

## 【37】

氏 名	やま うち もと たか 山 内 元 貴
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第816号
学位授与の日付	令和3年10月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Effects of short-term calorie restriction on circulating DPP-4/ sCD26 concentrations and body composition in patients with type 2 diabetes (2型糖尿病患者における短期間のカロリー制限による血中DPP-4/ sCD26濃度及び体組成への影響)
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 玉 野 正 也 教授 田 口 功

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) は食後のインスリン分泌を刺激するインクレチンホルモンを分解し不活化するペプチダーゼであるが、脂肪組織においても豊富に発現している。2型糖尿病治療薬としてDPP-4阻害薬が開発され広く使用されているが、肥満糖尿病患者では血中DPP-4/soluble CD26 (sCD26) 濃度が高値であり、糖尿病治療抵抗性の一因である可能性が示唆されている。

#### 【目 的】

2型糖尿病患者において入院下での厳格な食事療法を行い、内臓脂肪面積を含む体組成並びにインスリン分泌能と感受性、血中脂質、肝機能の変化が血中DPP-4/sCD26濃度に与える影響を評価する事を目的とした。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの倫理委員会の承認を得て、指針に従って行った。糖尿病教育ならびに血糖管理目的に入院となった成人2型糖尿病患者のうち文書同意を得た47名を対象に、標準体重×25～30kcal/日の食事制限を行った。入院時及び退院時にマルチ周波数体組成計MC-780(タニタ社)にて体組成を、内臓脂肪測定装置 HDS-2000 DUALSCAN (オムロン社)を用いて臍部の内臓脂肪面積を測定した。また、血中DPP-4/sCD26濃度を含む血液生化学的検査も入院時及び退院時に施行した。

2群間の比較はt検定を用い、空腹時の血中DPP-4/sCD26濃度と体組成及び各種代謝マーカー間の関係性は線形回帰及びスピアマンの順位相関係数を用いて分析した。重回帰分析にはステップワイズ法を用いたが、解析に含めた変数の間に深刻な多重共線性は検出されなかった（分散拡大要因<10）。

## 【結 果】

約2週間の糖尿病教育入院により、体重、body mass index（BMI）、内臓脂肪面積の有意な減少が認められたが、体脂肪率および体脂肪量の有意な減少は認められなかった。また、空腹時血糖、空腹時血中インスリン値、空腹時血中C-ペプチド、homeostasis model assessment（HOMA）-IR、 $\gamma$ -glutamyltransferase（ $\gamma$ -GTP）、血清脂質、血中DPP-4/sCD26濃度の有意な減少を認めた。

入院時の血中DPP-4/sCD26濃度はAST、 $\gamma$ -GTP、空腹時インスリン値、HOMA-IRと正の相関を認めたが、内臓脂肪面積及び各種血清脂質との間には相関を認めなかった。ステップワイズ法を用いた重回帰分析では $\gamma$ -GTP及びHOMA-IRを説明変数としたモデルが有意であり、その中でも $\gamma$ -GTPの寄与が強かった。

入院期間における血中DPP-4/sCD26濃度の変化量は $\gamma$ -GTP及びHOMA-IRの変化量との間に正の相関を、内臓脂肪面積の変化量との間に負の相関を認めたが、各種血清脂質の変化量との間には相関を認めなかった。ステップワイズ法を用いた重回帰分析ではBMI、内臓脂肪面積、 $\gamma$ -GTPを説明変数としたモデルが有意であったがそれぞれ単独の寄与は大きくなかった。

## 【考 察】

今回の結果からは、入院下での厳格な食事制限による短期間での体重減少には、体脂肪の減少よりも除脂肪体重の減少の方がより寄与が大きいことが示された。

また、試験開始時及び試験期間中の変化量の双方において、血中DPP-4/sCD26濃度とBMIの間には相関を認めなかったことから、血中DPP-4/sCD26濃度は必ずしも脂肪組織におけるDPP-4/sCD26発現を反映しているわけではないことが示唆された。また、血中DPP-4/sCD26濃度の変化量とHOMA-IRの変化量との間に相関を認めたことから血中DPP-4/sCD26濃度はインスリン抵抗性の指標の一つであることも確認された。

既報では非糖尿病患者では、皮下脂肪組織よりも内臓脂肪組織においてDPP-4/sCD26の発現量が有意に多く、BMIと正の相関を認めたが、本研究においては血中DPP-4/sCD26濃度とBMIとの間に有意な相関関係は認められなかった。この原因として入院中の糖尿病に対する治療が血中DPP-4/sCD26濃度に影響を与えた可能性が考えられる。

非アルコール性脂肪肝炎患者では血清のDPP-4/sCD26活性が高く、病理組織学的グレードとも相関している事、並びに非アルコール性脂肪性肝疾患患者において血中DPP-4/sCD26濃度が高値であることも知られている。本研究では血中DPP-4/sCD26濃度は空腹時血糖やHbA1cではなく肝機能との相関が認められた。この結果からは、カロリー制限にて非アルコール性脂肪肝炎及び非アルコール性脂肪性肝疾患を改善させることで肝臓におけるDPP-4発現を抑制することにつながり、血中DPP-4/sCD26濃度の低下及びDPP-4阻害薬の効果の増強につながる可能性も示唆された。

