

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	稲石 淳
論文審査担当者	主査	内科学	伊藤 裕	
	病理学	坂元 亨 宇	医学教育学	鈴木 秀 和
	内科学	金井 隆 典		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	坂元 亨宇
			試問日	平成28年12月12日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Effects of Obesity and Diabetes on $\alpha$ - and $\beta$ -Cell Mass in Surgically Resected Human Pancreas (ヒト膵摘出症例における肥満、糖尿病での $\alpha$ ・ $\beta$ 細胞量の変化)				
<p>本研究では、ヒト膵摘出症例における肥満、糖尿病での<math>\alpha</math>・<math>\beta</math>細胞量の変化を検討し、日本人糖尿病患者において<math>\beta</math>細胞量は約45%減少すること、肥満が<math>\beta</math>細胞量を増加させる傾向は認めず、日本人と欧米人の糖尿病の病態の違いに関わる可能性があること、<math>\alpha</math>細胞量ではなく<math>\beta</math>細胞量が術前、術後の糖代謝指標と関連することが明らかにされた。</p> <p>審査では、膵摘出症例の原疾患が膵組織へ与えた影響について問われた。非糖尿病群、糖尿病群でも膵癌はそれ以外の疾患と比較して<math>\beta</math>細胞量が減少しており膵癌による<math>\beta</math>細胞量への影響が示唆されたが、この結果は既報で報告されておらず、機序や原因に関して明らかにできていないため検討は今後の課題としたいと回答された。糖尿病の罹病期間3年以内の膵性糖尿病の可能性のある症例を除外することや膵癌とそれ以外の疾患で層別化・多変量解析を行うことで原疾患の影響を考慮した検討も行ったが、肥満、糖尿病による<math>\alpha</math>・<math>\beta</math>細胞量の変化に関して結果に変化はなかったと回答された。肥満症例が少ないが、日本人肥満者で<math>\beta</math>細胞量が増加しないと結論づけてよいかと質問された。肥満症例も非肥満症例と同程度の症例数が検討されている日本人剖検例での所属する研究室での先行研究でも、本研究と一致した結果が得られていると回答された。また本研究では過去の肥満期間や過去最高体重などの肥満歴と<math>\beta</math>細胞量の検討も行っているが、肥満が<math>\beta</math>細胞量を増加させる傾向を認めていないことから、少なくとも欧米人と比較して日本人では肥満に対する<math>\beta</math>細胞量の変化は乏しいと考える回答された。糖尿病症例で<math>\beta</math>細胞量が減少する機序について問われた。糖尿病による酸化ストレスなどが原因となり<math>\beta</math>細胞のアポトーシスが増加し経時的に<math>\beta</math>細胞量が減少することや、高血糖下で<math>\beta</math>細胞から<math>\alpha</math>細胞への転換により<math>\beta</math>細胞量の低下と<math>\alpha</math>細胞量の増加が起こることが報告されていると回答された。本研究では糖尿病症例の<math>\beta</math>細胞のアポトーシス増加や<math>\alpha</math>細胞量の増加は認めておらず、ヒトでの<math>\beta</math>細胞量減少の機序は不明な部分も多いと回答された。糖尿病の病態における<math>\beta</math>細胞量を評価することの意義について質問された。インスリン分泌低下を主体とすることが多い日本人糖尿病患者における<math>\beta</math>細胞量の変化を明らかにすることで、<math>\beta</math>細胞保護や<math>\beta</math>細胞量の増加を基盤とした糖尿病治療の重要性を確立し、薬剤に対する効果の差異などを予測することが可能となるかもしれないと回答された。今後の研究の方向性について質問された。九州大学久山町研究室との共同研究により、生前に2型糖尿病関連遺伝子や経口ブドウ糖負荷試験で糖代謝が評価されている剖検例において、<math>\beta</math>細胞量と日本人の遺伝的背景との関連を検討することを計画していると回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題が残されているものの、日本人での肥満、糖尿病での<math>\alpha</math>・<math>\beta</math>細胞量の変化に関して、ヒト膵摘出症例において明らかとし、欧米人と糖尿病の病態が異なる可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				