



Title	Evaluation of change in metabolome caused by comprehensive diabetes treatment: A prospective observational study of diabetes inpatients with gas chromatography/mass spectrometry-based non-target metabolomic analysis
Author(s)	田矢, 直大
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87868
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	田矢 直大
論文題名 Title	Evaluation of change in metabolome caused by comprehensive diabetes treatment: A prospective observational study of diabetes inpatients with gas chromatography/mass spectrometry-based non-target metabolomic analysis (包括的糖尿病治療によるメタボロームの変化の評価：ガスクロマトグラフ/質量分析によるノンターゲットメタボローム解析を用いた糖尿病入院患者を対象とした前向き観察研究)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 糖尿病患者では高血糖以外にも様々な代謝異常が見られるが、その詳細、特に経時的な変化は明らかでない。糖尿病治療前後の血中メタボロームの変化についての報告が複数あるが、いずれも特定の薬剤による長期間の変化を見たものであり、糖尿病に対する短期間の包括的治療が血中メタボロームに及ぼす影響は明らかにされていない。ガスクロマトグラフ/質量分析 (GC/MS) による網羅的メタボローム解析を通して、入院下の包括的糖尿病治療による短期間でのメタボロームの変化を検討することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 血糖管理目的で入院した20歳以上75歳未満の2型糖尿病患者31名及び非糖尿病ボランティア30名を対象とした。糖尿病患者群は入院下で糖尿病に対する包括的治療を継続の上、第2・16病日の空腹時に採血を実施、非糖尿病患者群は1回のみ採血を実施した。得られた血漿検体のメタボローム解析を、GC/MSを用いて行った。 糖尿病患者群（男性41.9%、年齢63.9±10.5歳、罹病期間16.8±11.1年）は非糖尿病患者群（男性70.0%、年齢42.1±11.2歳）と比べ高齢で、高血圧症や脂質異常症といった併存症を多く有していた。包括的糖尿病治療前後の比較では、体重67.8±13.5→66.6±13.1 kg、空腹時血糖145.4±46.1→109.1±19.0 mg/dl、HbA1c 9.1±2.1→8.4±1.6%、LDL-C 120.0±48.5→87.8±28.8 mg/dl、TG 125 (81-230)→94 (70-129) mg/dl、γ-GTP 39.1±30.4→30.9±26.9 U/lと各種臨床指標の改善を認めた。メタボローム解析の結果135物質のピークを検出し、測定誤差が一定の条件以下でかつ検体由来である可能性が高い78物質を解析対象とした。主成分分析の結果、糖尿病の有無で血漿メタボロームは異なり、糖尿病患者の治療後のメタボロームは、治療前、非糖尿病患者の両者と異なることが示された。糖尿病治療前後で比較し、統計学的に有意かつ10%以上の変化を示した代謝物を抽出すると、減少した代謝物には単糖類が多く含まれ、増加した代謝物には多くのアミノ酸（プロリン、グリシン、セリン、トレオニン、メチオニン、ピログルタミン酸、グルタミン、リジン）が含まれた。階層クラスター分析より、単糖類が大きく減少した症例や1,5-アンヒドログルシトールが大きく増加した症例では、これらのアミノ酸の増加が顕著であることが示された。 〔総括(Conclusion)〕 血糖管理不良の2型糖尿病患者に対する2週間の包括的糖尿病治療の結果、単糖類の血中レベル低下に関連し、多くの血中アミノ酸が増加した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田矢 直大				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	下 村 博 郎	○ 印
	副 査	大阪大学寄附講座教授	中 神 啓 規	○ 印
	副 査	大阪大学教授	桑 本 宏 実	○ 印
論文審査の結果の要旨 糖尿病治療前後の血中メタボロームの変化について複数の報告があるが、いずれも特定の薬剤による長期間の変化をみたものであり、実臨床で実施される包括的な糖尿病治療による短期間での変化は明らかでない。本論文では、血糖管理目的で入院した2型糖尿病患者31名を対象に、2週間の包括的糖尿病治療前後の血漿メタボロームの変化が検討された。結果、大きく減少した代謝物には単糖類が多く含まれた一方、増加した代謝物には多くのアミノ酸が含まれ、これらのアミノ酸の増加は単糖類が大きく減少した症例で顕著であった。糖尿病治療によって肝臓で糖新生が抑制された影響と比べ、2週間の治療では糖尿病状態で亢進する筋タンパク質異化の抑制が不十分であったものと考えられた。本論文は、糖尿病状態におけるアミノ酸・タンパク質代謝の異常を是正する上で、糖尿病治療を継続することの重要性を示唆し、学位の授与に値すると考えられる。				