

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	13C glucose breath tests: A non invasive method for detecting early clinical manifestations of exogenous glucose metabolism in type 2 diabetic patients
別タイトル	13C グルコース呼気試験を用いた、2型糖尿病患者に対して外因性糖代謝の臨床的特徴を検討
作成者(著者)	竹本, 育聖
公開者	東邦大学
発行日	2020.04.23
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 17.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 龍野一郎 / タイトル: 13C glucose breath tests: A non invasive method for detecting early clinical manifestations of exogenous glucose metabolism in type 2 diabetic patients / 著者: Ikutaka Takemoto, Naoyuki Kawagoe, Sho Kijima, Yosuke Sasaki, Toshiyasu Watanabe, Yoshihisa Urita / 掲載誌: Acta Diabetologica / 巻号・発行年等: 56(4):449-456, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2920号
学位記番号	乙第2765号
学位授与年月日	2020.04.23
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD89005017">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD89005017</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

竹本育聖より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2765 号

学位申請者 : たけもと いく たか  
竹 本 育 聖

学位論文 :  $^{13}\text{C}$ -glucose breath tests: A non-invasive method for detecting early clinical manifestations of exogenous glucose metabolism in type 2 diabetic patients

( $^{13}\text{C}$  グルコース呼気試験を用いた、2 型糖尿病患者に対して外因性糖代謝の臨床的特徴を検討)

著 者 : Ikutaka Takemoto, Naoyuki Kawagoe, Sho Kijima, Yosuke Sasaki, Toshiyasu Watanabe, Yoshihisa Urita

公 表 誌 : Acta Diabetologica 56(4): 449-456, 2019

論文内容の要旨 :

【背景】2 型糖尿病の危険性を増加させるインスリン抵抗性は、虚血性心疾患・脳血管障害・腎障害など致命的な合併症と関連していると考えられているが、それらを予防するためにも、無症候性の段階で診断されることが望ましいと考えられる。しかし、自覚症状がない状態の患者が病院受診することは検診以外ではほとんどなく、糖尿病の診断には針を使つての採血操作が必要であることもハードルのひとつとなっていると思われる。採血を必要としない  $^{13}\text{C}$ -グルコース呼気試験は、糖代謝を評価するための非侵襲的方法として報告されている。以前、我々の動物実験における研究で、 $[1-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[2-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[3-^{13}\text{C}]$  グルコース 3 種類の呼気試験を組み合わせることで、糖代謝の変化を非侵襲的に詳細に知ることができることを報告した。これは、経口摂取した  $[1-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[2-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[3-^{13}\text{C}]$  グルコースは胃から小腸に排出され、小腸で吸収されて門脈を経由して肝臓に取り込まれて代謝され、呼気中に  $^{13}\text{CO}_2$  として排出される原理に基づいている。グルコースを構成する炭素原子はその代謝が異なっているため、 $[1-^{13}\text{C}]$   $[2-^{13}\text{C}]$   $[3-^{13}\text{C}]$  の炭素は同一人でも呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  排出パターンが異なる。それを解析することで、嫌氣的解糖系、速い酸化、緩やかな酸化、糖新生など、障害されている代謝経路が同定できると考えられる。そこで、 $[1-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[2-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[3-^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験を用いて、糖尿病患者の糖代謝の変化を評価した。

【方法】13 人の健常人 (20~23 歳 平均年齢  $21.5 \pm 1.0$  歳 男性:女性=5:8) と 20 人の糖尿病患者 (37~82 歳 平均年齢 58.4

±14.4歳 男性：女性=15：5)を対象とし、早朝空腹時に3種類の呼気試験を座位で実施した(Table 1)。試薬を飲用する前に呼吸サンプルを採取し、その後、 $^{13}\text{C}$ -グルコース 100mg を 100ml の水で溶解して飲用し、10分間隔で150分まで呼気を採取した。呼気中  $^{13}\text{CO}_2$ 濃度 は赤外線同位体分光法を使用して測定し、 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比を飲用前との差デルタパーミル(‰)で表した。横軸を時間(分)、縦軸を  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比として呼気中  $^{13}\text{CO}_2$ 排出曲線を作成し、経時的な変化を評価した。

【結果】  $^{13}\text{CO}_2$  のピーク値 maximum drug concentration (Cmax) は、コントロール群(健常者)で  $[3\text{-}^{13}\text{C}]$  が最も高値であり、次いで  $[2\text{-}^{13}\text{C}]$ 、 $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  の順であった(Fig. 1, 3)。糖尿病患者では、コントロール群よりも3種類すべての  $^{13}\text{C}$ -グルコース呼気試験で、20分以降の  $^{13}\text{CO}_2$  排出は低下していた。Cmax、Area Under the Curve<sub>150</sub>(AUC<sub>150</sub>)も有意に低下していた(Table 3, 4)。また、 $[3\text{-}^{13}\text{C}]$  よりも、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$   $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  の  $^{13}\text{CO}_2$  排出は抑制されており、とくに、 $[2\text{-}^{13}\text{C}] \cdot [1\text{-}^{13}\text{C}]$  の排出曲線の差が小さくなっていることから、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$  が  $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  よりも抑制されているといえる。hemoglobin A1c (HbA1c) 10%以上の重症糖尿病患者のグループ(Table 2)では、 $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験で Cmax と AUC<sub>150</sub> は有意に低下していたが、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース・  $[3\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験では有意差は認められなかった(Table 5, 6) (Fig. 2)。5人の糖尿病男性患者(37~71歳 HbA1c 7.9%±1.9%)において、Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬による治療を2週間行った後に、フォローアップの呼気試験を行った。 $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[3\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース、3種類の呼気試験すべてにおいて、AUC<sub>150</sub> は治療後に増加したが、統計学的有意差までは認められなかった(Table 7)。また、DPP-4 阻害薬による治療後の  $^{13}\text{CO}_2$  排出の増加は、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース・  $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験において、検査時間の後期に認められたが、 $[3\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験では、検査時間早期から認められた(Fig. 5)。

