

＜糖尿病の発症と重症化予防に関する基礎研究＞

研究年度 平成 30 年度

研究期間 平成 30 年度～平成 30 年度

研究代表者名 岡本 恭子

研究分担者名 四童子 好廣

【目的】

日本の生活習慣病の一つである糖尿病は進行すると腎症などの合併症リスクが高くなり、QOL の低下や健康寿命の延伸を妨げるリスクファクターの一つといえる。糖尿病は症状の軽いうちから栄養管理などの介入ができれば QOL などの維持、低下の抑制が可能であるため、進行度によって鋭敏に変化する代謝産物などが見つければ、予備軍の早期発見や糖尿病治療への介入をする上で、早期の栄養指導、治療法の変更などに役立つと思われる。そこで、本研究では現行の糖尿病診断に用いられるヘモグロビン A1c (HbA1c) 数値を基準にして、HbA1c の低値群と高値群に分け、糖尿病患者血清を用いたメタボローム解析により、2 群間で違いのある代謝産物を調べ、糖尿病に関与する可能性のあるバイオマーカーを見出すことを目的とした。

【研究方法】

糖尿病患者の血清サンプル (n = 95) を用いて、メタボローム解析を行った。血清サンプルの前処理は血清サンプルと同量のテトラヒドロフラン (THF) を混合後、冷却遠心し、その上清を解析用サンプルとして用いた。血清成分の含まれていないネガティブコントロールとして、THF : Water (1 : 1) を用いた。すべてのサンプルの分析後、HbA1c 低値群 (5H 群 : HbA1c が 6.0%未満) と高値群 (6・7・8H 群 : HbA1c が 6.0%、7.0%もしくは 8.0%以上) に分け、その 2 群間の Score-plot 解析を行い、その後 S-plot 解析によって HbA1c の低値群と高値群間で差のある代謝産物 (バイオマーカー) の探索を行った。

【結果】

5H 群 (n= 11) と 6H 群 (n= 37) (Fig. 1-A)、5H 群と 7H 群 (n= 33) (Fig. 1-B) および 5H 群と 8H 群 (n=12) (Fig. 1-C) について S-plot による代謝産物のプロファイリングにおいて、5H 群と 6・7・8H 群の間に 2-ホスホグリセリン酸 (または 3-ホスホグリセリン酸、2/3-PGA) がバイオマーカーの候補として検出された。各サンプルの 2/3-PG のピークエリアを数値化し (Fig. 2-A)、各群間の平均値を求め比較し、5H 群は他の群と比較し有意に高値を示し、HbA1c が高値の群ほど低値になることが示唆された (Fig. 2-B)。

【まとめ】

2/3-PGA は糖代謝における解糖系の中間産物ホスホエノールピルビン酸の前駆体であり、HbA1c の値が高い患者血清中で顕著に減少する傾向が見られた。高血糖下でのエノラーゼ (解糖系の酵素) の基質である 2/3-PGA の減少という観点から、今回検出された 2/3-PGA の新しいバイオマーカーとしての意義をさらに検証する必要があると考える。

