


①・乙	氏名	皆本 敏子	
学位論文名	Pregnancy by Assisted Reproductive Technology is Associated with Shorter Telomere Length in Neonates		
学位論文審査委員	主査	竹谷 健	
	副査	竹下 治男	
	副査	尾林 栄治	

## 論文審査の結果の要旨

胎児期や生後早期の環境要因が将来の健康や発病リスクに影響を与える仮説である DoHaD (Developmental Origins of Health and Disease) に関して、周産期の状況が遺伝情報を変化させて疾患につながる事が明らかとなっている。そのため、遺伝子に影響を及ぼす周産期の環境に対して早期に介入することで疾患の発症を予防することが期待されている。その中で、生活習慣病などのバイオマーカーである、特徴的な繰り返し配列をもつテロメア長に関して、新生児期にすでに個体差があり、多くの新生児あるいは妊婦の環境要因が関与することが報告されているが、テロメア長に関連する包括的な要因を検討した報告はほとんどない。今回の研究では、テロメア長に影響を与える原因を明らかにするために、島根大学医学部附属病院で出産した単胎妊娠 578 組を対象とした後方視的コホート研究を行った。環境因子は妊婦因子(母体年齢、生殖補助医療、肥満、妊娠糖尿病、母体ストレス、喫煙、アルコール消費)および新生児因子(早産、出生体重、性別、および胎盤重量)をそれぞれ診療録から抽出した。テロメア長は新生児の臍帯血リンパ球から抽出した DNA を用いて定量的 PCR 法で測定し、テロメア(T)とリファレンス遺伝子(S)とのサイクル数の比である TS 比として算出した。妊婦の背景として、平均年齢は 31.6±5 歳、生殖補助医療 58 人、肥満 73 人、妊娠糖尿病 42 人、高ストレス群 181 人、妊娠中の喫煙と飲酒がそれぞれ、35 人、38 人であった。新生児の背景として、男児 298 人、平均在胎週数は 38.6 週、出生時体重 2,962±373.7g、早産児 38 人、低出生体重児 41 人、500g以下の胎盤 187 人であった。新生児の TS 比の中央値は 1.0(四分位範囲、0.7-1.5)であった。妊婦と新生児の因子および TS 比の関連を調べた結果、生殖補助医療を行なった場合テロメア長が有意に短縮していた。このデータは生殖補助医療で発生する酸化ストレスが受精卵のテロメア長を短縮する報告を補完していると考えられる。生殖補助医療による妊娠は世界中で増加していることから、テロメア長の短縮が発症に寄与する生活習慣病を予防するためにも、母体の酸化ストレスとの関連や児の予後調査を進めていく予定である。

## 最終試験または学力の確認の結果の要旨

申請者は DoHaD 仮説の一因となっている新生児のテロメア長と環境要因に関して、生殖補助医療がテロメア長の短縮に関連することを明らかにしたことは成人期の生活習慣病予防の新たな足掛かりとなる画期的な成果である。また、周辺領域の知識も豊富であるため学位授与に値すると判断した。(主査:竹谷 健)

申請者は、本院にて単胎妊娠された資料を用いて新生児のテロメア長と妊婦因子、新生児因子および TS 比の関連などを調べた結果、生殖補助医療によってテロメア長が有意に短縮している現象を発見した。研究の手法、結果の解釈、周辺領域の知識も豊富であり、本学の学位授与に値する。(副査:竹下 治男)

申請者は、新生児のテロメア長について調べ、生殖補助医療により生まれた新生児のテロメア長が短くなっていることを見出した。このことは今後の生殖補助医療に対する重要な知見となる。研究に用いた手法のみならず、背景の知識を用いた議論もできることから、博士の学位授与に値すると判断した。(副査:尾林 栄治)