

氏 名（本籍）	おのの だ まき とし 小 野 田 昌 敏
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 2 4 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 内 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	NIDDM における Gastric Inhibitory Polypeptide （GIP）分泌特性

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 豊 田 隆 謙	教 授 佐 藤 徳 太 郎
	教 授 岡 本 宏	

## 論文内容要旨

生理活性のない GIP の C 末端を認識しない新しい抗血清を用いて RIA 系を確立し、血漿 GIP 濃度を測定した。本 RIA 系の検定を行ったところ、アッセイ内変動とアッセイ間変動は、それぞれ変動係数が 3.5~5.5%、および 5.9~8.2%と極めて低値を示した。希釈曲線はいずれも原点を通る良好な直線型を示し、添加回収率の平均は 92.8%~98.9%と良好であった。本血清の様々な長さの GIP フラグメントペプチドおよび GIP 関連ペプチドに対する交差反応性は、GIP (1-42) に最も強く GIP (15-30) NH<sub>2</sub> では反応性が低下していた。一方、N 末端フラグメント [GIP (1-13)] や C 末端フラグメント [GIP (31-42), GLP-1 (1-37)] およびインスリン、グルカゴン、セクレチン等の構造の類似したペプチドとは全く反応せず、きわめて特異性の高い抗血清であることが明らかとなった。

コントロール群 10 例における 75gOGTT の血漿 GIP 濃度は、糖負荷前で 370 ± 60pg/ml (mean ± SD), 負荷後 30 分で 790 ± 220pg/ml (mean ± SD) まで上昇し、以後プラトーとなった。NIDDM の血漿 GIP 濃度は各時点でコントロール群より有意に高値であった (P < 0.01)。IGT では NIDDM とコントロール群の中間の値を示した。OGTT 時の血漿 GIP 曲線下面積 (ΣGIP) についても NIDDM でコントロール群に比べ有意に高値であった (P < 0.01)。IGT 群の ΣGIP は NIDDM とコントロール群の中間の値を示したが、有意差は認められなかった。3 群の ΣGIP は血糖曲線下面積 (ΣPG) と有意の正相関を示した (P < 0.01)。OGTT 時の血清インスリン曲線下面積 (ΣIRI) と ΣGIP および insulinigenic index (ΔIRI/ΔPG) と ΣGIP とは相関を認めず、OGTT 時の血清インスリン分泌反応と GIP 分泌反応の相関性は認められなかった。これは、対象の七割以上を NIDDM 群が占めており、これらの症例で血清インスリン分泌反応がもともと低下しているためと考えられる。実際に NIDDM 群を除いた 17 例で検討したところ、ΣGIP と ΣIRI および ΣGIP と insulinigenic index (ΔIRI/ΔPG) はともに有意の正相関を示した。また、ΣGIP と body mass index, 血清中性脂肪値, NIDDM の罹病期間との相関性についても検討したが、いずれも有意の相関は認められなかった。

NIDDM 患者における糖代謝特性を Bergman らのミニマルモデル法により評価した結果 NIDDM の S<sub>I</sub> は 4.40 ± 2.41, S<sub>G</sub> は 1.61 ± 0.58 であった。ΣGIP と insulin sensitivity (S<sub>I</sub>) とは有意の相関がなかったが、ΣGIP と glucose effectiveness (S<sub>G</sub>) とは有意の負の相関を認めた (R = -0.533, P < 0.01)。NIDDM 患者においては、末梢でのインスリンによらないブドウ糖のとりこみ S<sub>G</sub> が低下しているが、このブドウ糖とりこみの低下分に対して、GIP 分泌を促しインスリンを増加させ、インスリン作用を介して糖摂取率を高め糖代謝を改善させようとする代償的

機序の存在が示唆された。インスリン分泌促進のための GIP 分泌亢進と考えられ、インクレチンとしての GIP 分泌機序の糖代謝を基礎とした理解に役立つものと思われる。

## 審査結果の要旨

Gastric inhibitory polypeptide (GIP) の主要な生理作用は膵ランゲルハンス島  $\beta$  細胞からのインスリン分泌刺激作用である。これまでの GIP の RIA 系は GIP の C 端部に特異的な抗血清を用いており、生理活性のない C 端フラグメントをも測定している可能性があり、NIDDM における GIP 分泌動態は明らかでなかった。本研究はまずヒト GIP の中央部を認識する特異抗血清を用いた新しい RIA 系を確立した。この RIA 系を用いて、より正確に血漿 GIP を測定することが可能となった。本研究では次に NIDDM 44 例（経口剤治療 23 例，食事療法 21 例），境界型 7 例，コントロール群 10 例を対象として，糖尿病患者の糖代謝異常における GIP の分泌動態とその生理的役割を検討した。75gOGTT 時の GIP 分泌は，NIDDM ではコントロール群と比較し有意に高反応であった。OGTT 時の血漿 GIP 曲線下面積（ $\Sigma$  GIP）は血糖曲線下面積と有意の正相関を示した。しかし，血漿インスリン曲線下面積，あるいは insulinogenic index とは相関がなく，GIP 分泌反応とインスリン分泌反応との相関性を認めなかった。

NIDDM 患者における糖代謝特性を Bergman らのミニマルモデル法により評価した。 $\Sigma$  GIP は「インスリンの存在しない条件下での末梢糖消失率」にあたる glucose effectiveness ( $S_G$ ) と有意な負の相関を示した ( $R = -0.533$ ,  $P < 0.01$ )。  $\Sigma$  GIP とインスリン感受性 ( $S_i$ ) には相関を認めない。NIDDM においては一般的に  $S_G$  低下，「インスリンの存在しない条件下での末梢組織での糖利用」の低下を認める。本研究で明らかになった NIDDM における GIP 分泌の高反応は，GIP 分泌増加を介したインスリン分泌促進によって糖代謝異常を改善する代償機序であることが明らかになった。

本研究は GIP の RIA 系を確立して，NIDDM における GIP 分泌動態を初めて明らかにした。さらに GIP 分泌動態を *in vivo* インスリン感受性，糖代謝特性の面から分析して，「インスリンの存在しない条件下での末梢糖消失率」と逆相関することを明らかにした。本研究は NIDDM の病態の理解に新しい視点を提供した独創的な臨床研究であり，十分学位に値する。