

機関リポジトリ登録用論文の要約

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学分野 氏名 村林 公哉
<p>(論文題目)</p> <p>Association between higher urinary normetanephrine and insulin resistance in a Japanese population (日本の一般住民における尿中ノルメタネフリンとインスリン抵抗性との関連)</p>	
<p>(内容の要約)</p> <p>2 型糖尿病はインスリン抵抗性と膵β細胞からのインスリン分泌低下という 2 つの糖代謝障害によって特徴づけられる。また、カテコールアミン (CA) が病的に高値となる褐色細胞腫のような状態は糖尿病の原因となる事が分かっている。しかし、生理的なレベルでの CA の多寡と糖代謝との関連についての報告は少ない。さらに、アドレナリンとノルアドレナリンの 2 つの主要な CA は、それぞれ異なった影響を糖代謝に与えている可能性がある。そこで、我々は生理的なレベルでの CA の多寡と糖代謝との関連について一般住民を対象に調べた。</p> <p>対象は旧岩木町の地域住民健診 (いわき地区健康増進プロジェクト健診) の 2016 年参加者で、尿中ノルメタネフリン (NM) とメタネフリン (M)、血糖及び血中インスリン濃度などの臨床データが揃っており、また、CA 濃度に影響を与え得る薬の服用者 (α 及び β ブロッカー)、糖尿病薬服用中、HbA1c\geq6.5%、HOMA 指数の対象とならない空腹時血糖\geq140 mg/dl 及び\leq63 mg/dl の者を除いた 733 人 (男/女: 320/413; 年齢: 52.1\pm15.1 歳) とした。インスリン抵抗性及び分泌能の指数 (HOMA-R 及び HOMA-β) と NM、M の関連を解析した。</p> <p>男性の NM と M はどちらも女性より低かった (0.16\pm0.06 vs. 0.22\pm0.09, 0.11\pm0.04 vs. 0.12\pm0.05)。単回帰分析では、NM、M のどちらも HOMA-β と有意に関連した (β = -0.154, p<0.001, β = -0.174, p<0.001)。また、NM は HOMA-R と有意に関連した (β = 0.132, p<0.001) が、M は関連しなかった (β = -0.067, p=0.068)。重回帰分析では、年齢や性別、体脂肪率や HbA1c、収縮期血圧や飲酒歴などの多因子で補正すると NM、M のどちらも HOMA-β と有意ではなくなった (β = -0.031, p=0.499, β = -0.055, p=0.135)。一方、NM は多因子で補正しても HOMA-R と有意に関連した (β = 0.107, p=0.007)。この NM と HOMA-R との関連の程度を、インスリン抵抗性を HOMA-R 1.6 以上と定義した ROC 解析で求めた NM のカットオフ値、0.2577 mg/gCr を用いて解析すると、高値群のオッズ比は 2.65 (95%CI: 1.42-4.97) だった。</p> <p>今回の日本の一般住民を対象とした横断研究では、生理的なレベルでの尿中ノルメタネフリン濃度はインスリン分泌能を表す HOMA-β ではなく、インスリン抵抗性を表す HOMA-R と関連している事が示された。これまでの報告では、褐色細胞腫を外科的に摘出する前後でグルコースクランプ法や HOMA 指数を使って糖代謝障害を比較した際、病的レベルの CA 高値は主にインスリン分泌低下を介して糖代謝に影響を与える事が知</p>	

られていた。本研究の結果は、生理的なレベルでの CA 高値はインスリン分泌低下ではなく、抵抗性増加を介して糖代謝に影響を与えている事を示唆している。また、NM はノルアドレナリンの代謝産物であり、NM がインスリン抵抗性と関連した事から、アドレナリンではなくノルアドレナリンがインスリン抵抗性と関連している事が示唆された。

本研究の制限は、まず対象が健診参加者のため母集団よりも健康に対する意識が高く、さらに全健診参加者 1148 人から 415 人を除外したため選択バイアスがかかった可能性がある。これらは今回の対象が母集団を正確に表していない可能性を示唆する。また、本研究は空腹時血糖による HOMA- β を解析しているため、グルコース刺激性のインスリン分泌能は評価できていない。

結論として、日本の一般住民において生理的な尿中 NM 濃度はインスリン抵抗性と関連していた。CA が正常範囲高値でも糖代謝異常の危険因子となっていると考えられた。