

学位請求論文の内容の要旨

領 域	医療生命科学領域	分 野	生体機能分野
氏 名	清水 亮		
(論文題目)	2 型糖尿病患者の療養における新規評価指標の探索 — 筋肉量と Fibroblast growth factor 21 (FGF21) に関する検討 —		
主 査	伊藤 巧一		
副 査	渡辺 純		
副 査	石川 玲		
副 査	丹藤 雄介		
<p>序論</p> <p>2 型糖尿病 (T2DM) における高血糖状態の是正には、肥満により惹起されるインスリン抵抗性の改善が必要であり、適正体重の維持や減量のためには食事療法の実践が不可欠である。他方、サルコペニアは、加齢にともなう筋肉量や筋力の減少を特徴とする症候群をいい、主に高齢者でみとめられる。T2DM はサルコペニアを起しやすいたことが、複数報告されている¹⁻³⁾。骨格筋量の増加により HOMA-IR が低下することが報告されており⁴⁾、筋肉量を保つことが良好な血糖コントロールに繋がる可能性がある。これらのことから、超高齢社会となった日本では、T2DM の療養においてサルコペニアを視野に入れ、肥満を改善する場合でも体重のみでなく体組成、特に筋肉量に留意することが望ましいと考えられる。筋肉量の評価には、サルコペニアの判定項目である四肢骨格筋指数 (ASMI) が有用であるが、肥満を対象とした場合には適さない可能性があり⁵⁾、骨格筋率 (SMR) を用いた報告も散見される⁶⁾。</p> <p>そこで本研究では、非侵襲的に病状を評価することの重要性⁷⁾を念頭におき、ASMI、SMR に四肢骨格筋率 (ASMR) を加えた三項目に関して、サルコペニアと血糖コントロールの両面から T2DM 療養上の指標となり得る可能性について検討すべく、筋肉の質的評価である握力並びに HbA1c の変化量との関連性について解析した。加えて、各栄養摂取量との関連性についても解析し、糖尿病とサルコペニアの両方で留意すべき栄養素を検討した。さらに、各エネルギー産生栄養素摂取が評価できる生体指標があれば、食事療法を評価する上で有用と考え、高脂肪-低炭水化物食やたんぱく質制限食により血中濃度の上昇^{8,9)}が報告されている Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) に着目し、その可能性について検討した。</p>			

(注) 論文題目が外国語の場合は、和訳を付すこと。

方法

【対象者】2015年 8-10月に弘前大学附属病院糖尿病代謝内科を受診した T2DM 患者に研究参加を依頼し、同意の得られた男性 17名、女性 25名とした。1年後の縦断調査の対象者は、男性 12名、女性 14名であった。【体組成測定】Inbody770（インボディ・ジャパン社）を用いて測定した。SMR は骨格筋量を、ASMR は左右上下肢の和をそれぞれ体重で除した。ASMI は、左右上下肢の和を身長²で除した。【生化学検査値】診療録から早朝空腹時採血検体の生化学検査結果を抽出した。【栄養素摂取調査】簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を使用した。【握力測定】TL110 T-2168（トーエイライト社）を用いて測定した。【血清 FGF21 濃度測定】早朝空腹時の採血検体を 3000rpm、15 分間で遠心分離した血清を検体として、Fibroblast Growth Factor 21 Human ELISA（BioVendor Laboratory Medicine, Inc. Czech Republic.）を用いて測定した。【統計処理】IBM SPSS statistics22（日本アイ・ビー・エム株式会社）を用いた。【倫理的配慮】弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した（2015-022）。

結果と考察

縦断研究において、 Δ HbA1c を従属因子として、 Δ HbA1c と単相関分析にて相関性のみられた各変化量を独立因子として重回帰分析を行い、インスリン療法群（Ins 群）と、非インスリン療法群（非 Ins 群）の両方で、 Δ SMR のみ強い関連性を認めた（ $\beta = -0.666$ 、 $p = 0.007$ 、 $\beta = -0.738$ 、 $p = 0.015$ ）。2015年の横断研究では、HbA1c と SMR に単相関が示されたものの、重回帰分析では強い関連性を示さなかった。横断研究は一定期間中の療養は反映できないため、縦断研究で示された結果がより合理的と考えた。また、 Δ HbA1c と Δ 四肢骨格筋量（SMM）との相関性はなく、体重との割合で評価することが療養の指標として有用であることが示された（図 1）。

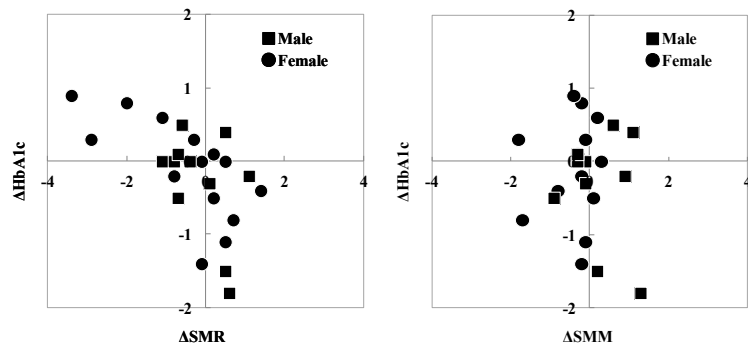


図 1. Δ HbA1c と Δ SMR および Δ SMM の散布図

握力と SMR、ASMR、ASMI について、BMI との関連を図示したところ、男女ともに肥満域において、握力、SMR、ASMR は同様な挙動を示し、ASMI は明らかに傾向が異なっていた（図 2）。そこで肥満の有無で群分けすると、女性の肥満群で握力と SMR、ASMR の正相関が示され（SMR: $r = 0.918$ 、 $p = 0.004$ 、ASMR: $r = 0.868$ 、 $p = 0.001$ ）、ASMI は相関性を示さなかった。ASMI は、体重との相関性があった（男性: $r = 0.678$ 、 $p = 0.045$ 、女性: $r = 0.891$ 、 $p = 0.001$ ）ことから、肥満者では体重の影響が大きくなり、質と量のアンバランスが生じやすくなる可能性がある。

