

申請者	学科名	栄養学科	職名	助手	氏名	雀部 沙絵 印
調査研究課題	数理的解析による空腹時血糖値上昇群と負荷後血糖値上昇群の特徴解明					
交付決定額	¥350,000					
調査研究組織	氏名	所属・職		専門分野	役割分担	
	代表	雀部沙絵	栄養学科・助手		糖尿病学 分子生物学	データ収集、解析、論文執筆
	分担者	福島光夫	栄養学科・教授		糖尿病学 栄養内科学	データ収集、解析、論文執筆 他施設共同研究であり、複数の大学、研究機関、病院、健診施設等と連携して研究を遂行する
調査研究実績の概要	<p>2型糖尿病は多因子疾患であり、インスリン分泌能低下とインスリン感受性低下により慢性的に高血糖が持続する病態である。患者の病態は個人や民族により様々で、個体の特徴に合わせたテーラーメイドな予防・治療戦略構築が必要である。</p> <p>糖尿病の診断には主に空腹時血糖（FPG）値と75 g経口糖負荷試験2時間（2-hPG）値が用いられる。個人によりFPG値が先行して上昇する場合と、2-hPG値が先行して上昇する場合があります。日本人では2-hPG値が先行して上昇する頻度が高い。糖尿病型には至らない境界領域において、2-hPG値が先行して上昇するImpaired glucose tolerance（IGT）は、FPG値が先行して上昇するImpaired fasting glucose（IFG）よりも心血管疾患の発症リスクが高いことが大規模研究で報告されている。空腹時と糖負荷後の血糖調節は異なる機構が存在するため、空腹時血糖値優位上昇群と負荷後血糖値優位上昇群の特徴を解明することには成因論的意義がある。今回我々はFPG値と2-hPG値それぞれを上昇させる要因について解析するため、1803名の日本人健康診断受診者等を対象にOGTTを実施し、FPG値、2-hPG値の2因子について単回帰分析を行った。回帰直線を境界として、FPG軸側にある群をFPG値が有意に上昇する群（FPG上昇群）、2-hPG軸側にある群を2-hPG値が有意に上昇する群（2-hPG上昇群）と定義した。各対象者の年齢、身長・体重・BMIなどの身体計測的指標、血糖値・HbA1c値・インスリン値・トリグリセリド（TG）値・総コレステロール値・HDLコレステロール値などの臨床指標を測定して両群の平均値を比較した。</p> <p>FPG上昇群では、FPG値を従属変数とした多変量解析によりインスリン感受性を表すISI compositeがFPG値を決定する最も強い要因であり、次いでTG値が強い決定因子であることが明らかになった。一方、2-hPG値上昇群では、2-hPG値を従属変数とした多変量解析によりインスリン初期分泌能を表すInsulinogenic indexがFPG値を決定する最も強い要因であり、次いで年齢が強い決定因子であることを見出した。さらに、FPG値を従属変数、2-hPG値を独立変数として単回帰分析を行った場合の回帰直線は、FPG値と2-hPG値を両方独立変数として引いた回帰直線とほぼ合致し、FPG値を独立変数、2-hPG値を従属変数として単回帰分析を行った場合の回帰直線とは明らかに異なっていることを見出し、2-hPG値を上昇させる要因が主にFPG値を決定する要因となっていることを数理的解析により初めて証明した。加えて負荷後血糖値の上昇にはインスリン初期分泌能低下が最も強く関係し、空腹時血糖値の上昇にインスリン感受性の低下が最も強く関係することを明らかにし、日本人2型糖尿病の特徴に合ったテーラーメイド予防・治療戦略構築に有用な知見が得られた。この成果を第18回日本病態栄養学会年次学術集会にて発表し会長賞を受賞した。（論文1）</p>					

【原著論文】

- (1) **Sasabe A S**, Xin X, Taniguchi A, Nakai Y, Mitsui R, Tsuji H, Fukushima M et al. Factors responsible for elevation of 2-hour post-challenge plasma glucose levels. J Diab Invest. 5(6); 663-670, 2014
- (2) **Sasabe A S**, Fukushima M, Xin X, Taniguchi A, Nakai Y, Mitsui R, Tsuji H, et al. Insulin secretory capacity and insulin sensitivity in isolated impaired fasting glucose and isolated impaired glucose tolerance. Manuscript in submission, 2015
- (3) Kawakami Y, Hirano S, Kinoshita M, Otsuki A, Suzuki-Yamamoto T, Suzuki M, Kimoto M, **Sasabe S** et al. Neutralization of leukotriene C4 and D4 activity by monoclonal and single-chain antibodies. Biochim Biophys Acta. 1840(6); 1625-33, 2014
- (4) Taniguchi A, Fukushima M, Hosokawa M, Izumi Y, **Sasabe A S**, Doi K, et al. Possible link of pioglitazone with bladder cancer in patients with type 2 diabetes: bladder ultrasonography is useful for the detection of early stage of bladder cancer in patients with type 2 diabetes. Can J Diabetes. Manuscript in preparation. 2014
- (5) Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Nishimura F, Nin K, Yabe D, Hosokawa M, Ohtsubo R, Okumura T, **Sasabe A S** et al. Interleukin 18 is increased in Japanese male subjects with impaired glucose tolerance. An association of interleukin 18 with plasma glucose increment during OGTT. Manuscript in preparation. 2014
- (6) Mitsui R, Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, **Aoyama S** et al. Insulin secretory capacity and insulin sensitivity in impaired fasting glucose in Japanese. J Diab Invest. 2012; 377-383

【学会発表等】

- (1) **雀部沙絵**、福島光夫、忻欣 他. 空腹時および負荷後2時間血糖値上昇初期要因の解析. 第18回日本病態栄養学会年次学術集会、2015年1月11日、京都市
- (2) Fukushima M, **Aoyama-Sasabe S**, Taniguchi A et al. Insulin secretory defect and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. 9th Metabolic syndrome, Type 2 diabetes and atherosclerosis congress, September 13, 2014, Kyoto, Japan
- (3) **雀部沙絵**、福島光夫、忻欣、他. 糖尿病発症初期段階における空腹時血糖値・負荷後2時間血糖値上昇要因の検討. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会、2014年5月22日、大阪市
- (4) **雀部沙絵**、福島光夫、忻欣、他. 負荷後血糖値上昇群と空腹時血糖値上昇群における代謝的特徴の比較検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会、熊本市
- (5) **雀部沙絵**、忻欣、福島光夫. 負荷後血糖値上昇群と空腹時血糖値上昇群の代謝的特徴の比較検討. OPUフォーラム2013、2013年5月29日、総社市
- (6) Fukushima M, **Sasabe S**. Nutrient intake and blood glucose regulation; toward the prevention of diabetes. Nanchung University in Japan-China-Korea Consortium, Aug 29, 2013, Nanchung