抗性の評価に簡便かつ高感度な試験として有用かを検討した。</p> <p>肥満がない健常な被検者グループ(<math>n=40</math>)(男性 19 名、女性 21 名)と、軽度の耐糖能異常を有するグループ(<math>n=28</math>)(男性 16 名、女性 12 名)にそれぞれ 100 mg の <math>^{13}\text{C}</math>-glucose を一晩の空腹の後に摂取させた。呼気をグルコース摂取後 360 分までサンプリングし、<math>^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2</math> 存在比を赤外分光分析装置である POC one<sup>TM</sup> により測定した。この FGBT の結果から得られた <math>^{13}\text{C}</math> 排出量の経時的な動態カーブの <math>\text{AUC}_{360}</math> (360 分までの曲線下面積)が、肝臓におけるエネルギー生成の能力を反映していると考えられた。本研究においてまず第一に、<math>\text{AUC}_{360}</math> (または 120 分における排出速度である <math>\text{C}_{120}</math>)と、標準的な IR や DM の指標である HOMA-IR や HbA1c との相関関係を検定した。比較的強い相関関係が認められた。また、本試験により健常女性は男性よりも肝臓でのエネルギー産生効率が高いと判定されたため、男女の基準値は別々に設定した。第二に、健常群と軽度の耐糖能異常君群の <math>\text{AUC}_{360}</math> を比較した。健常群の男女における <math>\text{AUC}_{360}</math> は一貫して患者群よりも高かった。男女において、IR、DM ともカットオフ値を用いて診断することができた (男性: IR ; <math>\text{AUC}_{360}</math> が 1.250 mmol, DM ; 1.223 mmol 女性: IR ; <math>\text{AUC}_{360}</math> が 1.503 mmol, DM ; 1.445 mmol をカットオフ値として診断)。</p> <p>また、<math>\text{AUC}_{360}</math> の簡易評価法として、<math>\text{C}_{120}</math> 値の有用性についても検討した。すると、<math>\text{C}_{120}</math> 値は <math>\text{AUC}_{360}</math> と強い相関関係を示し、<math>\text{C}_{120}</math> 値によっても、カットオフ値で診断が可能であった。</p> <p>FGBT は簡便かつ安全に、肝臓における糖代謝を評価できる新しい糖代謝試験である。本試験は、肝臓における糖代謝の変化、特に肝臓インスリン抵抗性を極めて高感度に診断できる。</p>			

## 論文審査の結果の要旨

田中 賢氏の thesis は、「空腹時 13C-グルコース呼気試験を用いた非侵襲的肝臓インスリン抵抗性評価法の開発」と題され、2013 年の Translational Research (IF 3.490) に発表された、同名の論文一遍に基づくものであり、消化器肝臓内科、田尻久雄教授の指導によるものである

2型糖尿病は、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性を病態の基軸としており、昨今の我が国における糖尿病の増加は、インスリン抵抗性をもたらす内臓脂肪型肥満の蔓延によるものである。従って、インスリン抵抗性、特に肝臓におけるインスリン抵抗性を評価することは、病態を把握し、治療法を決定する上で、大変重要な意義がある。現在、空腹時血糖値と血清インスリン濃度から計算される HOMA-R 指数がその簡易指標として用いられているが、正確な評価法とはいえず、比較的簡便で、正確な評価法の開発が求められている。そこで、田中氏は、安定同位体 13C-グルコースを用いた空腹時グルコース呼気試験を考案し、肝臓のインスリン抵抗性の評価についての妥当性を検討した。

肥満がない健常な被検者グループ(n=40)(男性 19 名、女性 21 名)と、アメリカ糖尿病学会の基準に基づいた耐糖能障害を有するグループ(n=28)(男性 16 名、女性 12 名)に、それぞれ 100 mg の 13C-glucose を一晩の空腹の後に摂取させ、その後、呼気を継時的に 360 分までサンプリングし、呼気中の 13CO<sub>2</sub>/12CO<sub>2</sub> 存在比を、赤外分光分析装置によって測定した。この結果から得られた 13C 排出量の AUC360 (360 分までの曲線下面積)が、肝におけるエネルギー生成の能力を反映するものと考えた。まず、AUC360 と、標準的なインスリン抵抗性指標である HOMA-IR や HbA1c との間には、有意の負の相関関係が認められた。また、健常女性は男性よりも AUC が大きく、女性では男性に比較して、肝臓でのエネルギー産生効率が高いと判定されたため、男女の基準値は別々に設定することとした。健常群と耐糖能障害群の AUC360 を比較すると、性差を問わず、一貫して耐糖能障害群では低いことが判明した。そこで、糖尿病と診断される血糖値に該当する AUC360 について、ROC 解析を行ったところ、感度、特異度ともに十分な AUC 値を求めることができた。また、AUC360 の簡易評価法として、C120 値 (120 分での 13C 排出速度) について同様の検討したところ、AUC360 と強い相関関係を示し、C120 値によっても、インスリン抵抗性の評価は可能であるとの結論をえた。田中氏は、13C 排出量が、肝臓におけるブドウ糖利用を反映することを確認する目的で、5つのコンパートメントからなる代謝シュミレーションモデルを作成し、排出量を計算したところ、その値は実測値をほぼ一致していました。以上の結果から、田中氏は、本試験は、簡便かつ安全に、肝臓における糖代謝を評価できる新しい糖代謝試験であり、肝臓におけるインスリン抵抗性を極めて高感度に診断する有用性の高いものと結論した。

本 Thesis の公開審査は、私の他、景山茂教授、高木一郎教授を審査委員として、平成 25 年 10 月 8 日に行われた。田中氏によるプレゼンテーションの後、以下の質疑があった。

- ・経口投与した  $^{13}\text{C}$  グルコースのうち、肝臓に取り込まれるのは何割か検討したか。
- ・呼気中の  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  比を規定する因子は、インスリン作用のみと考えてよいのか。他の栄養素の関与はないのか。
- ・基礎代謝量は、一般的には男性で高いはずである。女性で代謝亢進を認めるメカニズムをどのように考えるか。
- ・シミュレーションモデルを、5つのコンパートメントに分けた根拠は何か。
- ・代謝系としては、ミトコンドリアにおける好気性解糖をみていることになるが、インスリン分泌不全、インスリン抵抗性では異なった代謝状態になっているはずである。糖尿病の病態を、血糖値のみで判断することの妥当性をどう考えるか。
- ・日本人とは病態の異なるアメリカ糖尿病学会の診断基準を用いた理由は何か。
- ・腎臓におけるブドウ糖代謝の関与はないか。
- ・脂肪肝など、他の病態での変化は検討したか。

田中氏は、動物実験における知見なども踏まえ、どの質問にも適切に回答した。その後、景山教授、高木教授と慎重に審議の結果、本研究は今後、臨床現場で幅広く応用が可能であり、その開発の端緒を開くものとして貴重な成績を提示しており、十分に学位論文の価値があると判断した。