

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小柳 友理子

論 文 題 目

Body-mass index and pancreatic cancer incidence: a pooled analysis of nine population-based cohort studies with more than 340,000 Japanese subjects

(Body mass index (BMI) と膵臓がん罹患：9つの集団ベース前向きコホート研究を統合し34万人以上の日本人を対象としたプール解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

濱嶋 信之 

名古屋大学教授

委員

葛島 清隆 

名古屋大学教授

委員

松井 茂之 

名古屋大学教授

指導教授

松尾 恵太郎 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、日本の 9 つの大規模コホート研究から 34 万人以上を統合したプール解析を行い、日本人における Body mass index (BMI) と膵臓がん罹患との関連を検討した。男性は「<19, 19 to <21, 21 to <23, 23 to <25, 25 to <27, 27 to <30, ≥30」の 7 区分、女性は「<19, 19 to <21, 21 to <23, 23 to <25, 25 to <27, ≥27」の 6 区分に分類し、基準区分 (ハザード比=1) は「23 to <25」とした。研究毎に各 BMI 区分のハザード比を Cox 比例ハザードモデルで算出し、各 BMI 区分の統合ハザード比をランダム効果モデルにより算出した。その結果、男性において肥満 (≥30 kg/m²) は高リスクであることが示された。女性においては、各 BMI 区分に有意な関連はみられなかったが、BMI が高くなるにつれてリスクも高くなるような関連が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. 内臓脂肪の増加によりアディポネクチンの分泌が低下する。アディポネクチンは AMP キナーゼを刺激することによりインスリン抵抗性を改善し癌抑制に働くホルモンであるため、アディポネクチンの分泌低下によりインスリン抵抗性が悪化し、発がんに寄与するようになるとされる。また、インスリン抵抗性の悪化により、膵臓によるインスリンの産生が上昇することで高インスリン血症になり、膵臓内の局所血流および細胞分裂が増加する他、IGF-1 が上昇し細胞増殖が促進されアポトーシスが抑制されることにより発癌に関与すると考えられている。更に、肥満による慢性炎症や内在性脂質の過酸化によって生じる DNA 付加物の形成も発がんに関与していると考えられている。
2. 男女共、21 以上 25 未満に半数程度の対象者 (男性は 53%、女性は 49%) が含まれており、21 以上 23 未満に一番多くの対象者 (男性は 27%、女性は 26%) が含まれていた。
3. 本研究のアウトカムは罹患であるのに対して、2 つ先行研究のアウトカムは死亡であった。膵臓がんは 5 年生存率が低い疾患であるため、罹患と死亡というアウトカムの違いによる差は比較的小さいと考えられるが、やはりアウトカムを罹患にする方が症例の取りこぼしがより少ないと考えられる。更に、膵臓がんは早期発見が難しく、診断に高度な医療技術が必要な疾患であるため、アジア圏の様々な国を対象としている 2 つの先行研究には、膵臓がんの診断に至らずに見逃されている症例が存在する可能性があると考えられる。従って、2 つの先行研究では膵臓がん症例の数が低く見積もられている可能性があり、このことが BMI と膵臓がんとの間にはっきりとした関連がみられなかった原因のひとつかもしれない。

本研究により欧米での報告と同様に日本人男性でも肥満は膵臓がん罹患リスクであり、膵臓がんの一次予防に体重管理は重要であることが示唆された。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小柳 友理子
試験担当者	主査	濱嶋信之 	葛島清隆 	松井知之 
	指導教授	松尾 恵太郎 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 発生メカニズムについて
2. BMIの分布について
3. アジアでの先行研究について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。