

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 7-5 号	学位申請者	西本 大策	
審査委員	主査	堀内 正久	学位	博士 (医学)
	副査	大脇 哲洋	副査	西尾 善博
	副査	大石 充	副査	上村 修司
<p>主査および副査の5名は、令和6年1月5日、学位申請者 西本 大策 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p>				
<p>質問1) 研究対象者 92,629名から最終解析対象者 58,772名となった対象者の除外理由は何か。 (回答) 除外理由は欠損値であり、身長/体重/血圧や血液データの無い者が多かった。</p>				
<p>質問2) 都市部や地方など地域別に検討した場合、習慣と全死亡の関連の違いはあるのか。 (回答) 共同研究機関毎の検討は可能であり、同一研究機関の対象者でも居住地域によって都市部と地方に分けることは可能かもしれないが、学位申請者が扱うことができる解析データにその情報は共有されておらず、地域ごとの解析は行っていない。今後は、居住地の地理情報が追加されたデータによる検討が必要と考える。また、今回の解析対象地域は、地方が多く含まれると考える。その後、離島地域を含む鹿児島地区のみで同解析を行ったところ、脂肪摂取制限意識と全死亡リスクとの関連では男性【HR 1.11 95%CI 0.73-1.68】、女性【HR 1.57 95%CI 0.79-3.12】と、本研究結果と一致しなかった。今後、地域差なども検討する必要があると考える。</p>				
<p>質問3) 甘いもの、について、「和菓子」という表現は国際紙上で読者に理解されるのか。 (回答) 論文では Japanese cake という記載のみであり、一部読者にとって理解し辛かった可能性があるが、生命科学関連の国際学術誌でも使用されている表現であり、日本独自の特徴を持つ甘いもの、としては認識されたと思われる。</p>				
<p>質問4) 甘いもの、について、和菓子と洋菓子を分けた理由は何か。 (回答) 一般的に洋菓子は和菓子と比べ脂肪分を多く含んでいる可能性があるとして、分別に至った。</p>				
<p>質問5) PFQ では、砂糖摂取量の評価が出来ないとあるが、砂糖摂取量が分かる方法があるのか。 (回答) 砂糖摂取量の評価は難しく、甘味飲料水を何杯摂取するか、といった方法で砂糖摂取量を推定する先行研究がある。疫学研究への応用の段階ではあるが、尿測定や、血液データよりバイオマーカーを用いて推定する研究もあるが、信頼性のある確立した手法ははっきりしていない。</p>				
<p>質問6) サーターアングギー (ラード含) は和菓子か、洋菓子か。 (回答) 日本独自の特徴を持つ甘いもの、という観点からは和菓子が該当する可能性がある。その後、確認したところ、サーターアングギー (1個 32.3g) の栄養成分は100g換算で炭水化物 64.1g、脂質が 12.5g、たんぱく質が 6.6g、エネルギーが 352kcal であり、炭水化物が多いことに特徴がある。一般的な和菓子よりは脂肪分が高い。</p>				
<p>質問7) 食物制限意識と運動習慣に関連があるのか。 (回答) 今回は食物制限意識と全死亡リスクとの関連のみを検討しており、運動習慣との詳細な関連は観察していない。しかし、媒介因子候補としての運動習慣を確認した際、食物制限意識との有意な関連は認められなかった。</p>				
<p>質問8) DAG (Direct Acyclic Graphs) について説明してください。 (回答) DAG (Direct Acyclic Graphs) は有効性と非循環性を備えた因果グラフであり、意義は誤差を最小化することで、必要最小限の交絡因子の特定に役立つ。曝露因子とアウトカム因子、およびこれらをつなぐ因果経路に影響を及ぼす交絡経路と交絡因子を学位審査時に例示した。</p>				
<p>質問9) 対象者の死因の分布はどうであったか。 (回答) 本研究対象者の死因はがん死亡が 51.9%、心血管疾患死亡が 13.8%を占めていた。</p>				
<p>質問10) がん死亡や心血管死亡をアウトカムとした、死因別の解析を今後行っていく予定はあるのか。 (回答) 今後、追跡期間が長くなり、死亡人数が増えた際には、がん死亡や心血管死亡をアウトカムとした解析を検討している。現在のデータでがん死亡に限定した場合、標準体格の男性でエネルギー摂取制限意識はがん死亡リスクと負の関連をしており、女性では、脂肪摂取制限意識はがん死亡リスクと負の関連が認められている。</p>				
<p>質問11) 食物制限意識と全死亡リスクとの関連に性差を認めるが、死因が男女で顕著に異なるのか。 (回答) 本研究結果は男性でがん死亡 51.5%、心血管死亡 13.8%、女性で 52.6%、14.6%であった。がん死亡、心血管死亡ともに、有意な性差があることを確認した。</p>				
<p>質問12) 疫学研究において、解析に必要な対象者数を事前に推定することは可能か。 (回答) 事前に必要対象者数の推定は可能で、推定のための統計ソフトがあるが、多くの交絡要因の調整が必要となる観察的疫学研究の場合には、その数に応じた対象人数も必要である。</p>				
<p>質問13) 本研究母集団の5万人は対象者数として十分なのか。 (回答) 5万人は必要対象者数として十分であり、Stataで検出力 0.8 となることを再度確認した。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 14) 脂質の項目で LDL を省いた理由はなぜか。

