

学位論文審査結果の要旨

氏 名	横山 真紀
審査委員	主 査 川本 龍一 副 査 松浦 文三 副 査 石前 峰斉 副 査 井上 勝次 副 査 末盛 浩一郎

論 文 名： 低出生体重は日本人成人における2型糖尿病発症と関連する
—東温スタディー—

審査結果の要旨

【背景・目的】

欧米を中心とした複数の疫学研究により、低出生体重が2型糖尿病発症の危険因子であることが示されてきた。本邦においても、出生体重と成人期の糖尿病発症の関連についての調査はいくつか報告されているが、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g oral glucose tolerance test: 75gOGTT) を用いた糖尿病診断に基づく調査研究は存在しない。発表者らは地域住民コホート研究である東温スタディにおいて、一般地域住民を対象に75gOGTTによる糖尿病診断を行い、出生体重と成人期の2型糖尿病発症の関連について調査を行った。

【対象・方法】

東温スタディは、2型糖尿病や心血管病のリスク因子を同定し、予防へ向けた新たなエビデンスの創設を目指し2009年より開始されたコホート研究である。対象は30歳から79歳までの東温市在住の男女である。2014年から2018年にかけて実施された第2期調査の参加者1,842名を本研究の対象とした。糖尿病薬治療中の者を除き75gOGTTを実施し、空腹時血糖126 mg/dL以上または糖負荷後2時間血糖値200 mg/dL以上を糖尿病と診断した。また、自記式質問票を用いて出生体重、糖尿病家族歴、喫煙歴、飲酒歴を調査した。転居、無回答、出生体重不明を除き、出生体重データが得られた1,135名の男女を解析対象とした。2,500 g未満を低出生体重、2,500-3,999 gを標準出生体重、4,000 g以上を高出生体重と定義した。ロジスティック回帰分析を用いて、出生体重による2型糖尿病発症のオッズ (Odds ratio: OR) 比と95%信頼区間 (95%

confidence interval: 95%CI) を算出した。交絡因子として、性別、年齢、Body mass index (BMI)、糖尿病家族歴、喫煙歴、飲酒歴で補正した。また、BMI 25 kg/m²未満を普通体格、25 kg/m²以上を肥満とし、体格別に出生体重による2型糖尿病発症のORを算出した。共分散分析を用いて出生体重3群間における糖脂質代謝パラメーターの差を比較検討した。なお、この研究は、愛媛大学大学院医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会によって承認された。

【結果】

対象者の平均年齢は57歳、2型糖尿病の有病率は9.3%であった。年齢、性別、BMIで補正した低出生体重による糖尿病発症のORは2.46 (95%CI: 1.48-4.10) と有意な関連を認め、糖尿病家族歴、喫煙、飲酒を調整に加えてもこの関連は有意であった。高出生体重については、年齢、性別、BMIで調整を行った場合には糖尿病発症と有意な関連を認めたが (OR: 3.53、95%CI: 1.07-11.7)、糖尿病家族歴を補正に加えることにより有意差は失われた。体格別の検討において、現在普通体格の群では低出生体重による糖尿病発症ORは2.11 (95%CI: 1.13-3.95) であったが、現在肥満の群では低出生体重による糖尿病発症ORは7.35 (95%CI: 3.04-17.8) と著明なリスク増加を示した。また、低出生体重群では負荷後2時間血糖値や空腹時・負荷後2時間中性脂肪値が有意に高値であり、低出生体重という事象が糖・脂質代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。

【考察】

現在のBMIによって低出生体重による糖尿病発症リスクは異なっていた。子宮内で低栄養に曝された児において、出生後も低栄養環境であれば糖尿病のリスクは増加しないが、出生後過栄養となり出生前の環境とミスマッチを起こした場合に糖尿病のリスクが増加するという developmental origins of health and disease の概念に合致するものと考えられた。本研究の限界として、対象者数が少ないこと、在胎週数情報が得られず、small-for-gestational age の検討が行えないことが挙げられる。また、対象が主に50~60歳代の中老年層であり、近代の高脂肪食化の影響を考慮し、より若年層での調査が望まれる。

【結論】

本研究では、日本の一般地域住民において低出生体重と将来の2型糖尿病発症の関連を示し、低出生体重が実際に糖・脂質代謝に影響を及ぼすことが示唆された。

審査会のまとめ

本論文の公開審査会は令和2年12月11日に開催された。申請者は研究内容を英語で明確に口頭発表した。

その後、審査委員より、①本研究対象者の特殊性と一般ポピュレーションとの相違、②自己申告による出生体重の定義と信頼性、③交絡因子の背景、④過去のBMIや運動の有無の影響、⑤出生体重と心血管疾患などの生活習慣病との関係、⑥診断された糖尿病の重症度や治療内容、⑦結果に関するメカニズム (インスリン抵抗性、腸内細菌等との関係)、⑧今後の臨床現場での方向性 (妊娠女性や出生児への食育指導等) 等多面的な質問がなされた。

申請者はそれらの質問に対する確に応答した。審査委員は全員一致で申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することや実験ノートもしっかり記載されていることを確認し、本論文が博士 (医学) の学位授与に値すると判定した。