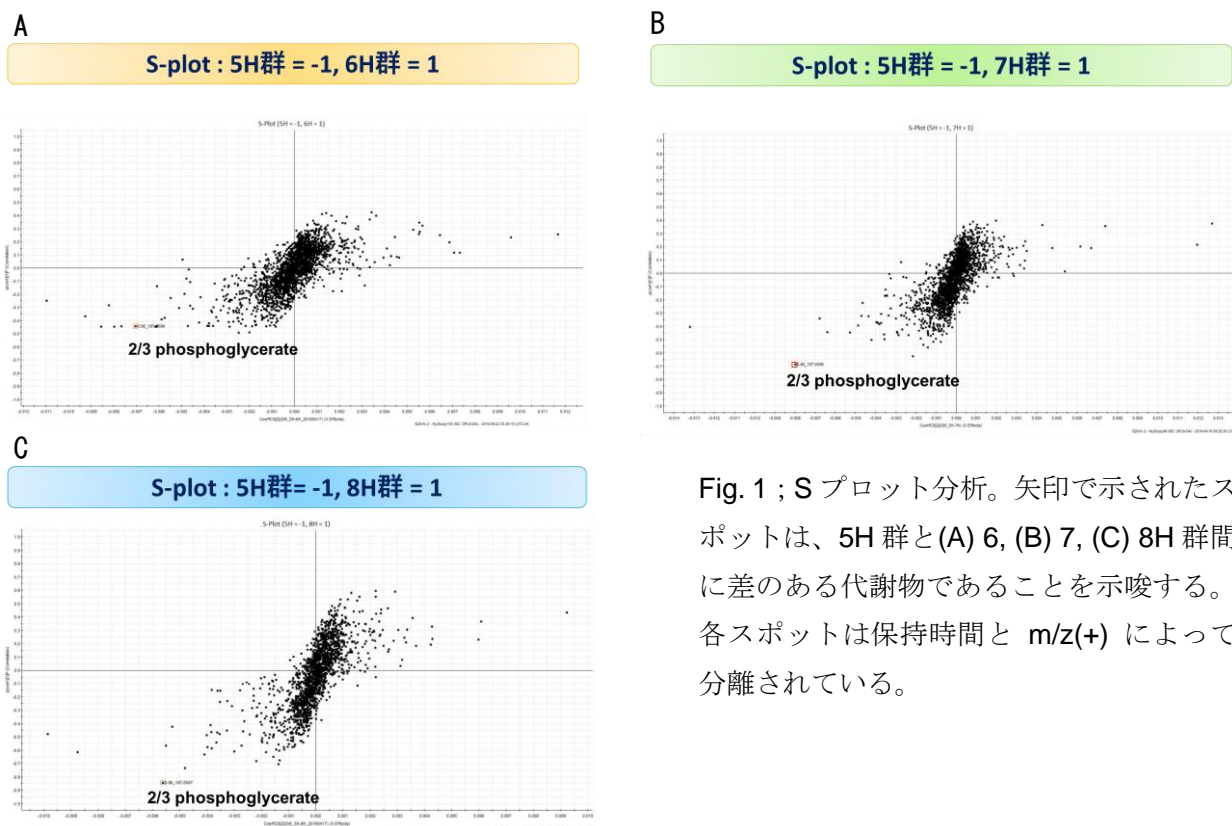


Fig. 1 ; S プロット分析。矢印で示されたスポットは、5H 群と(A) 6, (B) 7, (C) 8H 群間に差のある代謝物であることを示唆する。各スポットは保持時間と m/z(+) によって分離されている。

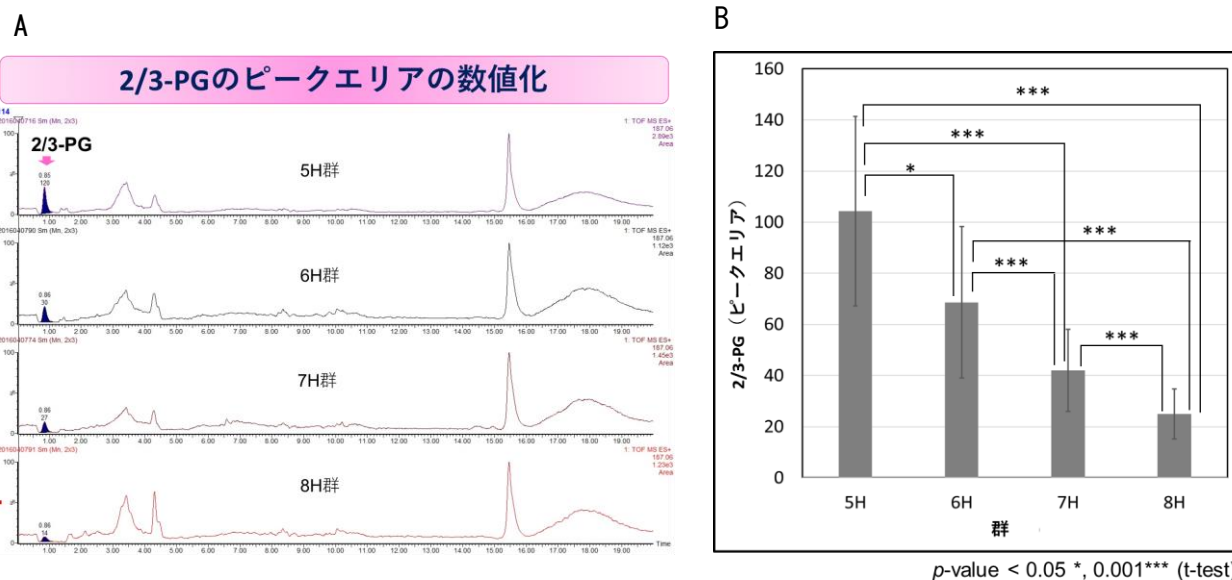


Fig. 2 ; 2/3-PG のピークエリアの比較。(A) 5H 群と 6,7,8 群の各サンプルの 2/3-PG のピークエリアを数値化した。(B)各群のピークエリアの平均値の t 検定をおこなった。p 値<0.05 で有意差ありとした。