2018年12月21日

博士学位審査　論文審査報告書（課程内）

大学名　早稲田大学
研究科名　大学院人間科学研究科
申請者氏名　芹澤　加奈
学位の種類　博士（人間科学）
論文題目（和文）　妊婦の血中脂質と低出生体重児の発現との関連
論文題目（英文）　Association between blood lipid levels in pregnant women and delivery of low birth weight infants

公開審査会
実施年月日・時間　2018年11月13日・13:00-14:00
実施場所　早稲田大学　所沢キャンパス　100号館　第一会議室

論文審査委員

	所属・職位	氏名	学位（分野）	学位取得大学	専門分野
主査	早稲田大学・教授	扇原　淳	博士（医学）	順天堂大学	社会医学
副査	早稲田大学・教授	小野　充一	医学博士	東京医科大学	医療ﾘｽｸｺﾐｭﾆｹｰｼｮﾝ学
副査	早稲田大学・教授	掛山　正心	博士（人間科学）	早稲田大学	環境医科学
副査	東邦大学・准教授	坂本　なほ子	博士（保健学）	東京大学	疫学

論文審査委員会は，芹澤加奈氏による博士学位論文「妊婦の血中脂質と低出生体重児の発現との関連」について公開審査会を開催し，以下の結論を得たので報告する．

公開審査会では，まず申請者から博士学位論文について30分間の発表があった．

1　公開審査会における質疑応答の概要
申請者の発表に引き続き，以下の質疑応答があった．

1.1　（質問）母子保健施策として，現状実施されている健診事業の中で，提案された内容は行われていないのか．今後，妊婦健診の中で使用できる指標が考えられるか．
（回答）現在の妊婦健診では，妊娠前のBMIと妊娠中の体重増加量を用いた保健指導が行われている．例えば，妊娠前のBMIが18.5未満の痩せであれば妊娠中に妊娠前から9～12 kg増えることを推奨している．現在の妊婦健診では，血中脂質は測定されていない．本研究から，母体のコレステロール値が，低出生体重児の出生や妊婦の健康

管理に対して有効な指標となると考えられる．

1.2　（質問）研究1の中で，低出生体重児の発現要因をまとめている図で，生物医学的要因と社会経済文化的要因に分けているが，明確に分けられず，相互に関連している要因があるのではないか．

（回答）すっきり分けられない要因もあると考えられる．同じ発現要因でも時期によって，その機序が異なる．年齢を例にすると，低年齢では，喫煙などと関連し，高年齢の場合は，学歴や労働条件などが関連していると考えられる．

1.3　（質問）妊婦健診受診と妊娠中の疾患との間には関連があると考えられるが，どう捉えているか．

（回答）妊娠中の疾患は，妊婦健診によって早期発見でき，定期受診によって管理することができる．ご指摘の論文中のマトリクスの発現要因の分類だけでは，そのことが理解しにくいため，それぞれの要因との関連を示す図を加えたい．

1.4　（質問）small for gestational age（以下SGAと表記）児の出生と母体の血中LDLコレステロール値との関連を検討している中で，低栄養というキーワードが出てくるが，これは母体の低栄養を表しているのか，それとも胎児の低栄養を表しているのか．

（回答）研究3では，母体血を使用し母体の低LDLコレステロール値とSGA児の出生との関連を検討した．少なくとも，母体の低LDLコレステロール値は，母体の低栄養を表していると考えられる．先行研究では，SGA児出生の一要因として，臍帯真結節や臍帯への付着物によって，血流が悪化することで，母体から胎児に栄養成分が移送されないことが指摘されている．LDLコレステロール以外の血液成分が，SGA児出生に最も影響するのかについては，今回の研究デザインでは検討できない．しかしながら，母体のLDLコレステロールが母体の栄養状態のモニタリング指標や低出生体重児の出生対策に用いることができる可能性が指摘できたことは，本研究の価値であると言える．妊婦と胎児間のコレステロールの作用機序については，未だ不明な点も多い．今後さらなる検討が必要である．

1.5　（質問）DOHaD（Developmental Origin of Health and Disease，以下DOHaDと表記）説から考えて，妊婦が次世代の健康に配慮して生活するという点については理解できるが，臨床医療の経験から，妊婦が自身の子が成人した時の疾病についてまで考えながら妊婦生活を送るのは難しいという印象を受けるがその点についてどのように考えるか．

（回答）妊婦にとって，胎児が出生し，成人した後の健康状態について想像しながら妊婦生活を送ることは容易ではない．子が，成人期に生活習慣病に罹患した場合でも，低出生体重児での出生要因以外の要因も影響することは十分に考えられる．しかしながら，妊婦が自身の健康に対して気を配る際の動機の一つとして，子の成長後，具体的には成人後の健康を視野に入れた保健指導は，妊婦自身の健康管理に対しても有効的ではないかと考えられるが，これについてもさらなる研究が求められる．

