授与番号　甲第1650号

論文内容の要旨

Positive association of free triiodothyronine with pancreatic β-cell function in the patients with prediabetes (前糖尿病患者におけるFT3と膵β細胞機能の正の関係)

(小田　知靖,種市　春仁,高橋　和眞,冨樫　弘文,半谷　真理,中川　理友紀,
小野　光隆,笹井　賢良,松井　瑞絵,長澤　幹,本間　博之,梶原　隆,高橋　義彦,
武部　典子,石垣　泰,佐藤　譲,)

(Diabetic Medicine (投稿審査中))

Ⅰ. 研究目的

甲状腺ホルモンは耐糖能障害を引き起こすホルモンとされてきたが,近年インスリン分泌を亢進させることも報告されている.これまで甲状腺機能亢進症患者や正常耐糖能患者において検討はされてきたが,impaired fasting glucose(IFG) and/or impaired glucose tolerance(IGT),いわゆるPrediabetesで検討した報告はない.

本研究の目的は甲状腺機能正常のPrediabetes患者における甲状腺ホルモンとインスリン分泌の関係を探り,糖代謝に及ぼす甲状腺ホルモンの影響を検討することである.

Ⅱ. 研究対象ならび方法

対象は当院外来初診あるいは通院中で甲状腺疾患の既往がなく,かつ日本糖尿病学会の糖尿病の診断基準に当てはまらない患者178人とした.そのうち検査後に甲状腺ホルモン異常が発見された34人,75g oral glucose tolerance test(OGTT)施行後に糖尿病型であった33人を除外した111人で解析を行った.インスリン分泌の指標にはhomeostatic model assessment beta cell function (HOMA-β),insulinogenic index,areas under the curve(AUC) $_{insulin}$/AUC $_{Glucose}$を用いた.AUC $_{insulin}$とAUC $_{Glucose}$はOGTTで得られた120分までのインスリン値,血糖値からエリアアンダーカーブを台形法を用いて算出した.甲状腺ホルモンと各臨床データとの相関解析およびインスリン分泌の指標を従属変数とした重回帰分析を行い甲状腺ホルモンがインスリン分泌に及ぼす影響を調査した.

Ⅲ. 研究結果

triiodothyronine(T3)はPrediabetesで全てのインスリン分泌の指標と正の相関を認めたが、NGTでは有意な正の相関を認めたのはHOMA-βのみであった.また,HOMA-β,insulinogenic index,AUC ^{insulin}/AUC ^{Glucose} を従属変数として年齢,性別,BMI,空腹時血糖,HOMA-R,トリグリセリド,FT3 を独立変数とした重回帰分析の結果では,PrediabetesにおいてFT3 はHOMA-β,insulinogenic index,AUC ^{insulin}/AUC ^{Glucose} の独立した変数として採択された.一方、NGTでも同様の解析を行ったところ、FT3 は独立した変数として採択されなかった.

Ⅳ. 結　語

本研究では,甲状腺機能正常のPrediabetes患者においてFT3とインスリン分泌に関連

があることを示した.この機序としては膵臓β細胞代償の促進因子として、FT3が細胞周期の調節やインスリン受容体経路の活性化に関与していることなどが推測された.FT3は膵臓β細胞増殖の促進因子としてβ細胞機能再生に寄与する因子であるのと同時に,糖尿病への進展を妨げる防御因子としての役割を担う可能性がある.

V. 学位申請後経過

※1　最終審査後、Diabetic Medicine 誌に採択され、2014, Sep, 26 付けで online publication された。

※2　査読者からの指摘に対して論文に以下の変更があった（上記要旨には変更を要さない)。

Ⅱ. 研究対象ならびに方法

対象者の中で､NGT群の60%､prediabetes群の61%が脂質異常症を､またNGT群の42%､prediabetes群の37%が高血圧を有していた。

prediabetes を負荷前血糖高値群と負荷後血糖高値群に分けて解析するべきだが、症例数が少ないため難しいと記載した。

Ⅲ. 研究結果

エリアアンダーカーブからインスリン分泌能を算定する方法の修正を指摘されたため、若干数値の変更が生じたが、解析結果に影響はみられなかった。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査　教授　滝川康裕（内科学講座：消化器内科肝臓分野）

副査　講師　瀬川利恵（内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野）

副査　講師　葛西和博（内科学講座：消化器内科肝臓分野）

Prediabetes 患者（空腹時血糖異常/ 耐糖能異常）ではインスリン抵抗性がみられ，これを膵β細胞が増殖・機能亢進することで代償している．甲状腺ホルモンは臨床的に耐糖能障害を引き起すことが知られている一方で，実験的には膵β細胞の増殖やインスリン分泌作用を有することが知られている．本研究論文は，Prediabetes 患者でみられる膵β細胞の代償性増殖機構と甲状腺ホルモンとの関連を検討する目的で，インスリン分泌の様々な臨床指標と血清 Triiodothyronine (FT3) との関連を検討し，耐糖能正常者（NGT）と比較することにより Prediabetes 患者特有の病態を検証した論文である．その結果，Prediabetes 患者では，FT3 はすべてのインスリン分泌指標と正の相関を示し，重回帰分析で独立性も明らかにした．同時に，この機序は NGT では認められないことも示した．すなわち，Prediabetes 患者では甲状腺ホルモンが膵β細胞の代償性増殖を促進していることを臨床的に初めて確認した論文である．

本論文は，Prediabetes 患者における甲状腺ホルモンの意義を明らかにするとともに，糖尿病への進展抑制に関わる新薬開発の方向性を示す研究といえる．学位に値する論文である．

試験・試問の結果の要旨

糖尿病の合併症や Prediabetes 患者を研究対象とすることの臨床的意義，臨床研究の手法，データ解析とその解釈について試問を行い，適切な解答を得た．学位に値する学識を有していると考える．

参考論文

1) Association of coronary artery calcification with MDA-LDL-C/LDL-C and urinary 8-isoprostane in japanese patient with type 2 diabetes (2 型糖尿病日本人患者における MDA-LDL-C/LDL-C と冠動脈石灰化および尿中 8 イソプロスタンの関係）（小野　光隆,他 11 名と共著)，Internal Medicine, 2014 年 3 月掲載予定.
2) 特集　糖尿病性神経障害－最新治験と対策　最新治療(2)：有痛性糖尿病神経障害の薬物治療を中心に　（佐藤譲 他 1 名と共著）
糖尿病の最新治療，13 巻，4 号，(2012)：p206-211.