

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 金子 佳世

論 文 題 目

Association of gamma-glutamyl transferase and alanine aminotransferase with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese men: 12-year follow up

(日本人中年男性におけるガンマ・グルタミル・トランスフェラーゼおよびアラニン・アミノ・トランスフェラーゼと2型糖尿病発症の関連: 12年間の追跡)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

葛 谷 雅 文 

委員

名古屋大学教授

加 藤 昌 志 


委員

名古屋大学教授

石 井 晃 

名古屋大学准教授

指導教員

平 川 仁 尚 

論文審査の結果の要旨

本研究は、日本人中年男性 2,775 名を、12 年間追跡した前向きコホート研究により、 γ -GTP と ALT の同時上昇と 2 型糖尿病発症との関連について検討した。 γ -GTP と ALT の組合せ (i)両方低値、(ii)いずれか高値、(iii)両方高値を説明変数とし、既知のリスク因子である、年齢(歳)、糖尿病家族歴・定期的な身体活動・喫煙の有無、飲酒量、body mass index (BMI)、空腹時血清における中性脂肪値、high-density lipoprotein コレステロール値、総コレステロール値、インスリン値、血糖値を調整変数とし、2 型糖尿病発症との関連を多変量調整 Cox 比例ハザードモデルで解析した。その結果、 γ -GTP と ALT の同時上昇は、既知のリスク因子に独立して、2 型糖尿病発症と関連した。また、既知のリスク因子から成る 10 年間の 2 型糖尿病発症リスク予測モデルに γ -GTP および ALT を加えた場合、その予測能は有意に改善し、2 型糖尿病発症リスク予測における有用性を確認した。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ALT は肝特異性の高い逸脱酵素で慢性障害を反映し、肝臓への脂肪蓄積では軽度から中程度の上昇を示す。 γ -GTP 上昇は、飲酒による生合成亢進、肝・胆道系障害の他、酸化ストレス状態の存在を示すとされ、肝内脂肪蓄積の他、喫煙、睡眠不足、過労などによる肝ミトコンドリア機能障害がその原因として考えられている。ALT と γ -GTP の同時上昇は、肝臓への脂肪蓄積と酸化ストレス状態による肝細胞障害を示し、これに引き続き、肝インスリン感受性低下、インスリンによる糖新生抑制作用の障害、空腹時高血糖を来し、2 型糖尿病発症と関連すると考えた。
2. 肥満や末梢脂肪組織の炎症等で遊離脂肪酸が増加すると、肝臓での中性脂肪の再合成と取込みが進み脂肪肝を呈す。日本人成人男性の脂肪肝有病率は約 4 割であり、ALT 上昇は、脂肪肝を反映している可能性が高い。また、ALT と γ -GTP の同時上昇は、脂肪肝悪化に伴う更なる異所性脂肪蓄積と脂肪毒性の発現、肝ミトコンドリア機能障害による酸化ストレス状態の進行など、2 型糖尿病のハイリスク病態を示すものと考えられた。
3. 本解析対象において、 γ -GTP と ALT いずれかが高い場合を基準とし、2 型糖尿病発症ハイリスク者をスクリーニングし、それらを改善し得た場合の人口寄与危険割合は約 40%、同様に日本のメタボリックシンドローム診断基準を用いた場合の人口寄与危険割合は 20%未満であった。 γ -GTP と ALT に着目したスクリーニング指標および対策を検討する公衆衛生学的価値は高いと考える。

本研究は、2 型糖尿病発症ハイリスク者の新たなスクリーニング指標を確立するうえで、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	金子佳世
試験担当者	主査	葛谷 雅文 	副査 ₁	加藤 昌志 
	副査 ₂	石井 晃 	指導教員	平川 仁尚 
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. γ-GTPとALTの同時上昇が2型糖尿病発症を来すメカニズムについて 2. γ-GTPとALTの同時上昇を示す疾患および病態について 3. γ-GTPとALTをスクリーニングに用い、2型糖尿病発症予防対策を行った場合の有用性について <p>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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				