HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	母体因子が児の性分化に与える影響［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	森岡, 圭太
Description	配架番号：2236
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12132号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61941
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Keita_Morioka_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　森岡　圭太

審査担当者
主査　教授　篠原　信雄
副査　教授　水上　尚典
副査　教授　櫻木　範明
副査　教授　玉腰　暁子

学 位 論 文 題 名
母体因子が児の性分化に与える影響
(Effect of maternal factors on sex differentiation in newborn infants)

胎児の器官形成および発育・発達には遺伝要因と環境要因が関与しており、環境要因には、母体因子と環境化学物質、放射線曝露、感染症などが含まれる。本研究では健康新生児 1046 名（男児 561 名、女児 485 名）を対象として、胎児期性分化指標として日齢 6 以内に肛門性器間距離（AGD)、伸展陰茎長（PL)、精巣容積（TV)、ならびに第 2 指/第 4 指比(2D/4D) に計測した。AGD は男児で女児よりも有意に長く、男児女児ともに身長および体重と有意に相関していた。PL は AGD と有意に相関し、身長および体重で補正した AGD とも相関していた。2D/4D は性差がみられず AGD および PL とも相関はなかった。ついで、これら計測値と母体因子との関連について解析した。母体因子として年齢、体格指数、教育程度、年収、妊娠初期喫煙、妊娠中期喫煙、妊娠初期重労働、ならびに妊娠中期重労働を用いた。結果、女児の身長で補正した AGD が下四分位に入らないことと関連する独立した因子として教育年数が 13 年以上であることが抽出された。PL が上四分位に入ることと関連する独立した因子として妊娠 10-16 週における母体喫煙が抽出され、妊娠 10-16 週の母体喫煙が胎児期のアンドロゲン曝露に影響を与える可能性が示唆された。

審査にあたり、副査の櫻木教授より①本研究で明らかになった知見、先行研究の結果と異なる点、②尿道下裂や停留精巣は男性化の過程での分化異常という捉え方でよいのか、③本研究では臍帯血による hCG の測定は行われているか、質問があった。それに対して、申請者は、①妊娠初期の喫煙が男児に対してアンドロゲン曝露に影響している可能性をはじめて報告した、先行研究では喫煙は性分化異常の頻度を増加させ、造精能力を障害することが報告されている、②妊娠第一 3 半期における胎盤からの hCG は胎児精巣におけるテストステロン分泌に影響している、③本研究では現時点で臍帯血による hCG の測定は行われていないと回答した。副査の玉腰教授より①最終的に AGD と PL についてのみ母体因子との解析が行われているのはなぜか、研究結果を踏まえた上で学位論文の中の背景・目的の構成を検討すべきではないか、②身体計測による日齢の差はあるのか、質問があった。申請者は、①2D/4D は男児女児で差が認められなかったことより、また男女の 2D/4D と関連する母体因子は抽出されなかったことより、新生児における 2D/4D は性文化指標となりにくいと考えた。AGD は男児で長く、女児で短いので、AGD 長短は男性化の指標、あるいは女性化の指標として利用できると考えた。また、PL は男性化指標として利用できると考えた。そのため、最終的に AGD と PL での解析を進めたと回答した、②先行研究では伸展陰茎長に関して生後 12 時間以内に浮腫の影響があ

ることが報告されており、日齢 1 以降から日齢 6 以内の計測であれば差はほとんどないと考えられることを回答した。副査の水上教授より、①喫煙のアンドロゲンに関わる作用についてどのような機序が予想されるか、②今回の検討で新生児期に 2D/4D の差が認められなかったがどの時期で差が明らかになってくるのか③女児で AGD が伸張することは男性傾向があることを報告している先行研究はあるのか、質問があった。申請者は、①ニコチン代謝産物が直接アンドロゲン作用に働いている、アンドロゲン作用起点の一部に関わっている、エストロゲン代謝に関わり相対的にアンドロゲン作用に影響していることの 3 つの機序を考えていること、②本研究の対象について今後追跡して調査することで 2D/4D の性差がいつの時点で明らかになるかを検証できる可能性があること、③先行研究では女児の AGD と性向行動に関する報告はないこと、成人女性で AGD が伸張していることと多嚢胞性卵巣症候群との関連が報告されているので胎児期のアンドロゲン曝露が女児の生殖能力に今後どのように影響していくかは更なる追跡を要することを回答した。主査の篠原教授より①今回の研究結果の意義は何か②環境化学物質の関連を解析する上で喫煙曝露との影響をどのように考えるか、③2D/4D で性差がでなかったのは対象者数による影響はないか、質問があった。申請者は、①今回の研究結果を踏まえて環境要因と身体的性分化との関連に関して更に解析していく意義があること、②喫煙と環境化学物質曝露が単独で影響するのか相互関連があるのかについても解析を進めること、③性差がでなかった原因に対象人数の影響している可能性があるのでより大規模な集団での検討がのぞまれることを回答した。

この論文は、多数例の母体と新生児ペアを対象として、新生児身体計測値と母体背景因子との関連を解析し、母体の教育歴と妊娠初期の喫煙が児の性分化に影響をあたえる可能性があることを初めて示した報告である。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。