

学位論文の要約  
(研究成果のまとめ)

氏名 高木 香津子

学位論文名 父親の身長が児発育に及ぼす影響

学位論文の要約

【背景】

近年、子宮内の低栄養や過栄養といった環境が次世代の肥満症や高血圧、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知られている。出生体重を規定する因子として遺伝的因子のみならず子宮内環境等によるエピジェネティクスを介することが報告されている。たとえば、母親の体格が関与することはよく知られた事実であるが、父親の体格も関連することが報告されている。すなわち、父親の身長が出生体重と関連するというものであるが、父親の BMI が関与するかに関しては明らかではない。さらにわが国において出生体重と父親の体格との関連を検討した報告は皆無である。今回我々は、わが国において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、父親の体格と児発育の関連について解析した。

【方法】

2011 年から 2016 年までにエコチル調査に参加した 103,099 名を選択し、そのうち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、多胎や染色体異常、骨格異常の症例を除外し、最終的に 33,448 例の母親および父親の体重、身長および BMI 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、父親の身長または BMI と出生時体重との関連を調べた。すなわち、日本の胎児成長曲線の 10 パーセンタイル以下の small gestational age (SGA) あるいは 90 パーセンタイル以上の 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の過程の性別特有の差が関連する可能性を鑑み、男女児を別々に父親体格との関連を分析した。また、年収、妊娠方法、婚姻状況、父親変数 (年齢、BMI、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。次に、父親の BMI と SGA、及び LGA との関連性を多項ロジスティック回帰分析で評価し、父親の BMI を四分位別に解析した。なお JECS はヘルシンキ宣言に則り実施され、全ての参加者に対してインフォームドコンセント下に同意を得、施行されている。また、環境省の疫学研究に関する審査検討会、国立環境研究所の医学研究倫理審査委員会、宮城ユニットセンター東北大学における倫理審査に承認されている。

【結果】

父親の身長が高いほど LGA のオッズが高く、SGA のオッズは低かった。これらの結果は、男児 (LGA: 補正オッズ比 = 1.182、95%信頼区間: 1.124-1.243、SGA: 補正オッズ比 = 0.854、95%信頼区

間:0.804-0.907)及び女兒(LGA: 補正オッズ比=1.231、95%信頼区間:1.167-1.298、SGA: 補正オッズ比=0.819、95%信頼区間:0.771-0.870)共に同様の結果であった。父親のBMIは、男児では父親の身長とLGA、SGAとの関係とほぼ同様であった。一方、父親のBMIは、女兒SGAとは関連を認めず(補正オッズ比=0.980、95%信頼区間:0.920-1.044)、女兒LGAとの間にわずかに有意な関連を認めた(補正オッズ比=1.052、95%信頼区間:0.999-1.108)。

#### 【考察】

父親の身長と出生体重が関連するという結果は、海外の先行研究と一致するものであり、そのメカニズムとして、父親の身長が胎児発育に及ぼす影響は遺伝的な要因が関与するのかもしれない。その一方で、父親のBMIと出生体重との関連についての先行研究結果の一致はみえていない。本検討では、父親BMIと児発育の関係は、児の性別差を認めたが、そのメカニズムは不明である。過去の報告によると、父親の飢餓が次世代に肥満や心血管系疾患の危険性を高めたという報告があること、動物実験において父親の肥満が次世代の表現型に性別依存性の関連を示す報告があること等より、父親のBMIはエピジェネティクスを介して児発育に影響する可能性が示唆される。本研究のlimitationとして、今回解析に用いた要因以外の因子が関与する可能性を否定できない点や妊娠前の体重が自己報告である点等があげられる。今後、さらなるエビデンスの蓄積とメカニズムの解明を図ることが次世代の将来の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と考えられる。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済みである。

主論文:Takagi K, Iwama N, Metoki H, Uchikura Y, Matsubara Y, Matsubara K, Nishigori H, Saito M, Fujiwara I, Sakurai K, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N, Sugiyama T; Japan Environment and Children's Study Group.: Paternal height has an impact on birth weight of their offspring in a Japanese population: the Japan Environment and Children's Study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2019 Feb 11:1-13. DOI: 10.1017/S2040174418001162.