

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 王 超辰

論 文 題 目

Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study

(両親の糖尿病既往歴と本人の2型糖尿病発症との関連は父母のどちらが糖尿病既往歴を持つか、及び本人の肥満の有無により有意に異なる：
日本人を対象とした職域コホート研究)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授 委員 加藤 昌志	
委員	名古屋大学教授 石井 晃	
委員	名古屋大学教授 若井 建志	
指導教授	名古屋大学教授 青山 浩子	

第3回

論文審査の結果の要旨

本研究は、9年間の追跡後、糖尿病の家族歴と2型糖尿病発症リスクとの関連を調べることを目的とする。愛知職域コホート研究の参加者のうち、研究開始時に糖尿病を発症しておらず、解析に必要なデータ全てが得られた4,446名を研究対象とした。その結果、両親のいずれかが糖尿病の既往歴の有る者は無い者に比べ、2型糖尿病を発症するリスクが高いことが認められた。この関連性は本人の肥満の有無によって異なり、非肥満者では母親、肥満者では父親の糖尿病既往歴が本人の2型糖尿病の発症リスクと関連した。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 愛知職域コホート研究の参加者は男性の割合が高かったが、性別により交互作用の解析を行った結果、有意な性差は認められなかった。今回の結果は、性別にかかわらず、非肥満者の母親の糖尿病歴が本人の2型糖尿病の発症リスクを上昇させることを示唆する。
2. 2型糖尿病の家族歴を有する耐糖能異常(IGT)あるいは空腹時血糖異常(IFG)の症例では、ミトコンドリアからのATP合成速度が約30%低下させるとの報告がある。筋細胞内ミトコンドリア機能不足により、酸化的リン酸化(OXPHS)の低下によって、筋細胞内に異所性脂肪が蓄積していることが報告されており、機序としてミトコンドリア機能不全(mitochondrial dysfunction)が異所性脂肪の蓄積を促進し、組織でのインスリン抵抗性を引き起こすことによって、2型糖尿病発症の発症に繋がる可能性が考えられる。
3. 母親の妊娠期間中の子宮内環境因子の違いにより、本人の2型糖尿病の発症リスクの差が生じた可能性が想定されるが、本研究では母親の糖尿病の発症時期が妊娠の前後であるかの情報が得られていないため、母親の子宮内環境因子が今回の関連を説明できるかについては、更に検討する必要がある。
4. 正常範囲の体重であっても、2型糖尿病を発症するまでに体重が増加していたことから、肥満であること自体よりも体重の増加が2型糖尿病の発症に関連することが示唆された。本人の遺伝的体質による末梢組織、脂肪組織のインスリン反応性の低下が原因で、余剰エネルギーを正常の脂肪組織に十分蓄積させることができず、結果として増加する肝や筋組織の異所性脂肪が糖尿病発症リスク上昇と関連している可能性があると考えた。そして、本人の遺伝的体質と母親の糖尿病歴にも関連があると推定された。
5. 肥満者の場合、父親の糖尿病歴との強い関連性は、肥満に至る環境要因(父子で共通点が多いと仮定)により説明されるかもしれない。ただし、今回の研究では両親の体重、あるいは子供の糖尿病発症に影響を与える両親の環境要因の違いは検討していない。母親の糖尿病歴の有無と比べ、どのような遺伝・環境要因が子世代の健康に影響を与えるかは、今後の課題である。

本研究は、親と子世代の糖尿病の関連性について重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	王 超辰
試験担当者	主査	加藤昌志	石井 駿介	若井 達也
	指導教授	青山海平	高橋洋子	鈴木和也

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 研究の結果の性差の検討について
2. ミトコンドリア機能仮説の先行研究について
3. 母親の妊娠期間中の血糖コントロールが子の2型糖尿病発症に与える影響について
4. 母親の糖尿病歴と本人の2型糖尿病発症リスク上昇との関連が非肥満者のみで観察された理由について
5. 子の2型糖尿病の発症に影響を与える環境的な要因の父母間の違いについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、国際保健医療学・公衆衛生学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。