

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Impact of Graves' hyperthyroidism treatment on lipid profiles
and cholesterol dynamics: a prospective observational study

バセドウ病による甲状腺機能亢進症の治療が脂質プロファイル
およびコレステロール動態に及ぼす影響：前向き観察研究

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野
研究生 長峯 朋子

Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.

2025 Sep 9;16:20420188251372381.掲載

DOI: 10.1007/s00213-017-4614-9

甲状腺ホルモンは脂質代謝、特にコレステロール代謝に強い影響を及ぼし、甲状腺機能亢進症では一般に血清 LDL コレステロール (LDL-C) が低値を示す。しかし、その機序や治療後の脂質変化の詳細は未だ十分に解明されていない。本研究では、バセドウ病患者を対象として、治療前後の脂質プロファイルおよびコレステロール動態を前向きに評価し、甲状腺ホルモンが脂質代謝に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

2015年4月から2018年9月に日本医科大学付属病院で新規に診断されたバセドウ病患者17例を対象に、甲状腺ホルモン正常化前後における血清脂質、アポリポ蛋白、コレステロール合成・吸収マーカーに加え、中性脂肪分解に関わるリポ蛋白リパーゼ (LPL) や、LDL受容体の分解を促進するプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK9) の変化を総合的に解析した。

解析の結果、治療により総コレステロール (TC)、LDL-C、HDL コレステロール (HDL-C)、non HDL-C はいずれも甲状腺ホルモン正常化時 (Eu-0M) に速やかに上昇し、正常化6か月後 (Eu-6M) まで高値を維持した。中性脂肪 (TG) は Eu-0M では変化を認めなかったが、Eu-6M で遅発性の有意な上昇を示した。アポリポ蛋白では AI、AII、B、CIII が Eu-0M で上昇し、B-48 は Eu-6M で上昇を認めた。さらに、コレステロール合成マーカー (ラソステロール) および吸収マーカー (シトステロール、カンペステロール、コレスタノール) はいずれも Eu-0M で上昇し、PCSK9 も同様に上昇していた。一方、LPL には有意な変化を認めなかった。

これらの所見から、甲状腺機能亢進症の治療後には、コレステロール合成と吸収がともに増加し、PCSK9 上昇に伴う LDL 受容体発現低下が細胞内コレステロール減少を招き、それに伴う合成亢進が生じていることが示唆された。また、TG およびアポ B48 の遅発性上昇は、カイロミクロンレムナント取り込みの低下を背景とする可能性が考えられた。本研究は、甲状腺疾患治療後の脂質代謝変動を包括的に捉えた点に特徴があり、臨床上の脂質管理にも重要な示唆を与える。

第二次審査では、脂質上昇における性差や年齢差の可能性、甲状腺ホルモン正常化の定義、甲状腺機能低下症における心血管イベント発症率との関連、観察された個人差を生じる機序、遺伝子多型の関与、さらに手術症例の取扱いなどについて活発な質疑が行われた。申請者はこれらの質問に対して的確かつ論理的に回答し、本研究領域に関する十分な知識を備えていることが確認された。

本研究は、バセドウ病に伴う甲状腺機能亢進症の治療により生じる脂質プロファイルの変化を詳細かつ多面的に解析し、従来十分に解明されてこなかったコレステロール動態およびアポリポ蛋白・PCSK9 の変化を明らかにした。さらに、本研究の遂行を通じて、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることも示された。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。