HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本人先天性甲状腺機能低下症の重症度とAdiposity rebound年齢および青年期BMIの検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中山, 加奈子
Description	配架番号：2776
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15457号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90000
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAYAMA_Kanako_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中山　加奈子

主査　准教授　倉島　庸
審査担当者　副査　准教授　工藤　正尊
副査　教授　伊藤　陽一

学 位 論 文 題 名

日本人先天性甲状腺機能低下症の重症度と
Adiposity rebound 年齢および青年期 BMI の検討
(Evaluation of the factors associated with adiposity rebound and adolescent body mass index in Japanese children with congenital hypothyroidism)

本研究は、新生児マス・スクリーニング (NBS) を契機に診断された日本人先天性甲状腺能低下症 (CH) において、成人期肥満の予測因子として Adiposity rebound (AR) の算出を行っている。解析対象者は 288 名 (男性 152 名、女性 136 名) であり、AR 年齢は男性 5.5±1.4 歳、女性 5.9±1.5 歳であり、AR 年齢の低年齢化は青年期 BMI と逆相関した。治療開始前の重症度別、病型別に AR 年齢に有意差は認めなかった。胎児期甲状腺機能低下を示唆する DFE 未出現症例において出生後の BMI の推移を個別に示した。本研究の強みは、2,000-2,500 出生に 1 人の有病率である日本人 CH において、BMI の縦断的解析により AR の平均値、分散を明らかにしたことである。本研究の新規性は、日本人 CH で初めて AR 年齢を同定し、海外からの既報と異なり、一般集団より AR が早くないことを示したことと、胎児期甲状腺機能低下が出生後の発育に影響を及ぼすかどうかという視点を取り入れたことである。

審査にあたり、まず副査の工藤正尊准教授から AR の研究の意義、研究参加施設選択の基準、地域別の AR 年齢の違いについて質問があった。申請者からは、日本における AR の研究は比較的最近行われていること、AR を評価することで肥満のリスクを評価し、予防的な取り組みができると期待されること、参加施設は以前から他にも共同研究を行っていること、地域や人種、生活環境等により AR は変化しうると考えられると回答があった。さらに、本研究と既報における CH の重症度の詳細、下垂体レプチンとの関係、本研究において産婦人科が果たしうる役割について質問があ

った。申請者からは重症度とは治療開始前の状態によって分類されること、同じ病型の中でも例えば形成障害に無形成から低形成まで含まれるなど重症度には違いがあること、胎児期だと母体からの甲状腺ホルモンの移行も影響すること、早ければ生後 1 週間程度で治療開始となり、適切な治療を受ければ、重症例においても発達や身長発育については概ね一般集団と遜色ない結果であると報告されていること、甲状腺摘除の動物モデルでは循環レプチンの上昇が報告されており、レプチン抵抗性との関連も示唆されていること、母体の甲状腺機能や尿中ヨウ素などのデータおよび体格データ等との関連も検討したいと回答があった。

次に、副査の伊藤陽一教授から、BMI-SDS の測定頻度についての質問、論文中のデータ記載および表現についての確認、DFE 未出現例のデータの解釈が少数例にも関わらず過剰ではないかとの指摘があった。申請者からは BMI の測定は大部分が少なくとも年 1 回以上行っていること、表現が不適当な部分については訂正する旨回答があった。また、3 歳未満の AR 比率の既報との比較について、$\chi 2$ 検定は既報をまとめて比較するのではなく各々に対して行うべきであるとの指摘があり、申請者からは各報告に対して個別に記載をする旨回答があった。

続いて主査の倉島庸准教授から DFE 未出現症例について、今後の展望として症例数を増やして検討したいとの発言があったが、頻度的に難しいのではないか、DFE 未出現以外にも CH と肥満の関係に関わるパラメーターはないのか、サンプル数についての検討は行われたのかと質問があった。申請者からは CH 自体も低頻度のため、症例数を増やすのには労力と時間がかかると予測されること、甲状腺濾胞細胞を欠く *PAX8* KO マウスなどのモデルマウスを用いた動物研究からのアプローチも検討したいこと、既報では内服コンプライアンスの関連を指摘されたものもあるが、本検討においては個別に振り返るのは困難であること、AR 年齢の比較という観点からはサンプルサイズは十分確保できたと考えられるが、重症度別や病型別のサブ解析で差が出なかったのは、サンプルサイズが不足していたためである可能性は否定できないと回答があった。

最後に、再度、副査の伊藤陽一教授から AR の算出方法は既報ではどのようなものがあるのか、また評価者間信頼性の検討も行った方が望ましいのではないかと質問があった。申請者からは、AR の算出方法として、日本人小児の既報は複数回測定された BMI の最低点を AR としているが、より詳細に BMI のデータを取得できた海外からの報告では視覚的な評価で最低点を決定したもの、本研究と同様に曲線を描いて最低点を決定するものがあること、評者間信頼性については検討したいと回答があった。

審査員一同は以上の学位研究の成果及び学位審査時の発表、質疑応答能力を高く評価し、また大学院課程における研鑽や取得単位なども考慮し、申請者が博士（医学）の学位授与に十分な資格を有するものと判定した。