

# 持田 太賀 氏の学位論文審査の要旨

## 論文題目

糖尿病におけるアミノ酸プロファイルの経時的变化

(Time-dependent changes in the amino acid profile in diabetes mellitus)

アミノ酸分析は、臨床において先天代謝異常症の診断を目的として行われる事が多い。一方、研究レベルにおいては疾患特異的アミノ酸プロファイルを検証した報告が多数存在する。疾患特異的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により、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。本研究は、Insulin 2 遺伝子の変異により糖尿病を呈する Akita マウスをモデルとして、アミノ酸プロファイルに対する糖尿病発症の影響を追跡し、新たなアミノ酸分析の有用性について検討したものである。

ヘテロに変異を有する Akita マウス ( $Ins2^{C96Y/WT}$ ) と野生型同胞 ( $Ins2^{WT/WT}$ ) の 2 群について、3 週齢から 20 週齢までの血糖と血漿中アミノ酸濃度の推移を比較検討した。また 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解析した。更に血漿中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。その結果、野生型マウス ( $Ins2^{WT/WT}$ ) と比較し、高血糖・低インスリン状態になる Akita マウス ( $Ins2^{C96Y/WT}$ ) において、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、シトルリン、プロリンの各濃度が有意に高値であり、両群の差は時間経過とともに徐々に大きくなった。クラスター分析を用いて糖尿病発症早期に濃度差を認めるアミノ酸を検証した結果、バリン、ロイシン、イソロイシン、総分枝鎖アミノ酸、アラニンが血糖上昇に連動して濃度上昇する可能性が示唆された。さらに正常血糖状態から高血糖状態になる際の血漿中アミノ酸濃度の相対変化を評価した結果、最も早く濃度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、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。これらの結果から、血糖異常、血漿中インスリン濃度低下以外にも、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が考えられた。以上の結果から、糖尿病状態で経時的に変化する血漿中のアミノ酸が存在する事が明らかとなり、経時的なアミノ酸分析が糖尿病の病期や合併症の評価に有用である可能性が示唆された。

審査の過程において、分枝鎖アミノ酸上昇の機序、糖尿病状態における分枝鎖  $\alpha$ -ケト酸脱水素酵素の活性低下の機序、血糖値とアミノ酸濃度の相関解析方法の妥当性、既報の解析結果と本研究との相違点の解釈、 $Ins2^{C96Y/C96Y}$  を解析から除外した理由、糖尿病治療の効果、 $Ins2^{C96Y/WT}$  死亡の原因、アミノ酸分析時の前処理が分析結果に及ぼす影響、アミノ酸定量の方法、糖尿病状態によるアミノ酸修飾が解析結果に及ぼす影響、全アミノ酸を用いたプロファイリングの可能性、Akita マウスの糖尿病モデルとしての妥当性、脱水による解析結果への影響の有無、糖尿病性腎症の評価の可能性、などについて質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、糖尿病や糖尿病合併症の病態が血漿中のアミノ酸分析により評価できる可能性を示した点で評価された。

審査委員長 代謝内科学担当教授

荒木栄一

# 審査結果

学位申請者： 持田 太賀

専攻分野： 臨床医科学専攻小児科学

学位論文名： 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)

指導： 遠藤 文夫 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合： 本学位論文での再審査

可

不可

平成 24年 2月 8日

審査委員長

代謝内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員

病態生化学担当教授

山崎 和也

審査委員

分子酵素化学担当准教授

瀬戸山 千秋

審査委員

腫瘍医学担当准教授

荒木 令江