

論文内容要旨

論文題目

Increased levels of serum glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a novel risk factor for human colorectal adenoma
(血清 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide 値の上昇はヒト大腸腺腫の新しい危険因子である)

責任講座：山形大学医学部内科学第二講座

氏名：佐々木 悠

【内容要旨】(1,200字以内)

背景：動物性脂質の摂取増加と身体活動性低下は、近年の、特にアジア地域での大腸癌罹患率を急増させている要因と考えられている。当教室では、メタボリック症候群の病態の中心的な役割を果す内臓脂肪蓄積型肥満やそれに伴うインスリン抵抗性が、大腸癌の前癌病変である大腸腺腫のリスク増加に大きく関わっていること報告してきた。一方、Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (以下、GIP) は、食事摂取に応じて上部小腸から分泌され、インスリン分泌刺激作用をもつ消化管ホルモンである。近年の研究では、GIP はインスリン抵抗性や脂質代謝、肥満にも関わっていることが示されている。

目的：血清 GIP 値と大腸腺腫との関係を検討すること。

方法：2008 年中に、健診のために全大腸内視鏡検査を受けた 830 名の中から、基準を満たした 499 例を対象とした。内視鏡的に大腸腺腫を認めなかった 390 例中、大腸ポリープ切除既往のある 129 例を除外した 261 例を対照群とし、内視鏡的に大腸腺腫と診断し得た 109 例を大腸腺腫群として症例対照研究を行った。生活歴や治療歴は、自己回答式質問票から収集した。血液検体は、一晩絶食した上で、内視鏡検査前処置前に静脈から採取し、ただちに血糖やインスリ

ン、HDL、LDL、中性脂肪、HbA1c 値を測定した。さらに -80°C で凍結保存した血清を用い、ELISA 法にて GIP (Total) 濃度を測定した。

結果：大腸腺腫群では、対照群に比べ、男性の割合が高く、年齢や腹囲、拡張期血圧が有意に高かったが、喫煙者や飲酒者の割合、BMI に有意な差は認められなかった。また対照群に比べ大腸腺腫群では、空腹時血糖やインスリン、中性脂肪、HOMA-IR 値が有意に高値であった。空腹時血清 GIP 値は、大腸腺腫群で有意に高値であった ($34.9 \pm 49.5 \text{ pg/ml}$ vs. $25.0 \pm 20.1 \text{ pg/ml}$; $p = .047$)。また対象者を男性に限ると、空腹時血清 GIP 値は、大腸腺腫群 ($36.6 \pm 52.7 \text{ pg/ml}$) で、対照群 ($23.7 \pm 15.6 \text{ pg/ml}$; $p = .027$) に比べ有意に高値であったが、女性対象者のみでは有意な違いは認めなかった。対象者を GIP 値で 4 分位に分け多変量解析を行ったところ、第一 4 分位群に比べ第四 4 分位群では、大腸腺腫のリスクが有意に高かった (オッズ比 2.1, 95%信頼区間 1.08-3.96, $p = .01$)。また、第一 4 分位群に比べ第四 4 分位群では、空腹時インスリン値と HOMA- β 値が有意に高く、GIP 値の増加と弱い正相関があった。さらに GIP 値の増加とともに、HOMA-IR 値も高くなる傾向があった。

結論：空腹時血清 GIP 値の上昇は、高インスリン血症や高血糖値と関連して、大腸腺腫のリスク増加と関連していることが示唆された。

平成 23年 1月 7日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名 : 佐々木 悠

論文題目 : Increased levels of serum glucose-dependent insulintropic polypeptide as a novel risk factor for human colorectal adenoma

審査委員 : 主審査委員

根本 建二



副審査委員

木村 理



副審査委員

白石 正



審査終了日 : 平成 23年 1月 7日

【 論文審査結果要旨 】

Glucose-dependent insulintropic polypeptide(以下 GIP)は食事摂取に応じて上部小腸から分泌され、インスリン分泌刺激作用をもつ消化管ホルモンである。GIP はインスリン抵抗性や脂質代謝、肥満と関わっていることが示されている。一方で、メタボリック症候群やそれに伴うインスリン抵抗性が大腸腺腫のリスクと関連することも明らかにされている。本研究では、検診のため大腸内視鏡検査を受けた一般住民を対象とし、腺腫の認められた群と認められなかった群で、GIP 値を含めた背景因子に差があるかどうかを単変量解析、多変量解析を用いて検討している。その結果、腺腫の認められた群では対照群に比べ、男性の割合が高く、年齢や腹囲、拡張期血圧が有意に高く、GIP 値も有意に高値であった。一方で、女性のみ解析では GIP 値が大腸腺腫の有意なリスク因子であるとは認められなかった。結論として、GIP 値が大腸腺腫の独立した危険因子であることが判明したが、リスクへの関連については性差が存在する可能性も示された。

本論文はメタボリック症候群、GIP と大腸腺腫の関連について重要な新知見を含んでおり、審査委員会は本論文は学位に値すると判断した。