

氏名	雀部 沙絵
授与した学位	博士
専攻分野の名称	栄養学
学位授与番号	博乙第6号
学位授与の日付	平成26年9月23日
学位論文の題目	空腹時および負荷後血糖値上昇要因の解析 ～糖尿病と糖尿病合併症の包括的予防に向けて～
学位審査委員会	主査 福島光夫 副査 高橋 徹 副査 川上貴代 副査 中村 光 副査 高橋吉孝

学位論文内容の要旨

2013年、世界の糖尿病患者数は3億8200万人に上り、我が国の糖尿病患者数も同様に増加し続けており、その対策は急務である。2型糖尿病は、遺伝的素因と加齢に、過食、喫煙、運動不足などの様々な環境要因が加わって発症し、糖尿病性腎症、失明、下肢切断、心筋梗塞、脳卒中などさまざまな合併症のリスクとなる。糖尿病患者に対し、病態やステージに応じた医療を施すべきであるという意見は時折聞かれるが、糖尿病の予防については「バランスの良い適量の食事」と「適度な身体活動」を推奨するのみで、境界型・糖尿病予備群やハイリスク者に対して個人の特性・兆候に見合ったテーラメイド予防は十分に行われていないのが実態である。個々の特徴を踏まえた適切な栄養療法・運動療法を提案し、さらに必要に応じて薬物療法も併用して日本人の糖尿病にあったテーラメイド医療を実現することが重要であり、本研究では、糖尿病の予防に向けて個人の病態やステージに応じた包括的な糖尿病発症・進展予防に向けた対策を講じるべきであることを提言する。

第1章では、空腹時血糖値上昇にはインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下に加えて血清TG値が影響し、負荷後2時間血糖値上昇にはインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下に加えて年齢が影響することを明らかにした。第2章では、空腹時血糖値がわずかに上昇した空腹時血糖値100-109 mg/dL群において、空腹時血糖値上昇にはインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下が、負荷後2時間血糖値上昇にはインスリン初期分泌能の低下が重要であることを明らかにした。これらの事実から、空腹時血糖値優位上昇群には総エネルギー摂取量と脂質摂取量の適正化を指導し、負荷後2時間血糖値優位上昇群には低GI食、食物繊維摂取、セカンドミールエフェクト等を考慮した食後血糖上昇抑制の指導を行うことを提案することがテーラメイド医療といえるであろう。

第3章では、L-アルギニン誘導体糖化最終産物のCMAが、eNOSに対する阻害効果を示すことを明らかにした。第4章では、2型糖尿病モデルラットの腎臓で糖尿病性腎症を発症する以前からNO合成系に障害を来していることを明らかにし、糖尿病性腎症発症に及ぼす酸化ストレスの影響を指摘した。既報の臨床研究においても境界型(IFG/IGT)の段階から微量アルブミン尿の頻度が増すことを報告しており、糖尿病性腎症予防のために、早期からの介入が重要であることを示している。境界型であっても、糖尿病性腎症発症予防を意識して、酸化ストレスを低減し、NOS阻害によるNO産生の低下を防ぐ食事療法の提案が重要であり、NOS活性を高めることが報告されているビタミンC、ビタミンE、抗酸化作用を有するポリフェノールやカロテノイド等を多く含む食品の摂取を勧めることはテーラメイド医療と言えるであろう。

第5章では、正常耐糖能の段階から、喫煙が白血球数増加にみられる軽微な慢性炎症とTNF-系の活性化を引き起こすことを明らかにした。喫煙はインスリン感受性を低下させ、喫煙量が多いほど2型糖尿病発症のリスクが高いことが指摘されている。正常耐糖能の段階から、喫煙者に対してTNF-系活性化と軽微な慢性炎症を意識した禁煙や節煙を提案することはテーラメイド予防と言えるであろう。

第6章では、糖尿病患者で特定保健用食品を利用している者のうち、食事療法を適切に実施している群では、食事療法がおろそかになっている群に比べて血糖コントロール状態が良好であることを明らかにした。糖尿病患者における特定保健用食品の利用は増加していると言われる。特定保健用食品を利用している患者に対し、特定保健用食品は食事療法の代替とは異なりその目的は治療ではないことの理解を得て、糖尿病の栄養療法を正しく継続する支援を行うことは療養指導上テーラメイド医療と言えるであろう。

多因子疾患である糖尿病の包括的予防に向けて、個々の病期・病態の的確な把握により、糖尿病患者と糖尿病予備軍、ハイリスク者への適切な栄養療法、運動療法、薬物療法、生活指導を提案し、テーラメイド医療を実現することの重要性を提言する。

主業績

No.1	
論文題目	Relationship and factors responsible for regulating fasting and post-challenge plasma glucose levels in the early stage development of type 2 diabetes mellitus
著者名	Sasabe-Aoyama Sae , Xin Xin, Taniguchi Ataru, Nakai Yoshikatsu, Mitsui Rie, Tsuji Hideaki, Yabe Daisuke, Yasuda Koichiro, Kurose Takeshi, Inagaki Nobuya, Seino Yutaka, Fukushima Mitsuo
発表誌名	<i>Journal of Diabetes Investigation</i> .in press

