

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Early effects of insulin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers in patients with type 2 diabetes

短期間のインスリン療法が2型糖尿病患者のコレステロール合成  
・吸収マーカーに与える影響の検討

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野  
研究生 山口 祐司

Clinical Nutrition Open Science 48, 2023 掲載

DOI: 10.1016/j.nutos.2023.03.001

2型糖尿病は心血管疾患の危険因子であり、虚血性疾患予防には動脈硬化惹起因子である脂質代謝異常の正常化が必須である。現在リポ蛋白測定による脂質異常症の表現型診断は一般的であるが、脂質代謝異常が生じるメカニズムに起因した指標は標準化されていない。

そこで本論文において申請者は、2型糖尿病患者のコレステロール合成・吸収マーカーを測定し、インスリン療法がコレステロールの合成・吸収にどのような影響をおよぼすかを縦断的、前向きに検証した。

慢性的高血糖によりインスリン療法が必要と判断され日本医科大学附属病院に入院した2型糖尿病患者のうち、脂質降下薬を服用していない18名を対象とした。入院当日に全ての経口血糖降下薬を中止し、食事療法とインスリン療法を2週間行い、正常血糖を目標としてインスリンの単位数を調整した。2週間のインスリン治療後、コレステロール合成マーカーであるラソステロール ( $p=0.001$ )、さらにコレステロール吸収マーカーであるカンペステロール ( $p<0.0001$ )、シトステロール ( $p<0.0001$ ) は有意に減少し、コレスタノール ( $p=0.05$ ) は減少傾向であった。治療前後での代謝関連因子の変化とコレステロール合成・吸収マーカーの変化において、 $\Delta$ BMIと $\Delta$ カンペステロール ( $p=0.03$ )、 $\Delta$ シトステロール ( $p=0.01$ )、 $\Delta$ コレスタノール ( $p=0.009$ ) のそれぞれの間には正の相関を認めた。

第二次審査では、コレステロール合成・吸収マーカーの特徴（性差、食事による変動の可能性、経口血糖降下薬および脂質降下薬の内服による影響の有無など）、コレステロール合成・吸収マーカーの臨床応用に向けた可能性などに関して質疑がなされ、それぞれに対して的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、短期間のインスリン療法によりコレステロール合成・吸収マーカーが低下することを明らかにするとともに、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることを示している。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。