

学位論文抄録

糖尿病におけるアミノ酸プロファイルの経時的変化
(Time-dependent changes in the amino acid profile in diabetes mellitus)

持田 太 賀

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻小児科学

指導教員

遠藤 文夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻小児科学

学位論文抄録

- 【目的】** 臨床において、アミノ酸分析は先天代謝異常症の診断を目的として行われる事が多い。だが、研究レベルにおいては疾患特異的なアミノ酸プロファイルを検証した報告が多数存在する。我々は、疾患特異的なアミノ酸プロファイルについて経時的なデータを供給することで、アミノ酸分析が様々な疾患の病期判定に有用なツールとなる可能性があると考えた。我々は新たなアミノ酸分析の有用性を見出すため、疾患モデル動物を用いて経時的なアミノ酸プロファイルの変化を検証した。1型糖尿病に着目し、アミノ酸プロファイルに対する糖尿病発症の影響について検証することを本研究の目的とした。
- 【方法】** AKITA マウスは Insulin2 遺伝子にミスセンス変異を持つ。Insulin2 遺伝子の制限酵素断片長多型分析を行って、遺伝型ごとにグループ分けをした。3週齢から20週齢まで週1回のペースで検体採取を行った。採血は2時間絶食後に行った。HPLC-ESI-MSによるアミノ酸分析により、同一動物の経時的なアミノ酸プロファイルの変化を検証した。グループ間のアミノ酸濃度の推移を比較検討するため二元配置分散分析を行った。さらに、糖尿病発症早期にグループ間で濃度差を認めるアミノ酸を検証する目的でクラスター分析を行い、血糖と同じグループに分類されたアミノ酸について、健常状態から高血糖状態になった際におこる血漿中濃度の相対的变化を評価した。
- 【結果】** ホモの Insulin2 遺伝子変異マウス ($Ins2^{-/-}$) は、3週齢の時点で高血糖であったため研究対象から除外し、ヘテロの Insulin2 遺伝子変異マウス ($Ins2^{+/-}$) と野生型マウス ($Ins2^{+/+}$) で比較検討した。 $Ins2^{+/+}$ と比較し、高血糖状態になる $Ins2^{+/-}$ において、血漿中のバリン、ロイシン、イソロイシン、総分枝鎖アミノ酸、アラニン、シトルリン、プロリンの各濃度が $Ins2^{+/-}$ において有意に高値であった。両群の差は時間経過とともに徐々に大きくなった。クラスター分析の結果、血糖上昇に連動して濃度が上昇するアミノ酸として、バリン、ロイシン、イソロイシン、総分枝鎖アミノ酸、アラニンが示唆された。血漿中アミノ酸濃度の相対变化を評価した結果、健常状態から高血糖状態になる際に最も早く二群間の差が大きくなる可能性があるアミノ酸としてアラニンが考えられた。ほとんどのアミノ酸は高血糖状態になった後に変化を認めた。
- 【考察】** 両群間で明確な差が出る時期は、血糖値や血漿中インスリン濃度と比較すると、ほとんどのアミノ酸で遅かった。この結果は、血糖異常、血漿中インスリン濃度の低下以外の要因も関与することを示唆している。血糖異常、血漿中インスリン濃度低下以外の要因として代謝酵素活性の変化、高血糖による合併症の影響、尿中へのアミノ酸排泄量の変化などが考えられる。これらを明確に評価するためには更なる実験が必要である。
- 【結語】** アミノ酸プロファイルは高血糖の影響をうけるが、ほとんどのアミノ酸は血糖上昇の後に変化を認めた。さらに、糖尿病を発症した後も時間依存性にアミノ酸プロファイルの変化は続いた。インスリン活性、代謝酵素活性の変化、組織や臓器における微小環境の変化などさまざまな因子が血漿中のアミノ酸濃度に影響を及ぼす可能性を有していると考えられた。経時的なアミノ酸分析は、病期や合併症の評価に有用である可能性が示唆された。