

# 主 論 文 要 旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |   |     |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|--------|
| 報 告 番 号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 佐々木 裕伸 |
| 主 論 文 題 名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |   |     |        |
| Associations of birthweight and history of childhood obesity with beta cell mass in Japanese adults<br>(日本人の成人における出生体重・小児期の肥満とベータ細胞量の関係)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |   |     |        |
| ( 内 容 の 要 旨 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |   |     |        |
| <p>低出生体重で生まれるほど糖尿病のリスクが上がるということが知られている。近年、2型糖尿病・高血圧症・脂質異常症・虚血性心疾患・腎臓病など、成人期発症の非感染性慢性疾患の発症リスクは胎児期の環境に影響されるとするDevelopmental Origins of Health and Disease : DOHaD仮説が提唱されている。ヒトにおいて腎臓に関しては、出生体重と糸球体数に正の相関関係があることが示されているものの、出生体重と膵組織に関して論じた報告はない。そこで私は、外科手術での膵摘出標本を用いて、出生体重とβ細胞面積 (Beta Cell Area : BCA) ・α細胞面積 (Alpha Cell Area : ACA) ・膵島密度・膵島サイズ・β細胞新生能・複製能の関係を検討した。2012年5月から2019年3月までに慶應義塾大学病院で膵摘出術を施行し、1型糖尿病と機能性神経内分泌腫瘍の患者を除外したうえで出生体重を回答できた患者64名を対象とした。診療録より原疾患、治療法、手術時体重などの情報を抽出した。対象者には、出生体重と幼児期～青年期の体重の傾向を聴取した。膵切片をインスリン・グルカゴン抗体で免疫染色し、スキャナでデジタル画像化して専用のソフトウェアで解析を行った。非糖尿病症例において、出生体重とBCAには正の相関を認め (<math>r=0.34</math>, <math>p=0.03</math>)、成人までに肥満歴を有する群は生涯で肥満歴がない群と比較して、出生体重に有意差がないにもかかわらず (<math>3000\pm469\text{g}</math> vs <math>3019\pm470\text{g}</math>, <math>p=0.95</math>)、有意にBCAが大きかった (<math>1.78\pm0.74\%</math> vs <math>0.99\pm0.53\%</math>, <math>p=0.01</math>)。成人までの肥満歴がBCAの修飾因子になる可能性を考え、上記対象者を除くことで出生体重とBCAの相関係数が増加した (<math>r=0.51</math>, <math>p&lt;0.01</math>)。一方で糖尿病症例ではBCAは有意に小さく (<math>0.75\pm0.34\%</math> vs <math>1.14\pm0.58\%</math>, <math>p&lt;0.01</math>)、出生体重とBCAに相関を認めず (<math>r=0.17</math>, <math>p=0.41</math>)、非糖尿病症例・糖尿病症例ともに出生体重とACAには相関を認めなかった (非糖尿病症例: <math>r=-0.13</math>, <math>p=0.43</math>、糖尿病症例: <math>r=-0.01</math>, <math>p=0.98</math>)。非糖尿病症例において、出生体重と膵島サイズに正の相関が見られ (<math>r=0.46</math>, <math>p&lt;0.01</math>)、成人までに肥満歴を有する群は生涯で肥満歴がない群と比較して有意に膵島サイズが大きかった (<math>9759\pm1716\mu\text{m}^2</math> vs <math>6586\pm2259\mu\text{m}^2</math>, <math>p=0.01</math>)。成人までに肥満歴を有する対象者を除外すると、非糖尿病症例における出生体重と膵島サイズの相関係数が増加した (<math>r=0.50</math>, <math>p&lt;0.01</math>)。非糖尿病症例において出生体重とBCAには正の相関を認めており、低出生体重児の糖尿病発症率の高さは少ないβ細胞量が関係していることが示唆される。糖尿病症例においては、糖尿病の影響でβ細胞量が減少するため出生体重とBCAに相関がなかったと考える。一方で出生体重とACAには相関を認めないことから、α細胞量は出生体重の影響を受けにくい可能性がある。胎生期の段階から膵島サイズが増大することが知られており、非糖尿病症例において見られた出生体重と膵島サイズの相関は低出生体重児の膵島の発達が未熟であることを反映していると考えられる。出生体重とβ細胞量及び出生体重と膵島サイズは正に相関するとともに、成人までの肥満がβ細胞量や膵島サイズを増加させる可能性がある。</p> |       |   |     |        |