単相関分析で Δ HbA1c と相関性のあった摂取栄養素を独立因子として、 Δ HbA1c との重回帰分析を行い、水溶性食物繊維のみで強い関連性を認めた ($\beta=-0.644, p=0.01$)。Ins 群と非 Ins 群に分けた場合、Ins 群では水溶性食物繊維 ($\beta=-0.632, p=0.011$) と、非 Ins 群ではたんぱく質 ($\beta=-0.817, p=0.004$) とでのみ、そ

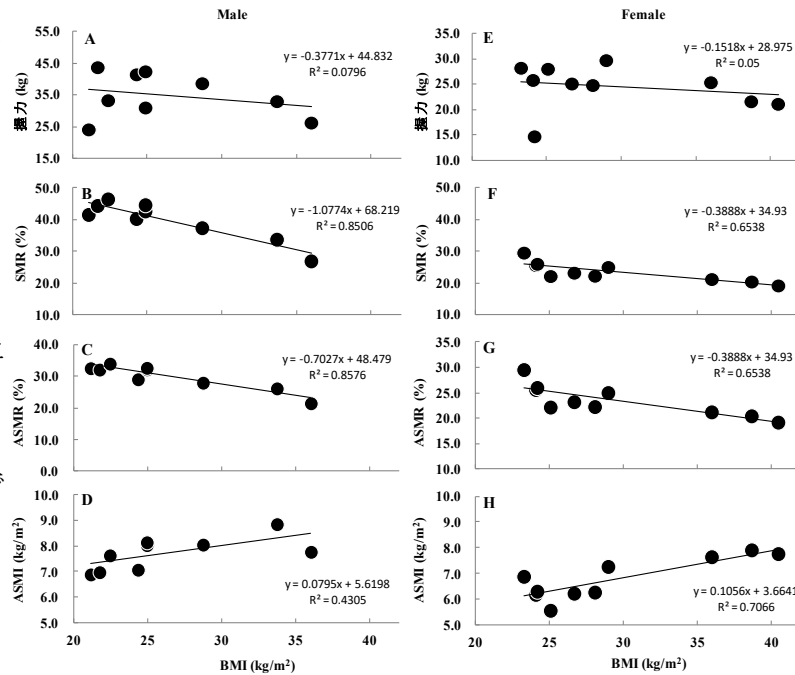


図 2. 握力と SMR、ASMR、ASMI の関係

れぞれ関連性が示された。 Δ SMR では重回帰分析により、動物性たんぱく質のみで強い相関性が認められ ($\beta=0.504, p=0.009$)、Ins 群、非 Ins 群に分けた場合は、Ins 群ではビタミン D 摂取量 ($\beta=-0.527, p=0.036$) と、非 Ins 群では全体の結果と同様、動物性たんぱく質 ($\beta=-0.723, p=0.018$) とでのみ関連性が示された。たんぱく質の摂取量は、 Δ HbA1c、 Δ SMR のいずれにも関与する可能性が示唆された。

血清 FGF21 濃度は、2015 年の横断研究の対象者において、男性 151.30 (68.25-305.05) pg/ml、女性 203.30 (97.10-252.10) pg/ml で男女間に有意差はなく ($p=0.617$)、最大値は 2913.5 pg/ml、最小値は 18.6pg/ml であった。横断、縦断のいずれの解析結果も、報告にあった各エネルギー産生栄養素との有意な相関性は示されず、食事療法の新規評価指標となる可能性を支持する結果は得られなかった。

引用文献

- 1) Kim TN, Park MS, Yang SJ et al., Diabetes Care. 2010;33(7):1497-9.
- 2) Anbalagan VP, Venkataraman V, Pradeepa R et al., Diabetes Technol Ther. 2013;15(9):768-75
- 3) Wang T, Feng X, Zhou J et al., Sci Rep. 2016;13:6
- 4) Srikanthan P, Karlamangla AS, J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):2898-903
- 5) Shimizu R, Yokoyama A, Yanagimachi M et al., Trends of Nutrition 2(1) 29-31
- 6) Kohara K. Endocrine. 2014 ;45(1):15-25
- 7) Tando Y, Shimizu R, Yokoyama A, J·Jaspén. 2016 ;3(15):1114-1117
- 8) Badman MK, Pissios P, Kennedy AR et al., Cell Metab. 2007;5(6):426-37.
- 9) Laeger T, Henagan TM, Albarado DC et al., J Clin Invest. 2014;124(9):3913-22

【細則様式第 1 - 2 号続き】

学位論文のもととなる研究成果としての筆頭著者原著

論文題目	Skeletal muscle mass ratio as an index for sarcopenia in patients with type 2 diabetes
著者名	Ryo Shimizu, Yusuke Tando, Asami Yokoyama, Miyuki Yanagimachi
掲載学術誌名	Topics in Clinical Nutrition
巻, 号, 項	未定
掲載年月日	未定