

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 澤村 大輔 副 査 加藤 博之
(論文題目) 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>(論文審査の要旨)</p> <p>カテコールアミン (CA) は血糖上昇ホルモンとして知られている一方、褐色細胞腫による CA の病的な高値は糖尿病を引き起こす事が分かっている。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。申請者らは一般住民を対象に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解析した。</p> <p>対象は弘前市岩木地区の住民健診 (岩木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 (α 及び β ブロッカー) または糖尿病薬服用中の者、HbA1c $\geq 6.5\%$、HOMA 指数の対象とならない空腹時血糖 ≥ 140 mg/dl 及び ≤ 63 mg/dl の者を除いた 733 人 (男/女: 320/413; 年齢: 52.1 ± 15.1 歳) である。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>単回帰分析では、NM、M のどちらも HOMA-β と有意に関連した ($\beta = -0.154$, $p < 0.001$, $\beta = -0.174$, $p < 0.001$)。また、NM は HOMA-R と有意に関連した ($\beta = 0.132$, $p < 0.001$) が、M とは関連しなかった ($\beta = -0.067$, $p = 0.068$)。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 と有意ではなかったが ($\beta = -0.031$, $p = 0.499$, $\beta = -0.055$, $p = 0.135$)、NM は多因子で補正しても HOMA-R と有意に関連した ($\beta = 0.107$, $p = 0.007$)。インスリン抵抗性を HOMA-R 1.6 以上と定義した ROC 解析から求めた NM のカットオフ値 (0.2577 mg/gCr) を用いて NM と HOMA-R との関連の程度を解析すると、NM 高値群がインスリン抵抗性となるオッズ比は 2.65 (95%CI: 1.42-4.97) であった。</p> <p>以上の結果から申請者ら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 と関連すると結論している。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、インスリン抵抗性増加を介して糖代謝に影響を与えている事を示した初めての研究であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	PLOS ONE 13;15(2):e0228787, 2020 に受理済み