



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本人成人における肥満と造血器悪性腫瘍の死亡・罹患に関する研究
Author(s)	若狭, はな
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16916号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16916
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99761
Type	doctoral thesis
File Information	WAKASA_Hana_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 若 狭 は な

主査 准教授 横 田 勲
審査担当者 副査 准教授 グーダルズィ フーマン
副査 教 授 豊 嶋 崇 徳

学 位 論 文 題 名

日本人成人における肥満と造血器悪性腫瘍の死亡・罹患に関する研究
(Studies on the Association between Obesity and Mortality and Incidence of
Hematological Malignancies in Japanese Adults)

申請者は、日本人成人における肥満と造血器悪性腫瘍の死亡・罹患との関連を明らかにすることを目的として、JACC study データを用い、自己申告の身長・体重から算出した BMI を低体重（18.5 未満）・普通体重（18.5 以上 25 未満）・過体重（25 以上 30 未満）・肥満（30 以上）の 4 区分に分類し、死亡解析および罹患解析に対して Cox 比例ハザードモデルによりハザード比(HR)と 95%信頼区間を算出した。解析では、曝露評価が困難な者、ベースライン時点でがん既往のある者、追跡期間が短い者等を除外し、死亡解析では 97,073 名、罹患解析では罹患把握が可能な地域に限定した上で 58,812 名を対象とした。普通体重と比較して肥満は、全造血器悪性腫瘍の死亡 (HR 1.78(95%CI: 1.02-3.11))・罹患 (HR 2.65(95%CI: 1.47-4.77)) ならびに多発性骨髄腫、白血病、骨髄性白血病の死亡・罹患で有意にリスクが高い一方、悪性リンパ腫では死亡・罹患ともに有意な関連を認めなかった。

審査にあたり、まず副査のフーマン准教授から、JACC study を用いた全国規模コホートとして研究デザインおよび解析の明確さは評価できる一方、本研究の主要な限界として BMI が自己申告であること、BMI が肥満指標として完全ではないこと、身長体重の申告に想起バイアスが入り得ること、ベースライン 1 時点の BMI のみで追跡中の体重変化を扱えないことが指摘され、併せてアジア諸国の先行研究の具体的内容（対象国・規模・年齢構成等）をより明確に示す必要性ならびに、本研究で得られたハザード比が欧米より高く見える理由について質疑が行われた。申請者は、該当するプール解析には中国、インド、日本、韓国、シンガポール、台湾等が含まれるがインド由来の比重が大きいこと、プール解析に比して本研究は疾患別の症例数が少なく信頼区間が広いことから点推定値の大小を単純比較すべきでないことを説明し、さらにアジアでは同一 BMI でも内臓脂肪が多い可能性がある旨を述べた。さらに、日本における「肥満」有病割合の記述は BMI $\geq$ 25（過体重を含む）を指す統計が混在し得るため、読者の誤解を避けるべく定義を厳密に区別して記述す

べきとの指摘が付された。

次いで副査の豊嶋教授からは、考察で提示した機序のうち「内臓脂肪の蓄積により骨髓脂肪が増加する」点自体は妥当としつつも、そこから直ちに「造血が低下する」と結論づける整理は一般的に十分確立した理解とはいえず、記述は慎重であるべきとの見解が示された。そのうえで、骨髓脂肪増加を独立の経路として強調するよりも、アディポネクチン低下に伴う炎症亢進を起点として、炎症がクローン性造血を刺激・増幅し得るという流れを中心に据え、図示上も従属関係を統合的に再構成する提案がなされた。また死亡リスクの疾患差については、骨髓腫や白血病では抗がん剤投与量が体重・体表面積に基づき決定されるため肥満者で相対的に減量されやすく、治療強度の差が予後差に寄与し得る一方、悪性リンパ腫では治療量の影響が相対的に小さく差が出にくいという別解釈が示された。さらに追跡終了が 2009 年であり、近年の分子標的治療等の進歩を反映しない点を明確化しないと現状への外挿がミスリーディングとなり得ることが指摘され、申請者は最新データによる再検証、ならびに健診データ等の客観的計測値を用いた曝露評価の高度化が次段階として重要であることを認めた。

最後に主査の横田准教授からは、図にて、特定癌種で死亡数が罹患数を上回る点について確認が求められた。罹患解析が罹患把握可能地域に限定されること、ならびに死亡解析と罹患解析で追跡開始から対象に含めるまでの除外期間が異なることにより説明できると申請者は回答した。肥満の影響がいつの時点の体重に対応するのかという点について、時間依存性共変量や累積曝露指標（肥満歴）等を用いた経時変化の取り扱いが今後の方法論的課題として提示され、併せて、過体重では有意な関連が乏しく肥満で急峻にリスクが上昇する非単調なパターンの解釈について質疑が行われ、申請者は肥満域で体脂肪量が急増する可能性や治療上の要因を挙げて説明した。

この論文は、全国規模コホート（JACC study）の長期追跡データを用いて、日本人における肥満と造血器悪性腫瘍の死亡・罹患との関連を系統的に示し、疾患別に関連の差異を具体的に提示した点において高く評価され、今後の最新データと客観的計測値に基づく再検証および体重変化等を考慮した曝露評価の精緻化が期待される。加えて、審査過程において、指摘に対し方法論・背景知識に基づいて説明し、今後の改善点を具体化できたことは、研究遂行能力と学術的自立性を裏付けるものとして評価できる。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。