

学位論文審査結果の要旨

氏名	高木 香津子
審査委員	主査 山下 政克 副査 松浦 文三 副査 楠目 和代 副査 伊賀 淳一 副査 永井 勅久

論文名

父親の身長が児発育に及ぼす影響

審査結果の要旨

【背景と目的】

子宮内の栄養状態などの環境要因が、次世代の肥満症、高血圧や糖尿病といった非感染性疾患（non-communicable diseases; NCDs）の発症と関連することが報告されている。一方、出生体重は遺伝的因子だけでなくエピジェネティックな要因によっても影響を受けることが分かっている。例えば、母親の体格が出生体重の決定に関与することは広く知られた事実であるが、他国での調査では父親の身長も出生体重と関連することが報告されている。一方、父親の BMI 出生体重と関連するかについては明らかとなっていない。さらに、本邦において出生体重と父親の体格との関連の検討報告はなされていない。そこで申請者は、本邦における最大規模の疫学調査である「エコチル調査（The Japan Environment and Children's Study; JECS）」のデータを用いて、父親の身長および BMI と児の発育についての関連を明らかにする目的で解析を行った。

【方法】

2011年から2016年の間にエコチル調査に参加した103,099名の中で、母親と父親のデータが欠落している症例、途中で研究継続拒否を受けた症例、多児や染色体異常、骨格

異常の症例を除外した 33,448 例のデータを使用した。多項ロジスティック回帰モデルを用いて、日本における胎児成長曲線の 90 パーセントイル以下の **small gestational age (SGA)**あるいは 90 パーセントイル以上の **large gestational age (LGA)**と父親の身長または **BMI** との関連を検討した。胎児プログラミング過程の性別特有の差が関連する可能性を考え、男女児別に分析を行った。さらに、年収、妊娠方法、婚姻状況、父親変数（年齢、喫煙状況、アルコール消費量、最終学歴、妊娠期間）や種々の母親変数で調整した後、父親の **BMI** と **SGA**、**LGA** との関連性を多項ロジスティック回帰分析で評価した。

【結果】

男児、女児共に、父親の身長が高いほど **LGA** のオッズは高く、**SGA** のオッズは低かった。また、父親の **BMI** は、男児においては父親の身長と **LGA**、**SGA** との関係と同様であった。一方、父親の **BMI** は、女児の **SGA** とは関連を認めず、女児の **LGA** との間には、わずかではあるが有意な関連を認めた。

【考察】

父親の身長と出生体重が関連するという結果は、海外での先行研究と一致するものであったが、父親の **BMI** と出生体重との関連についての先行研究結果とは今回の結果は一致しなかった。これは、父親の身長は遺伝的な要因を介して出生体重に影響を与えているのに対し、父親の **BMI** はエピジェネティクスを介して児の発育に影響を与えているからかもしれない。今後、さらなるエビデンスを蓄積し、メカニズムの解明をはかることが、次世代の **NCDs** 発症予防目的の先制医療の開発の視点からも重要である。

本論文の公開審査会は、平成 31 年 1 月 17 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した。その後、審査員から本研究に関する以下の質問がなされた。

- 1) 入力ミスなどを含めたビッグデータの管理方法について
- 2) **LGA**、**AGA**、**SGA** の分類の児の体重について
- 3) **BMI** ではなく内臓脂肪と出生体重の関係について
- 4) 代謝や骨、骨格筋と出生体重の関係について
- 5) 父親の **BMI** の影響の性差の理由について
- 6) **SGA** や **LGA** の児は何らかの異常が認められるのか？
- 7) 父親と母親の身長の相関の影響の除外について
- 8) 身長に関与する遺伝子多型について
- 9) 葉酸の摂取に関するデータについて
- 10) 生化学データを取り入れた補正についての考え方について
- 11) **BMI** ではなく父親の体重と児の出生体重の相関について
- 12) 出生体重が人為的にコントロールされていることの影響について
- 13) 人工授精などが児のエピジェネティクスに与える影響について

申請者はこれらの質問に対して日本語で的確に応答した。

審査員は、申請者が本論文関連領域に関して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判断した。