



| | |
|------------------------|---|
| Title | 妊婦の受動喫煙と多環芳香族炭化水素（PAHs）代謝関連遺伝子多型が児の出生時体格に及ぼす影響 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 小林, 澄貴 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第11212号 |
| Issue Date | 2014-03-25 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/56163 |
| Rights(URL) | http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Note | 配架番号 : 2084 |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Sumitaka_Kobayashi_review.pdf (審査の要旨) |



[Instructions for use](#)

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 小林 澄貴

主査 教授 有賀 正
審査担当者 副査 教授 玉腰 暁子
副査 教授 大滝 純司
副査 教授 水上 尚典

学 位 論 文 題 名

妊婦の受動喫煙と多環芳香族炭化水素 (PAHs) 代謝関連遺伝子多型が児の出生時体格に及ぼす影響
(Adverse Effects of Maternal Passive Smoking during Pregnancy and
Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-metabolizing Genes on Birth Size)

妊娠中の受動喫煙曝露が児の出生時体格に及ぼす影響の結果は一致しておらず、一致しない理由の一つに妊婦の遺伝要因が示唆されている。妊婦の喫煙に関しては遺伝要因との交互作用により児の出生時体格に影響することが報告されているが、主にシトクロム P450 (CYP) 1A1 およびグルタチオン S-転移酵素 (GST) 遺伝子多型の報告に限られている。一方、妊婦の受動喫煙の遺伝-環境交互作用に関する報告はまだ少ない。そこで妊婦の受動喫煙と芳香族炭化水素 (PAHs) 代謝関連遺伝子多型の出生時体格への影響を性差も含めて、出生前向きコーホートで検討することを目的とした。北海道内の 40 産科病院で 2003 年 2 月から 2007 年 12 月までの間に参加の同意を得た参加登録妊婦 (除外基準該当者を除く 5,118 名) から、ランダムサンプリングした 1,633 名を対象に母体血中の PAHs 代謝関連遺伝子多型を解析し、妊娠後期の受動喫煙情報をあわせて検討した。その結果、非喫煙妊婦の児と比較して、受動喫煙妊婦の児は出生時体格の減少を示し、特に男児で減少が大きかった。また今回検討した 7 つの PAHs 代謝に関わる遺伝子多型のうち、出生時体格に有意差を示したのは *CYP1A2*、*CYP1B1* および DNA 修復遺伝子の *XRCC1* 遺伝子多型であった。本研究を通じて、妊婦の受動喫煙の遺伝-環境交互作用による性差を含めた胎児発育への影響が示された。

審査において、副査の大滝教授から低出生体重と Small-for-gestational-age の厚生労働省の年次推移データに関して未熟児の影響も含む結果かという質問があり、申請者はこのデータでは未熟児や早産児を含むと述べた。次に、本研究対象者には早産を含むのかという質問に対し、申請者は早産を含む結果であること、早産の影響を除くために重回帰分析を用いて在胎週数で調整したことを回答した。

水上教授から現在では男性喫煙率が低下しているにもかかわらず本研究を行う意義について質問された。この質問に対し、経済協力開発機構 (OECD) 加盟国の男性喫煙率のデータを引用して、2011 年のわが国の男性喫煙率は OECD 加盟国で上から 6 番目であり、32.4%と発展途上国並みに高い。そして、この喫煙率は下位 4 か国の欧米の先進国と比較して 2 倍以上に高い。加えて、わが国の受動喫煙率のデータを提示して、妊婦の半数以上の 53.9%が受動喫煙を受けており、能動喫煙だけでなく、まだ今も受動喫煙の影響を考えなければならないと申請者は回答した。さらに、本研究対象者の一般化についてどのように考えるかという質問をされた。この質問に対し、出生時体格の減少が研究結果から適切に導かれており、本研究に用いた対象者から得られた結果を日本人妊婦に当てはめることが可能であると考えられると申請者は述べた。最後に、今回着目している受動喫煙環境は変えることができる要因なのか、また本当に政策でできることなのかと質問された。喫煙は生活習慣の一つであり、行動変容によって禁煙にもっていくことができる要因であることを申請者は説明した。また公衆衛生政策によって、喫煙率が減少している諸外国の先行研究報告があることも述べた。

玉腰教授から本研究のサンプルサイズの計算について質問があった。妊婦の受動喫煙と 1 遺伝子多型との交互作用を検討するために必要なサンプルサイズ (1,571 名) を検討して最終解析対象者数を決定したと説明した。また、妊婦の受動喫煙と 2 つ以上の遺伝子多型との組合せとの出生時体格も検討したが有意な結果が得られなかったことについて、サンプルサイズが 1 遺伝子多型を前提としていたことが本研究の限界になってしまった可能性があるかと回答した。次に、妊婦の受動喫煙が出生時体格に及ぼす影響に性差がみられたメカニズムで考えられることは何かという質問をされた。この質問に対し、先行研究で胎児期のスピードには性差があり、男児は女児よりも早く成長するという報告があることを説明した。その上で、妊婦の喫煙や受動喫煙によって、男児の発育スピードが落ち、女児と比較して男児で出生時体格に大きな影響が認められたと考えられると申請者は回答した。

最後に、主査の有賀教授から先行研究で妊婦の受動喫煙率が 53.9%であった報告について、この受動喫煙の定義とは何かと質問された。この質問に対し、引用文献の調査は大阪府内 1 産科病院で行われ、本人と配偶者の喫煙状況を聞いた質問紙調査であった。配偶者からの喫煙曝露ありのものが受動喫煙と定義されていたと申請者は回答した。次に、*CYP1A2* と *CYP1B1* 遺伝子多型以外の組合せに関して出生時体格への影響について質問された。この質問に対し、申請者は他の組合せも全て検討したが、この組合せ以外で有意な差が認められなかったことを説明した。さらに、遺伝子多型に関してはホモ接合型とヘテロ接合型があり、ヘテロ接合型は代謝能などで中間的な性質を示すことから、ホモ接合型同士のみと比較の結果について質問された。申請者はホモ接合型同士のみも検討したが、本研究と結果は変わらなかったことを述べた。このように申請者は各質問に対し、先行研究と本研究のデータを引用して、適切に回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院博士課程における研鑽、修得単位等も併せて申請者が博士(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。