

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Postabsorptive hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus analyzed with a novel enzyme-linked immunosorbent assay

(2 型糖尿病患者における高グルカゴン血症の評価 -新規測定アッセイを用いて-)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官代謝制御系

糖尿病学 (指導教授 佐野 統)

氏 名 松尾 俊宏

健常人では、食後に膵 $\alpha$ 細胞からのグルカゴン分泌は抑制されるが、罹病期間が長い 2 型糖尿病患者では、グルカゴンの奇異性上昇がみられるため、これが食後高血糖の一因となっていることが報告されてきた。また、血糖依存性のインスリン分泌促進作用およびグルカゴン分泌抑制作用を有するインクレチン関連薬の登場もあいまって、糖尿病患者におけるグルカゴンおよびインクレチンホルモン分泌動態の正確な測定および評価が臨床面でも重要となってきた。そのため、主論文および副論文に示した以下の研究を行った。

膵 $\alpha$ 細胞では、プログルカゴン分子からプロホルモン転換酵素 2(PC2)によるプロセッシングで膵グルカゴン(1-29)、ミニグルカゴン(19-29)が産生される。その一方、消化管 L 細胞では膵とは異なり、プログルカゴン分子からプロホルモン変換酵素 1(PC1)によるプロセッシングで、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、GLP-2、グリセンチン、オキシントモジュリンが産生される。これまでグルカゴン(1-29)測定には、グルカゴンの C 末端領域に対するポリクローナル抗体を用いた放射免疫測定(RIA)を行ってきたが、ミニグルカゴン(19-29)、グリセンチン、オキシントモジュリンなどとの交差性が問題となっていた。しかし、近年、膵グルカゴン(1-29)の C 末端および N 末端領域に対するモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法(ELISA)が開発された。今回、まず従来のグルカゴン測定方法と新規 ELISA について、グルカゴンおよびその他のプログルカゴンから産生されるペプチドとの交差反応性について検討を行った。その結果、従来の方法と比較して新規 ELISA 法ではミニグルカゴン(19-29)およびグリセンチン(1-61)に対する交差反応性が低く、特異性と信頼性の高い膵グルカゴン測定が行えることが明らかとなった。さらに、この新規 ELISA 法を用いて、75g 経口ブドウ糖負荷試験を施行しグルカゴン測定を行った結果、健常人では糖負荷後グルカゴン分泌は抑制されたが、食事・運動療法のみを行っている軽症 2 型糖尿病患者では糖負荷後にグルカゴンの奇異性上昇を認めることが示された。本検討の結果、新規 ELISA 法で正確なグルカゴン測定が可能であること、および軽症 2 型糖尿病の段階ですでに糖負荷後のグルカゴン分泌上昇が認められ、これが食後血糖上昇の一因となっていることも明らかになった。