【結論】： $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験は、進行した糖尿病患者の糖代謝の評価、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験は、早期の段階での糖代謝の変化を捕らえることができる可能性が示唆された。嫌氣的解糖系ですべて代謝される  $[3\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験は、細胞内へのグルコース取り込みを評価するために有用と考えられており、そのほかの、 $[2\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験・  $[1\text{-}^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験と組み合わせることで、細胞内取り込みの障害とグルコース酸化の障害など、どの段階での障害が起こっているのか、各々評価することが可能と考えられる。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2765 号	氏 名	竹 本 育 聖
学位審査担当者	主 査	龍 野 一 郎
	副 査	上 芝 元
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	岸 一 馬
	副 査	武 城 英 明

### 学位論文の審査結果の要旨：

2型糖尿病の爆発的な増加は世界的に医学・経済・社会問題となっている。その解決には生活習慣介入による発症の予防とともに早期の診断、できれば無症候性の段階で診断されることが望ましいが、糖尿病の診断には血糖や血糖コントロールの指標である HbA1C の測定が必須であるが、それに必要な採血への抵抗感が診断の遅れにつながっている可能性が否定できない。その意味において、採血を必要としない糖尿病の診断法の確立は重要であり、申請者の研究グループは以前よりこの点に着目し、糖代謝を評価するための非侵襲的方法として採血を必要としない  $^{13}\text{C}$ -グルコース呼気試験の有用性は明らかにしてきた。経口摂取した  $[1-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[2-^{13}\text{C}]$  グルコース、 $[3-^{13}\text{C}]$  グルコースは胃から小腸に排出され、小腸で吸収されて門脈を経由して肝臓に取り込まれて代謝され、呼気中に  $^{13}\text{CO}_2$  として排出される原理に基づいている。グルコースを構成する炭素原子はその代謝が異なっているため、 $[1-^{13}\text{C}]$ 、 $[2-^{13}\text{C}]$ 、 $[3-^{13}\text{C}]$  グルコースの炭素は同一人でも呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  排出パターンが異なり、それを解析することで、嫌氣的解糖系、速い酸化、緩やかな酸化、糖新生など、障害されている代謝経路が同定できる。同グループの2型糖尿病モデルラットを用いて  $^{13}\text{C}$ -グルコース呼気試験の有効性を検討し、糖代謝障害評価への有用性を明らかにした。

本研究では13人の健常人と20人の糖尿病患者を対象とし、早朝空腹時に3種類の  $^{13}\text{C}$ -グルコース 100mg を 100ml の水で溶解して飲用し、10分間隔で150分まで呼気を採取する呼気試験を座位で実施した。呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  濃度は赤外線同位体分光法を使用して測定し、 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比を飲用前との差デルタパーミル(‰)で表した。その結果、糖尿病患者では、コントロール群よりも3種類すべて  $^{13}\text{CO}_2$  の排出が  $C_{\text{max}}$ 、Area Under the Curve<sub>150</sub>(AUC<sub>150</sub>)で有意に低下、 $[3-^{13}\text{C}]$ よりも、 $[2-^{13}\text{C}]$   $[1-^{13}\text{C}]$  の  $^{13}\text{CO}_2$  排出は抑制、中でも  $[2-^{13}\text{C}]$  が  $[1-^{13}\text{C}]$  よりも抑制されていた。HbA1c 10%以上の重症糖尿病患者のグループで  $[1-^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験で  $C_{\text{max}}$  と AUC<sub>150</sub> は有意に低下していた。5人の糖尿病男性患者への Dipeptidyl Peptidase-4 阻害薬による2週間の治療で3種類の呼気試験すべてにおいて、AUC<sub>150</sub> は治療後に増加傾向を認めた。以上から  $[1-^{13}\text{C}]$  グルコースは進行した糖尿病患者、 $[2-^{13}\text{C}]$  グルコースは早期の糖代謝障害での糖代謝の変化を捉えることができる可能性が示唆された。 $[3-^{13}\text{C}]$  グルコースは嫌氣的解糖系ですべて代謝され、細胞内へのグルコース取り込みを評価するために有用と考えられてきたが、 $[2-^{13}\text{C}]$ ・ $[1-^{13}\text{C}]$  グルコース呼気試験と組み合わせることで、細胞内取り込みの障害とグルコース酸化の障害などを評価することが可能と考えられた。

学位審査会は2020年2月25日に行われ、申請者は、 $[1-^{13}\text{C}]$ 、 $[2-^{13}\text{C}]$ 、 $[3-^{13}\text{C}]$ 呼気試験の原理、臨床前研究である2型糖尿病モデルラットでの研究の詳細、再現性の問題、血糖コントロールと呼気試験の関係、糖代謝障害や合併症の程度と呼気試験の相関、糖尿病治療の改善と呼気試験、費用の問題、臨床応用の限界などの多彩な質問に対して的確に答えた。

本研究は2型糖尿病患者の糖代謝を評価するための非侵襲的方法として採血を必要としない  $^{13}\text{C}$ -グルコース呼気試験の有用性を明らかにした重要な研究である。

審査委員一同は申請者に十分な学識があることを確認し、学位に値する研究内容であると評価した。