副業績

No.1	
論文題目	Insulin secretory capacity and insulin sensitivity in impaired fasting glucose in Japanese
著者名	Mitsui Rie, Fukushima Mitsuo, Taniguchi Ataru, Nakai Yoshikatsu, Aoyama Sae , Takahashi Yoshitaka, Tsuji Hideaki, Yabe Daisuke, Yasuda Koichiro, Kurose Takeshi, Kawakita Toshiko, Seino Yutaka, Inagaki Nobuya
発表誌名	<i>Journal of Diabetes Investigation</i> . 3(4); 377-383, 2012
No.2	
論文題目	Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase/asymmetric dimethylarginine pathway in rat type II diabetic nephropathy
著者名	Lai Ying-Ling, Aoyama Sae , Ohata Miyuki, Otsuka Nami, Shiokawa Hidemi, Tomono Susumu, Fujiwara Yukio, Kanazawa Hiroaki, Miyoshi Noriyuki, Ohshima Hiroshi
発表誌名	<i>Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition</i> . 51(2); 143-149, 2012
No.3	
論文題目	Smoking, white blood cell counts, and TNF system activity in Japanese male subjects with normal glucose tolerance
著者名	Watanabe Naoya, Fukushima Mitsuo, Taniguchi Ataru, Okumura Takahide, Nomura Yoshio, Nishimura Fusanori, Aoyama Sae , Yabe Daisuke, Izumi Yoshio, Ohtsubo Ryoichi, Nakai Yoshikatsu, Nagasaka Shoichiro
発表誌名	<i>Tobacco Induced Diseases</i> . 9(1); 12, 2011

関連業績

No.1	
論文題目	糖尿病患者における特定保健用食品の利用と食事療法への効果
著者名	藤井淳子、近藤恭士、山藤知宏、須田尚子、小林広明、 <u>青山沙絵</u> 、 福島光夫、安田浩一朗
発表誌名	<i>糖尿病</i> , 54(11), 837-841, 2011
No.2	
論文題目	Inhibition of L-Arginine metabolizing enzymes by L-Arginine-derived advanced glycation end products
著者名	Lai Ying-Ling, <u>Aoyama Sae</u> , Nagai Ryoji, Miyoshi Noriyuki, Ohshima Hiroshi
発表誌名	<i>Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition</i> . 46(2); 177-185, 2010

論文審査結果の要旨

本論文では、糖尿病の包括的予防に向けて個人の病態やステージに応じた糖尿病発症・進展予防の対策を講じるべきであることを提言している。2型糖尿病は、遺伝的素因に加齢や環境要因が加わり発症する多因子疾患である。多様な病態を有する糖尿病患者に対し、病期・病態に応じた医療が必要であるが、糖尿病予備群やハイリスク者への個人の特徵に応じたテーラーメイド予防は十分に行われていない現状がある。第1章では、空腹時血糖値上昇にはインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下に加えて血清TG値が重要であり、負荷後2時間血糖値上昇にはインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下に加えて年齢が重要であることを明らかにした。第2章では、空腹時血糖値がわずかに上昇した空腹時血糖値100-109 mg/dL群において、空腹時血糖値上昇にはインスリン分泌能低下とインスリン感受性低下が、負荷後2時間血糖値上昇にはインスリン初期分泌能低下が重要であることを明らかにした。1章、2章から、空腹時血糖値優位上昇群には総エネルギーと脂質摂取量の適正化を指導し、負荷後2時間血糖値優位上昇群には食後血糖上昇抑制の指導を行うことがテーラーメイド予防であると提案している。第3章では、L-アルギニン誘導体糖化最終産物のCMAがeNOSに対する阻害効果を示すことを明らかにした。第4章では、2型糖尿病モデルラットの腎臓で糖尿病性腎症を発症する以前からNO合成系に障害を来し、糖尿病性腎症発症に及ぼす酸化ストレスの影響を指摘した。糖尿病性腎症予防のため早期からの介入が重要であり、境界型であっても、酸化ストレスの低減、NO産生低下を防ぐ食事療法の提案が重要であり、NOS活性を高める食品の摂取が勧められることを示している。第5章では、正常耐糖能の段階から、喫煙が白血球数増加にみられる軽微慢性炎症とTNF-系の活性化を引き起こすことを明らかにした。正常耐糖能の段階から、喫煙者に対してTNF-系活性化と軽微慢性炎症を意識した禁煙や節煙が勧められると言える。第6章では、糖尿病患者で特定保健用食品を利用している者のうち、食事療法を適切に実施している群では、食事療法がおろそかになっている群に比べて血糖コントロール状態が良好であることを明らかにした。特定保健用食品を利用している患者に対し、特定保健用食品は食事療法の代替とは異なることの理解を得て、糖尿病の栄養療法を正しく継続する支援を行う必要性を示した。質疑応答では、対象者のプロフィールや研究の意義や展望についての質問があり、いずれの質問に対しても真摯な態度で適切に解答していた。以上の結果より、学術上、寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（栄養学）の学位論文として価値あるものと認める。