

学位授与番号：甲 1 0 1 8 号

氏 名：丹羽 新平

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 4 月 27 日

学位論文名：

Inverse association between maternal 25OHD level and cord GLP-1/GIP concentrations

学位論文名（翻訳）：

（母体血中 25-ヒドロキシビタミン D (25OHD)濃度と臍帯血中インクレチン (GLP-1, GIP)濃度との逆相関）

学位審査委員長：教授 大橋十也

学位審査委員：教授 松島雅人 教授 松浦知和

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名

丹羽 新平

指導教授名：浦島 充佳

主論文題名

Inverse association between maternal 25OHD level and cord GLP-1 / GIP concentrations.

(母体血中 25-ヒドロキシビタミン D (25OHD)濃度と臍帯血中インクレチン (GLP-1, GIP)濃度との逆相関)

Shimpei Niwa, Hidetoshi Mezawa, Naoaki Kobayashi, Hiroyuki Ida, Mitsuyoshi Urashima. Pediatric Research, 17 Sep 2015 accepted, in press.

背景：ビタミン D は糖尿病を合併する妊婦の糖代謝に有益な作用を示すことが示唆されているが、健常妊婦に関するデータや胎児における糖代謝関連ホルモンの役割は明らかになっていない。そこで、健常妊婦における母体血中 25-ヒドロキシビタミン D (25OHD) 濃度と臍帯血中の糖代謝関連ホルモンの濃度及びグリコアルブミン (GA) との相関について研究を行なった。

方法：612 組の妊婦と出生児の血清サンプルを用いた後向きコホート研究である。母体血及び臍帯血の 25OHD 濃度をラジオイムノアッセイ法で、GA 濃度を酵素アッセイ法でそれぞれ測定した。臍帯血サンプルを用いて、12 種類の糖代謝に関連するホルモンの濃度を測定した。スピアマン順位相関係数を用い、これらのバイオマーカー間の相関について解析した。

結果：母体血 25OHD 濃度と臍帯血 25OHD 濃度で非常に強い相関が認められた($r = 0.76$, 95% 信頼区間: $0.73 - 0.79$, $p < 0.0001$)。また、母体血 GA と臍帯血 GA では弱い相関が認められた($r = 0.22$, 95%信頼区間: $0.14 - 0.30$, $p < 0.0001$)。12 種類の糖代謝関連ホルモンについて、母体血 25OHD 濃度、臍帯血 25OHD 濃度は共に、glucagon-like peptide 1 (GLP-1)と glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)との間で顕著な負の相関が認められた。母体から胎児へのグルコース移行の程度を示す臍帯血・母体血 GA 比 (臍帯血 GA を母体血 GA で除して算出) に対して、GIP ($r = 0.22$)、GLP-1 ($r = 0.22$)と弱い正の相関が認められた($p < 0.0001$)。

結論：これらの結果から、母体血 25OHD 濃度の減少は臍帯血 25OHD 濃度の減少に相関し、臍帯血 GLP-1 及び GIP 濃度の上昇に相関することが示唆され、母体グルコースの胎児への輸送に関与している可能性が考えられた。

学位審査の結果の要旨

丹羽新平氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文のタイトルは「Inverse association between maternal 25OHD level and cord GLP-1 / GIP concentrations.」、日本語では「母体血中25-ヒドロキシビタミンD (25OHD)濃度と臍帯血中インクレチン (GLP-1, GIP)濃度との逆相関」と題され、2015年にPediatric Research誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2014年で2.314である。以下、審査委員会における審査結果を記載する。

平成28年4月6日、松島雅人、松浦知和両審査委員出席のもとに公開学位審査会を開催し、丹羽氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

1. 研究の目的がThesisに要領よく記載されていない。いったい何がresearch questionなのか分からない。記載を改めてほしい。
2. これはメインの研究のサブ解析の位置づけか？もともとのプロトコルに今回の研究の記載がされているのか？今回の研究に関する倫理審査は通過しているのか？確認してもらいたい。
3. 既存の検体を用いた後ろ向き研究と考えられるが、それであれば前向きコホート研究というのは間違いではないか？
4. 妊娠するとビタミンDは欠乏状態になるのか？
5. 連続サンプリングで行ったのか？特定の患者だけを選択した様なことはないか？
6. 正規分布に従うか、そうでないかで統計解析の手法が異なるが、正規分布性をどのような方法で判断したか？
7. 重回帰分析で、どのように交絡因子を決めたのか？
8. 単変量解析で有意でなく、多変量解析では有意となる変数がありうるが、その様なことはなかったか？
9. 最終的なアウトカムはグリコアルブミン値ではなくて臍帯血の血糖値の変動が適切だと思うが、なぜグリコアルブミンにしたのか？
10. 欠乏、不十分、十分とビタミンDの血清濃度を分類しているが、これは一般的なことか？
11. 正常値ではなくて基準値にすること。
12. 方法のところに、この研究で何がアウトカムなのかを記載すること。
13. なぜ日本人はビタミンDが欠乏しているのか？
14. 日本人は、その他の人種に比べビタミンDが欠乏していると言えるのか？病的な意義はあるのか？
15. グリコアルブミンは、成人ではアルブミンの変性蛋白質と考えられているが、臍帯血で検出されるグリコアルブミンにはどういう意味があるのか？そもそも、測定されているのは、本当にグリコアルブミンなのか？ほとんど存在しないのではないか？
16. ビタミンDとグリコアルブミンは正の相関をしめしている。これはビタミンDが膵ベータ細胞の機能を改善するという事と相反してないか？
17. ビタミンDが膵ベータ細胞の機能を改善する分子メカニズムは何か？

上記質問に対して丹羽氏は適切に回答した。その後、松島、松浦両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は健常妊婦におけるビタミンDの糖代謝への影響を明らかにした重要な研究であり、学位を授与するに値する研究であると結論した。ただ口頭試問の際には、明確に述べられたResearch QuestionがThesisでは分かりにくいこと、ならびに倫理審査に関する記載が十分に事実を説明されていないことが指摘され和文Thesisの訂正、加筆を指示した。

再提出された Thesis では上記 2 点が改善されていることを審査委員全員で確認した。