



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠初期の血清葉酸濃度と先天異常リスクに関する研究：前向き出生コホート：環境と子どもの健康に関する北海道スタディによる検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊藤, 久美子
Description	配架番号：2430
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13374号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72395
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kumiko_Ito_review.pdf, 審査の要旨



(様式 16)

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 伊藤 久美子

審査担当者	主査	教授	西浦 博
	副査	教授	渡利 英道
	副査	教授	大滝 純司
	副査	教授	荒戸 照世

学 位 論 文 題 名

妊娠初期の血清葉酸濃度と先天異常リスクに関する研究－前向き出生コホート：環境と子どもの健康に関する北海道スタディによる検討－

(MATERNAL SERUM FOLATE CONCENTRATIONS IN THE FIRST TRIMESTER AND THE RISK OF BIRTH DEFECTS:
THE HOKKAIDO STUDY OF ENVIRONMENT AND CHILDREN' S HEALTH)

我が国の人口動態によると、乳児死亡率は 2.0（出生 1,000 対）とされ、それは世界的にも有数の低率国を誇っている。しかし、その中で、乳児死亡死因の第 1 位は先天奇形および染色体異常で 34.4%を占めており、これらを予防する要因の特定が期待される。これまでの研究により、先天奇形の 3 割以上に環境因子が関与していることが示唆されてきた。環境要因と先天異常発生との関連解明は公衆衛生上の重要課題であり、環境疫学研究を通じた先天奇形のリスク要因の特定が望まれる。

その中でも葉酸の血清中濃度および葉酸の摂取量と神経堤細胞由来の閉鎖不全との間の関連が過去の研究で示唆されてきた。器官発生に神経堤細胞が関与する非症候性口唇裂、口蓋裂、先天性心疾患(CHDs)も葉酸摂取との関連が多く研究されている。他方、わが国における葉酸摂取量は年々低下する傾向にあり、2002 年の厚生労働省による注意喚起にも関わらず歯止めがかからない状況にある。わが国における二分脊椎の発生状況は増加傾向にある。そのような中でも、先行研究は海外エビデンスがほとんどであり、また、ケースコントロール研究が中心を占めてきた。先行研究の多くはケースコントロール研究であるため、対象者の選択バイアスおよび葉酸摂取や妊娠初期の生活要因情報の思い出しバイアスが結果に影響する可能性が否めない。また、葉酸サプリメント摂取状況は、摂取時期や摂取量が研究間で異なるし、葉酸サプリメント摂取状況では体内葉酸量の客観的評価はできない。出産後に葉酸濃度測定を行い関連性を評価している研究もあるが、器官形成期の葉酸レベルと先天異常との関連評価はできない。そこで本研究では、前向き出生コホート研究により、妊娠初期の母親の血清葉酸濃度と出生児の先天異常リスクとの関連を

明らかにすることを目的として北海道におけるコホート調査を実施した。神経管閉鎖不全 (NTDs) は、血清葉酸濃度が上昇すると調整 ORs に上昇傾向がみられた。

学位論文内容の口頭発表後、副査の渡利教授より、葉酸代謝以外の要因について質問があった。これに対して申請者は、メチル化に必要なのが葉酸であることから注目されているものが葉酸であり、実際には喫煙や飲酒も葉酸代謝に大きく影響しているものと回答した。また、同教授から、たまたま地域性などがあって葉酸が高い集団がサンプリングされたのではないかという質問があった。申請者は、サンプル数が少なかったことが否めないことを回答し、また、ビタミン A の過多などによるネガティブリスクの報告があることも言及があった。加えて、サプリメント摂取の問題があることも言及した。

副査の荒戸教授からは、研究立案の段階でサンプル集団内の葉酸レベルが低いことは事前に予期できたのではないかという質問があった。これに対して、申請者は北海道の血清葉酸を測定するという目的で実施するにはサンプル数に限界があったことの説明があり、また、北海道では必ずしも 2002 年以降に葉酸摂取の習慣が頻繁になったわけではないことを回答した。同様に期間形成期を過ぎた状態についても事前の対応ができなかったのかと質問があったが、これは研究の限界であるという回答があった。

続いて副査の大滝教授より、どうして葉酸の摂取量が最近に下がっているのか質問があった。申請者は減っているのは朝食の喫食率の増加や欧米化、食事回数の低下などが関連していると考えていることについて説明があった。また、ベースラインで喫煙者が 4 割、葉酸摂取者が 2 割いたことの影響について質問があり、申請者は、全国に比べてそれらの割合は低い旨について説明があった。

主査の西浦教授からは葉酸の内服と先天異常発生との関連について質問があった。申請者はサンプル数の少ない中で血清葉酸濃度のみを見ることに注力した旨の回答があった。また、オッズ比を利用した理由について質問があり、主査から **Rare disease assumption** がうまく適用されるケースであることの説明を受けた。

発生学と疫学の両方の詳細内容に関する質問が多い中、申請者はその主旨を的確に理解し、専門領域の文献的見解を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、今後の研究への展開について自らの考えを示すことができた。

この論文は、血中葉酸濃度が神経管閉鎖不全症を含む先天的異常症のリスクに与える影響の詳細な構造、特に、血中葉酸濃度の四分位とアウトカムの間リスク比の増加傾向を十分に認めたことが評価され、それら結果を適切に解釈したものと考えられた。今後の更なる研究の基礎となることによって、こどもの先天的異常症に関して何等かの予防可能性を示唆する重要な研究として位置付けられ、それは未来の予防策の構築に貢献することが期待される。

審査委員一同は、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）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。