

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医学) 氏名 イーラ タマ アヨ

主査 教授 水上 尚典  
審査担当者 副査 教授 寶金 清博  
副査 教授 玉城 英彦  
副査 教授 有賀 正  
副査 教授 寺沢 浩一

## 学位論文題名

### Maternal smoking and polymorphisms in the folate-metabolizing enzyme gene 5,10-MTHFR affect infant's birth weight

(出生時体重に影響を及ぼす母の喫煙と葉酸代謝酵素遺伝子多型との関連)

出生体重は分娩時の健康の指標としてだけでなく、その後の発育や疾病合併等に大きな影響を及ぼすことが知られており、重要な指標である。申請者は母の喫煙と葉酸代謝酵素遺伝子多型が出生体重に及ぼす影響について、北海道スタディ（妊娠初期妊婦集団を出発母集団とするコホート研究）に参加した 4121 名の妊婦を用いて検討した。申請者は約 45 分間、内容（研究の背景、方法、成績等）について発表した。主な成績は以下のとおりである。妊娠前喫煙率は 27.4%、妊娠後のそれは 11.5%、約 7 割の妊婦は血中葉酸値は至適レベルにあり、3 割の妊婦では低値であった。喫煙、低血中葉酸値はいずれも出生体重減少と関連があった。5,10-MTHFR 677T allele 所有は血中葉酸値低下と関連があり、677TT homozygous 保有群で血中葉酸は最も低値だった。一方、5,10-MTHFR 1298C allele 所有は血中葉酸値上昇と関連があった。5,10-MTHFR 677CT は出生体重を平均で 36.4g 増加に関連があり、その影響は男児で顕著であった。5,10-MTHFR 1298AA は喫煙者において出生体重減少 107g 減少と関連があり、その影響は男児でより顕著であった。

有賀教授より 5,10-MTHFR 677CT は何故、喫煙者に対してのみ児の出生体重に関して予防的なのか、寺沢教授より葉酸濃度測定法選択基準について、玉城教授からは葉酸に関する研究の意義について、また寶金教授からは非妊娠時の喫煙についても考慮したか等の質問があった。申請者は 5,10-MTHFR 677CT の予防効果は葉酸濃度と強く関連があるためではないか、今回用いた測定法は大量検体処理が可能であり、疫学調査での有効性が証明されている、葉酸に関する研究は葉酸強化などの政策決定に重要な役割を果たすなど、そのその重要性が増している、遺伝子解析やデータ解析や論文執筆を行なった、妊娠前喫煙者に関しては別個に解析した等、既報のデータや今回のデータを引用し、明快に解答した。

本邦では児の出生体重減少が起こっており、将来のいわゆる成人病増加が懸念されている。したがって、本邦では児の出生体重増加を促すことが喫煙の課題と考えられており、本研究成果は今後の葉酸に関する研究に資するばかりでなく保健政策決定にも貢献することが期待される。審査員一同はこれらを高く評価し、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。