The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	糖尿病患者における赤血球インスリン結合に関する研究　Ⅰ．正常健常人における加令の影響，耐糖能低下による変化，Type Ⅱ糖尿病患者におけるインスリン結合とインスリン抵抗性の相関　Ⅱ．Type Ⅱ糖尿病患者のインスリン結合に及ぼす治療の影響 ： インスリン受容体減少における代謝性因子の役割の検討
Author(s)	大角，誠治
Citation	大阪大学，1982，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33525
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【11】

氏名・(本籍)	大角誠治（おおがくせいじ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5728 号
学位授与の日付	昭和57年6月3日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**糖尿病患者における赤血球インスリン結合に関する研究** **Ⅰ．正常健常人における加令の影響，耐糖能低下による変化，TypeⅡ糖尿病患者におけるインスリン結合とインスリン抵抗性の相関** **Ⅱ．TypeⅡ糖尿病患者のインスリン結合に及ぼす治療の影響：インスリン受容体減少における代謝性因子の役割の検討**
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 松本 圭史

論文内容の要旨

〔目　的〕

インスリンがその作用を発揮する第一歩は受容体との結合である。少量の採血で反復施行可能な赤血球で正常を対照とし，糖尿病発症に遺伝的要因が強いと考えられるType Ⅱ糖尿病において受容体結合を測定し，受容体動態の変化が遺伝的に規定されているのか，または糖尿病代謝異常に由来するのか，代謝性因子の役割を検討した。

〔方法ならびに成績〕

まず正常人赤血球へのインスリン結合を検討し，これを対照に糖尿病患者の受容体結合を比較した。次いで糖尿病治療前後でインスリン結合を測定した。赤血球インスリン結合はGambhir 原法，小林らの変法に従いFicoll Hypaque 液にて単球除去後Tris-Hepes buffer，1%BSA，pH8.0 の赤血球浮遊液を測定に供し15℃，3時間半のインキュベーション後，B・F分離はdi-n-buthyl. phthalateを使った。また，インスリン感受性試験は原納らのブドウ糖・インスリン・ソマトスタチン持続注入法によった。

正常人におけるインスリン結合：正常人76例（臍帯血8，生後6月～7才13，7～20才13，20～60才30，60才以上12）の中では網赤血球数が最も多い臍帯血が最大の結合率を示し，結合率と網赤血珠数間に有意の相関（$P<0.001$）を認め，臍帯血高インスリン結合は増加した網赤血球によると説明された。一方，臍帯血以外各群のインスリン結合は加令と共に上昇し，60才以上の高令群が最大結合を示した。Scatchard 解析すると臍帯血を除き各群で受容体数（Ro）に差はなく，高令群で結合親和性（Ke）の上昇を認めた。以下20～60才の成人群を対照とした。

耐糖能異常による影響，および糖尿病における受容体動態：50 g 経口糖負荷試験境界型 8 例，Type Ⅱ糖尿病34例のインスリン結合は対照に比べ境界型は低下傾向を，糖尿病群は有意（$P<0.001$）かつ著明な結合率の低下を示した。Scatchard 解析にて各群の Ro は正常対照，境界型，糖尿病群でそれぞれ56±3,49±6,39±2(/RBC,M±SEM) で，他方結合親和性（Ke）は各群で 3.02 ±0.18, 3.85 ±0.59, 4.01 ±0.36 （$\times 10^8 M^{-1}$, M±SEM) で耐糖能の低下と共に Ro は減少，Ke は上昇し，糖尿病群では有意の Ro 減少，Ke 上昇を認めた。

糖尿病受容体動態とインスリン抵抗性の相関：糖尿病患者個々のトレーサー結合は 2.42 より 10.53 %まで広く分布した。糖尿病群平均 4.86 %を基準にそれ以上を Type H (high insulin binder, n =16) 以下を L(low insulin binder, n=18) と任意に分け考察した。両群ともインスリン感受性は低下し，Type H は L より更にインスリン抵抗性で空腹時血糖（FPG）も高値を示した。両群間で Ro に差は認めなかったが，Type H では Ke が上昇し，それが Type H の高結合率の理由と考えられた。

短期インスリン治療の受容体への影響：インスリン抵抗性，かつ高インスリン結合を示す Type H 糖尿病 5 名を 1 ～ 2 週間インスリンでコントロールすると Ro は無変化であったがトレーサー結合は低下し，Ke の低下を認めた。

長期治療による受容体結合への影響：平均25カ月に亘る糖尿病患者11例（食事療法 2 例，経口剤 4 例，経口剤ーインスリン 3 例，インスリン 2 例）の FPG は治療後有意に低下した。一方，代謝状態改善によりインスリン結合は治療後有意に上昇し，Scatchard 解析は Ro の増加を示した。他方，比較的長期にわたる糖尿病コントロール指標としての HbA_1 と Ro の関係を糖尿病，正常者29例について検討すると有意（$P<0.01$）に負の相関を示した。

〔総　　括〕

1．正常者での赤血球インスリン結合は臍帯血を除き，各年令群間で受容体数 Ro に差はなく，加令と共に結合親和性 Ke 上昇による結合率の増加を認めた。臍帯血の高インスリン結合は Ro の多い網状赤血球を多く含むためと考えられ，赤血球インスリン結合を比較する場合，網状赤血球数の確認は不可欠である。

2．耐糖能の低下に比例して Ro は減少，Ke は上昇し，糖尿病群は有意の変化を示した。また，Type L糖尿病よりもインスリン抵抗性である Type H で Ke の上昇を認めた。

3．短期インスリン治療の糖尿病代謝改善は上昇した Type H の Ke を低下させ，正常に近付けた。

4．長期治療による糖尿病管理は Ro を増加させ，インスリン結合率を高めた。

以上，赤血球インスリン結合において代謝状態の変化に伴い Ke は Ro よりも早期に変化し，耐糖能異常が高率となる高令群や Type H で認められる Ke 上昇は耐糖能低下やインスリン抵抗性に対する生体の代償反応であることを示唆する。また治療後の Ro 増加，Ro と HbA_1 の逆相関は Type Ⅱ糖尿病の Ro 減少が遺伝よりも代謝性因子に強く依存していることを示唆する。

論文の審査結果の要旨

インスリンが作用を発揮する第一歩は受容体との結合である。本研究は，糖尿病患者におけるインスリン受容体の質的・量的変動，及びその遺伝的，代謝因子依存性を赤血球を用いて検討を加えたものである。　その結果，Ⅱ型糖尿病患者においてはインスリン受容体の減少を，長期治療後には受容体数の増加，及びインスリン抵抗性の軽減を認めた。

以上，肥満を伴わないⅡ型糖尿病に認められるインスリン受容体数の減少は遺伝因子よりも代謝性因子依存性であることを明らかとし，その機序としては高インスリン血症による down regulation よりも metabolic down effect によると考察を加えた点，注目に価する。