

氏 名	酒 井 聡 至
(ふりがな)	(さかい さとし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 29 年 1 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Decreased β -cell function is associated with reduced skeletal muscle mass in Japanese subjects without diabetes
	(糖尿病ではない日本人において、膵 β 細胞機能の低下は骨格筋量の減少と関連がある)
論文審査委員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 木 村 文 治 教授 玉 置 淳 子

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

糖尿病の発症には膵 β 細胞からのインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の増大が関与し、日本人ではインスリン分泌の低下がより強く影響している。筋肉はインスリンの主要な標的臓器の一つであり、筋肉量の低下が前糖尿病の増加と関連すると報告されている。しかし、これまで糖尿病ではない日本人における膵 β 細胞機能と筋肉量の関連については明らかにされていない。

《目的》

糖尿病ではない日本人における膵 β 細胞機能と筋肉量の関連を明らかにすることを目的とした。

《対 象》

2013 から 2014 年に健康診断のために大阪医科大学健康科学クリニックを受診し、本研究に同意の得られた 40～79 歳の男女のうち、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上、糖尿病の既往歴があるもしくは現在通院加療中である受診者を除外した 1,098 人（男性 538 人、女性 560 人）を対象とした。

《方 法》

糖尿病の臨床指標として空腹時血糖値(FG: fasting serum glucose)、HbA1c、インスリン(IRI: serum immunoreactive insulin)、C ペプチド(CPR: C-peptide immunoreactivity)を測定した。膵β細胞機能の指標として HOMA-β(homeostatic model assessment of β-cell function)、インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR(homeostatic model assessment of insulin resistance)を算出し、その後の検討は正規分布をとる Log HOMA-β、Log HOMA-IR に変換して行った。四肢筋肉量 (AMM: appendicular muscle mass) は、生体電気インピーダンス法に基づくマルチ周波数体組成計 MC-190 (タニタ社) を用いて測定し、AMM を身長²で除した四肢骨格筋指数(AMI: appendicular muscle mass index)を筋肉量の指標として用いた。

《結 果》

対象者の背景では、年齢、身長、体重、BMI、AMM、AMI は、男性で女性に比し有意に高値を示した。FG は男性で女性に比し有意に高値であったが、HbA1c には男女で有意差を認めなかった。Log IRI、Log CPR、Log HOMA-IR は男性で女性に比し有意に高値であったが、Log HOMA-βは男女で有意差はなかった。

FG、HbA1c、BMI と Log IRI、Log CPR との関連をそれぞれ検討したところ、男女ともにすべてにおいて正の相関関係を認めた。また Log HOMA-βは、男女ともに年齢と負の相関関係を認めた。一方 Log HOMA-IR は、女性で年齢との間に正の相関関係を認めたが、

男性では関連性を認めなかった。

次に、筋肉量と膵β細胞機能、インスリン抵抗性との関連性を検討したところ、男女ともに AMI と Log HOMA-β、Log HOMA-IR の間に有意な正の相関関係を認めた。AMI 値で 3 分位に層別化して解析すると、男性では、AMI が低い群ほど Log HOMA-β、Log HOMA-IR が有意に低値であった。女性では、AMI が最も低い群において最も高い群に比べ、Log HOMA-β、Log HOMA-IR が有意に低値であった。さらに、対象を正常耐糖能群と前糖尿病群に分けて解析したところ、男性では両群で、女性は前糖尿病群で、Log HOMA-βの低下と AMI の減少が有意に関連していた。正常耐糖能群の女性では、AMI と Log HOMA-β、Log HOMA-IR との関連性は認められなかった。

《 考 察 》

本研究の結果、糖尿病ではない日本人で、男女とも AMI と HOMA-β、HOMA-IR の間に正の相関関係が認められ、筋肉量は膵β細胞機能、インスリン抵抗性と関連することが示唆された。

日本人の 2 型糖尿病においては、糖尿病の発症に膵β細胞機能の低下が強く影響している。これまでの研究で、糖尿病患者において加齢に伴い膵β細胞機能が低下することが報告されているが、本研究において、糖尿病ではない日本人においても、年齢と Log HOMA-β の間に負の相関関係を認め、加齢により膵β細胞機能が低下していることが明らかになった。

日本人糖尿病患者における筋肉量と膵β細胞機能の関連についての従来報告では、内因性インスリン分泌の低下がサルコペニアの独立したリスク因子であることが示されている。しかし、糖尿病ではない日本人において筋肉量と膵β細胞機能との関連を検討した研究はこれまでになく、本研究では筋肉量と膵β細胞機能の間に正の相関関係が認められ、膵β細胞機能の低下が骨格筋量の減少に影響する可能性が示唆された。さらに、対象者を正常耐糖能群と前糖尿病群にわけて解析したところ、男性では両群で、女性では前糖尿病群で、膵β細胞機能の低下と筋肉量減少とに有意な関連を認めた。女性の正常耐糖能群で有意な関連が認められなかった理由として、男性に比べ女性は筋肉量が少ないため、女性において筋

肉量と膵β細胞機能との関連が明瞭とはならなかった可能性が推察される。

《 結 論 》

糖尿病ではない日本人において、膵β細胞機能の低下と骨格筋量の減少が関連していることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

糖尿病の発症には膵β細胞からのインスリン分泌の低下と筋肉や肝臓などの組織におけるインスリン抵抗性の増大が関与しており、日本人ではインスリン分泌の低下がより強く影響している。筋肉はインスリンの主要な標的臓器の一つであり、筋肉量の低下が正常耐糖能から前糖尿病への進行と関連することが報告されている。しかし、これまで糖尿病に該当しない者（正常耐糖能者及び前糖尿病者）において筋肉量と膵β細胞機能の関連については明らかにされていない。

申請者は本論文において、健診受診者のうち、空腹時血糖値 126 mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上、糖尿病の既往歴があるもしくは現在通院加療中である受診者を除外し、糖尿病に該当しない健診受診者を解析対象として、筋肉量とインスリン分泌の関連を断面的に検討した。その結果、筋肉量の指標である四肢骨格筋指数と膵β細胞機能の指標である HOMA-β(homeostatic model assessment of β-cell function)の間に、相関係数が男性では 0.37、女性で 0.20 と男女とも有意な正の相関関係が認められた。

本研究は、糖尿病に該当しない日本人において膵β細胞機能が筋肉量と関連がある可能性を明らかにした本邦初の研究であり、特に糖尿病を発症していない日本人男性において筋肉量保持が耐糖能低下のリスク低減に繋がる可能性が示唆された点で有益な知見と考える。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

PLoS One 11(9): e0162603. 2016 doi: 10.1371/journal.pone.0162603 <オンライン掲載>