2　公開審査会で出された修正要求の概要

2.1　博士学位論文に対して、以下の修正要求が出された。

2.1.1　研究1の文献レビューの中で示されている発現要因マトリクスについて，各要因

同士の相互関連が分かるように示したほうが良い．

2.1.2 体系的文献レビューについて，検索語を加えて，再検討する．

2.1.3 研究結果で明らかとなったことと総合考察での提言内容を対応させる．低LDLコレステロール値と低出生体重児の出生と関連するとすれば，それをどのように施策に反映するのかについて，総合考察の中で言及する．

2.1.4 母体や胎児におけるLDLコレステロールの動態や機能について加筆する．

2.2 修正要求の各項目について，本論文最終版では以下の通りの修正が施され，修正要求を満たしていると判断された．

2.2.1 研究1の発現要因マトリクスについて，要因の相互関係を示す工夫がなされ，適切に修正された．

2.2.2 研究1の体系的文献レビューの検索語で，「pregnancy」を追加した上で，最終的に42編についてレビューを実施し，その結果が第1章に加筆された．

2.2.3 研究結果で明らかになったことと，総合考察の中での提言内容が対応するように修正された．

2.2.4 修正要求2.1.4については，第4章に加筆された．

3 本論文の評価

3.1 本論文の研究目的の明確性・妥当性：本研究では，低出生体重児の発現要因を検討するために，政府統計情報を用いた地域相関研究およびコホートデータによる症例対照研究によって，異なる 2 つのレベルから低出生体重児の発現要因について検討した．低出生体重児の出生対策を含む母子保健，公衆衛生への貢献を目指した本論文のテーマは，科学的にも社会的にも重要であり，研究目的として明確かつ妥当であると判断した．

3.2 方法論（研究計画・分析方法等）の明確性・妥当性：地域相関研究では，低出生体重児出生について，時間的な推移からみた地理的空間的分布の特徴とその要因について，特に周産期医療政策から検討している．また，コホートデータによる症例対照研究では，妊娠高血圧症や妊娠糖尿病といった低出生体重児の出生に影響するとされる疾患を除外した分析を行っている．また，妊娠中の体重増加量や BMI といった要因についても調整して統計解析を行っており，本研究の方法論は明確かつ妥当であると判断できる．

3.3 本論文の成果の明確性・妥当性：本論文では，低出生体重児の発現要因について，特に，妊娠中期における母体の LDL コレステロールと SGA 児の出生との関連を明らかにし，新たに血中脂質を指標とした母子保健，公衆衛生対策に言及している．得られた知見は，先行研究や公衆衛生対策の考え方と矛盾せず，また実効性の点からも概ね妥当であると判断できる．

3.4 本論文の独創性・新規性：本論文は，以下の点において独創的である．

3.4.1 これまで，低出生体重児の発現要因として，母体の体重増加量や栄養摂取が指摘されてきた．本研究では，日本国内の妊婦を対象として，母体血に着目し，現在

行われている妊婦健診時の余剰検体を活用して，血中脂質と低出生体重児との関連，特に低 LDL コレステロール値が低出生体重児の発現要因となる可能性を明らかにした点で，独創性・新規性を有している．

3.5　本論文の学術的意義・社会的意義：本論文は以下の点において学術的・社会的意義がある．

3.5.1 現在日本では，全出生児に対する低出生体重児の割合は増加傾向にある．低出生体重での出生は，出生直後の問題だけでなく成人期における生活習慣病等の非感染性疾患のリスク要因となると考えられている．少子高齢化の中で，母子保健に対する社会的要求は高まっており，国や自治体では，低出生体重での出生に対して施策を展開している．こうした社会的背景の中にあって，本論文では，低出生体重児，とりわけ SGA 児出生と母体の血中脂質との関連を明らかにした点で，その学術的意義は高い．

3.5.2 血中脂質を指標とした妊婦に対する保健指導や健康管理など，今後の母子保健，公衆衛生対策を検討していく上で，新たな知見を提供するものであり，社会的意義の高い研究と言える．

3.6　本論文の人間科学に対する貢献：本論文は，以下の点において，人間科学に対する貢献がある．

3.6.1 本論文では，母体の低 LDL コレステロール値と低出生体重児の出生との関連を明らかにした．現在，妊婦健診で，血中脂質は測定されていないが，健診時に行われている血液検査の余剰検体でも十分測定可能である．この測定結果の妊婦への保健指導，健康管理への利活用の可能性は高い．本論文は，出生前の母体内環境を意識した健康的なライフスタイル形成につながる知見であり，心身の健康の保持増進などを通して生活の質の向上に貢献することを目指す人間科学に大いに貢献するものである．

4　本論文の内容（一部を含む）が掲載された主な学術論文・業績は、以下のとおりである．

1. 芹澤加奈, 扇原 淳. 低出生体重児出生率の地域差に関する検討. 厚生の指標，62(7), pp.19-24. 2015
2. Serizawa, K. Ogawa, K. Arata, N. Ogihara, A. Horikawa, R. Sakamoto, N. Association between low maternal low-density lipoprotein cholesterol levels in the second trimester and delivery of small for gestational age infants at term: A case-control study of the National Center for Child Health and Development Birth cohort. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 30(12), pp. 1383-7. 2017

5　結論

以上に鑑みて，申請者は，博士（人間科学）の学位を授与するに十分値するものと認める．

以　上