

氏名	村井 詩子			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第 9544号			
学位授与年月	令和2年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Association between seaweed intake and risk of cardiovascular diseases (海藻摂取と循環器疾患発症リスクとの関連)			
主査	筑波大学教授	医学博士	小池 朗	
副査	筑波大学教授	医学博士	田宮 菜奈子	
副査	筑波大学教授	医学博士	山海 知子	
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	笹原 信一朗	

## 論文の内容の要旨

村井詩子氏の博士学位論文は、海藻の摂取頻度と循環器疾患発症リスクの関連を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第一章では、著者は本論文の研究背景として、関連する先行研究の結果をまとめており、海藻摂取と悪性疾患、糖尿病、高血圧、脂質異常症などとの関連に関する先行研究の結果も示している。しかしながら、海藻の摂取量と循環器疾患発症リスクの関連について検討した研究はないと述べている。

第二章では、本論文の研究目的が、日本人における大規模コホート研究を用い、海藻の摂取頻度と循環器疾患発症リスクとの関連を明らかにすることであると述べている。

第三章では、本論文の研究の対象と方法を述べている。著者は、国内の9地域の住民を対象とする多目的コホート研究に参加した40～69歳の男女を対象とし、ベースライン調査（コホートⅠ：1990年、コホートⅡ：1993～1994年）の自記式質問調査票に回答した者のうち、追跡拒否または追跡困難だった者、循環器疾患およびがんの既往者を除いた86,113例（男性40,707例、女性45,406例）を対象としている。脳卒中および虚血性心疾患の発症に関して、コホートⅠは2009年まで、コホートⅡは2012年まで追跡している。海藻の摂取頻度は、食物摂取頻度調査の海藻類（のり、わかめ、昆布など）の摂取頻度をもとに、「ほとんど食べない」、「週1～2回」、「週3～4回」、「ほとんど毎日食べる」の4群に分類している。また、脳卒中の疫学診断基準は「National Survey of Stroke」の基準を、虚血性心疾患の診断基準は「Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (MONICA) project」の基準に基づいている。著者は、海藻の摂取頻度の各群に対する循環器疾患（脳卒中、虚血性心疾患）発症の多変量調整ハザード比、及び95%信頼区間を、「ほとんど食べない」群を基準として、Cox比例ハザードモデルを用いて男女別に算出しており、その際、地域で層別化し、年齢、body mass index、高

血圧および糖尿病の既往、高コレステロール薬の服薬、余暇の身体活動、喫煙、飲酒などの因子で調整している。

第四章では、本研究の結果を述べている。1,493,232人年の追跡期間中、各疾患の発症者数は、脳卒中が4,777例（脳梗塞2,863例、脳出血1,361例、クモ膜下出血531例）、虚血性心疾患（急性心筋梗塞と急性死）が1,204例であることを示している。また男性では、海藻を「ほとんど食べない」群に対し、「ほとんど毎日食べる」群では、虚血性心疾患発症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）が0.76（0.58, 0.99; P for trend = 0.04）と、有意に低値であることを明らかにしている。総循環器疾患発症に関しては、ハザード比が0.88（0.78, 1.00; P for trend = 0.08）と、有意ではないもののリスクの低下傾向を示している。同様に、女性では、虚血性心疾患発症の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は0.56（0.36, 0.85; P for trend = 0.006）と有意に低いことを明らかにし、また総循環器疾患発症リスクは0.89（0.76, 1.05; P for trend = 0.10）であることを示している。一方、男女とも、海藻摂取と脳卒中との関連がないことを示している。

第五章では、著者は海藻の摂取頻度の増加が虚血性心疾患発症リスクの低下をもたらすメカニズムに関して、考察している。マウスにおいて、海藻に含まれるフコイダンが、リポ蛋白質リパーゼを活性化することにより中性脂肪、LDLコレステロールを低下させることを示した先行研究や、自然発症高血圧ラットにおいて、ワカメから抽出したペプチドがアンジオテンシンI変換酵素の活性を阻害し、血圧低下をもたらしたとする先行研究の結果を引用し、これらをもとに、海藻の脂質改善効果と血圧上昇抑制効果が、虚血性心疾患発症リスクの低下をもたらした主要なメカニズムであると推論している。更に本章で、本研究の結果と先行研究の結果との相違点に関する考察を行い、本研究の限界も述べている。

第六章では本研究の結論、すなわち日本人において海藻の摂取頻度が多いことが虚血性心疾患発症リスクの低下と有意に関連しており、海藻摂取は循環器疾患の発症予防に対して有効である可能性が示されたと述べている。

## 審査の結果の要旨

### （批評）

本論文は、日本人の中年男女において、海藻摂取が虚血性心疾患発症リスクを有意に低下させることを明らかにしており、海藻摂取と循環器疾患発症との関連を示した世界で初めての研究である。対象症例数は86,113例と極めて多数であり、先行研究との対比も詳細に行っている。欧米においては日本に比して海藻摂取量が極めて少ないことから、本研究は欧米の食生活改善を促すメッセージになることも期待され、臨床的価値の高い研究と判断される。

令和2年1月9日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。