今回の研究の制限としては、一つの施設でのみ行われていること、参加者全てが入院を必要とする糖尿病患者であり対照者を含めていないこと、全ての患者が異なる治療を受けていること、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを使用しているが入院時及び退院時にインスリン使用している患者は解析から除外していること、重回帰分析におけるR2乗値が低いことが挙げられる。

#### 【結 論】

本研究は、入院下での厳格な食事制限により血中DPP-4/sCD26濃度が低下することを明らかにし、その変化量は内臓脂肪面積の変化量と相関するのみならず、新たに肝機能検査値の変化量との間にも相関性があることが示された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

肥満2型糖尿病患者では血中dipeptidyl peptidase-4/soluble CD26 (DPP-4/sCD26) 濃度が高く、治療抵抗性の一因である可能性が示唆されている。申請論文は2型糖尿病患者に対し、入院下での厳格な食事療法を行い、内臓脂肪面積を含む体組成及びインスリン分泌能と感受性、血中脂質、肝機能の変化が血中DPP-4/sCD26濃度に与える影響を評価した報告である。申請者らは糖尿病教育ならびに血糖管理目的に入院となった成人2型糖尿病患者のうち文書同意を得た47名を対象に、標準体重×25~30kcal/日の食事制限を行い、入院時及び退院時に体組成及び臍部の内臓脂肪面積を測定している。また、血中DPP-4/sCD26濃度を含む血液生化学的検査も入院時及び退院時に施行している。

約2週間の糖尿病教育入院により、体重、body mass index (BMI)、内臓脂肪面積、空腹時血糖、空腹時血中インスリン値、空腹時血中C-ペプチド、homeostasis model assessment (HOMA)-IR、 $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GTP)、血清脂質、血中DPP-4/sCD26濃度の有意な減少を認めたとしている。入院時の血中DPP-4/sCD26濃度はAST、 $\gamma$ -GTP、空腹時インスリン値、HOMA-IRと正の相関を認め、重回帰分析では $\gamma$ -GTP及びHOMA-IRを説明変数としたモデルが有意であり、その中でも $\gamma$ -GTPの寄与が強いとしている。また、血中DPP-4/sCD26濃度の変化量は $\gamma$ -GTP及びHOMA-IRの変化量との間に正の相関を、内臓脂肪面積の変化量との間に負の相関を認め、重回帰分析ではBMI、内臓脂肪面積、 $\gamma$ -GTPを説明変数としたモデルが有意であったがそれぞれ単独の寄与は大きくなかったとしている。以上の事から申請者らは入院下での厳格な食事制限により血中DPP-4/sCD26濃度が低下することを明らかにし、その変化量は内臓脂肪面積の変化量と相関するのみならず、新たに肝機能検査値の変化量との間にも相関性があることが示したと結論付けている。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、2型糖尿病患者47例という統計学的に妥当な症例を用い、教育入院中の体組成及び血中DPP-4/sCD26濃度を含めた各種代謝マーカーの変化を検討している。申請論文は、獨協医科大学埼玉医療センター倫理委員会の承認を得て、指針に従い行われている。対象は急性代謝障害を除外した2型糖尿病患者と適切に設定され、客観的な統計解析を行っており、本研究は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

肥満2型糖尿病患者では血中DPP-4/sCD26濃度が高値であることが知られているが、治療介入によりどのように変化するのかわかりませんでした。申請論文では2型糖尿病患者での食事制限による血中DPP-4/sCD26濃度の変化を測定し、またそれを規定する因子を探求している。この点において申請論文は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、客観的な統計解析を用いて、入院下での厳格な食事制限による短期間での体重減少には、体脂肪の減少よりも除脂肪体重の減少の方がより寄与が大きいことを示し、さらに、血中DPP-4/sCD26濃度の変化量は内臓脂肪面積の変化量と相関するのみならず、新たに肝機能検査値の変化量との間にも相関性があると結論付けている。これらの結論は論理的に矛盾するものではなく、また内分泌代謝学、生化学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

### 【当該分野における位置付け】

一般的にDPP-4/sCD26はインスリン抵抗性と関与しており、また2型糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬の治療効果に影響を及ぼす可能性が示唆されている。申請論文では、血中DPP-4/sCD26濃度と臍部での内臓脂肪面積ならびに肝検査値との相関性を明らかにした。血中DPP-4/sCD26濃度減少の機序を解明することは2型糖尿病患者の治療戦略および予後予測につながる可能性が考えられ、2型糖尿病患者の生活の質および生命予後の改善に大きく貢献する大変意義深い研究と評価できる。

### 【申請者の研究能力】

申請者は、臨床内科学や内分泌代謝学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、重要な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### 【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

### (主論文公表誌)

Diabetology International

(12 : 286-292, 2021)