(回答) メタボリックシンドローム診断基準を参照した先行研究で LDL コレステロールに関する記述が無かったため、使用していない。

質問 15) 研究結果をもとに、住民へ教育を行っていく場合、どのような内容で実施すればよいと思うか。

(回答) 保健指導等の食物摂取制限に関する教育が必要な場面で、食物摂取制限意識を喚起し、必要に応じて研究結果を参照しながら、行動変容につなげるべきと考える。

質問 16) メタボリックシンドロームの診断基準について、本研究で定義した高血圧と脂質異常症は血圧、脂質異常という表現を用いることが望ましく、注意したほうがいい。

(回答) ご指摘のとおり、高血圧ではなく高値血圧、脂質異常症ではなく脂質異常と表記すべきであった。なお、論文および学位審査において、定義内容は明示している。

質問 17) 表 1 では χ^2 検定を行い、年齢の項目で男性の 60 歳代の割合が高いことを黄色のマーカーで示していた。この男性の 3 群 (35-49 歳、50 歳代、60 歳代) について、3 群のばらつきを見ているだけであること、さらに女性の 50 歳代と 60 歳代の割合は高く、これらの個所も黄色のマーカーで表示すべきだったのではないか。

(回答) ご指摘の通り、発表スライドで女性の 50 歳代と 60 歳代についても黄色のマーカーで示すべきであった。

質問 18) BMI25 以上の女性で、エネルギー摂取制限意識ありは死亡 HR が上昇していたことは、エネルギー制限を推奨してはいけないとも解釈できる。この関連を因果の逆転と考察しているが、実は BMI25 以上の人はエネルギー摂取を抑えていない、ということではないか。

(回答) 再解析結果でも、BMI25 以上の人はエネルギー摂取を抑えていたため、因果の逆転の影響が考えられる。

質問 19) 後期高齢者は食事制限をしないほうが良いという議論もある。約 11 年フォローアップをしている本研究において、60 歳以上と 60 歳未満での違いはあるのか。

(回答) 年齢による層別解析は行っていない、その後 60 歳以上 (24,308 名) に限定し再解析した結果、エネルギーでは男性 [HR 0.97 95%CI 0.78-1.21]、女性 [HR 1.07 95%CI 0.77-1.49] (意識ありはエネルギー摂取を有意に控えている)、脂肪では男性 [HR 0.96 95%CI 0.77-1.19]、女性 [HR 0.85 95%CI 0.61-1.19]、甘いものでは男性 [HR 1.02 95%CI 0.83-1.27] (意識ありはエネルギー摂取を有意に控えている)、女性 [HR 0.96 95%CI 0.70-1.32] と、全体的に点推定値がやや null に近づく結果であった。ご指摘の通り、高齢者に対しては食事の摂取制限意識による死亡リスク減少効果は小さいと考えられる。

質問 20) J-MICC Study において、がんセンターの対象者は、がんセンターにおける検診受診者なのか、外来フォローアップの対象者なのか。

(回答) 愛知県がんセンターでは、愛知県がんセンター中央病院を受診される初診患者、千葉県がんセンターでは、印西市在住で市が実施する住民健診を受けられる方を対象者としている。なお、愛知県がんセンターの対象者の約半数はがん患者ではなく、がんのハイリスクの方のみが対象となっているわけではない。

質問 21) がんセンターの対象者における比率はどれくらいか。

(回答) 本研究では、がんセンター対象者は、健康診断のデータがないため、除外基準により含まれていない。

質問 22) エネルギー摂取制限意識と全死亡との正の関連が女性で観察されているが、なぜ女性だけなのか。

(回答) 生物学的観点では説明はできず、今後の追跡調査結果をもとに解明していく必要がある。

質問 23) 飽和脂肪酸など、脂肪の種類で脂肪摂取制限意識と全死亡リスクとの関連を観察しているか。

(回答) 本研究では特定の脂肪の種類を指定した質問内容ではなかったため、検討していない。脂肪摂取制限と全死亡との関連について、追加検証を行った。再解析では、FQ で推定した飽和脂肪酸の有意な媒介効果は観察されなかった。

質問 24) 研究対象者の摂取量 (エネルギー、脂肪) は日本人の平均摂取量と比べて過剰なのか。

(回答) 本研究で用いた FQ で推定される栄養素の妥当性や再現性は確認されているが、全体的に値が低く見積もられるため、本研究のエネルギーと脂肪摂取量の平均は日本人平均より低い値となっている。従って、日本人の平均摂取量との比較は難しい。

質問 25) 食物摂取のバランスと死亡リスクとの関係について解析は行っていないのか。

(回答) 食物摂取バランスやその意識に関する解析は行っていない。

質問 26) 女性特有のがん (乳がん、子宮頸がん) 死亡と食物摂取制限意識は関連しているとした議論はできるか。

(回答) 本研究における女性特有のがん (乳がん、子宮がん、卵巣がん) による死亡は 86 例と、検討するにはかなり少ない例数である。更なる追跡調査によって例数が増えた際の検討課題としたい。

質問 27) “なぜ” の群で 95% 信頼区間の幅が広いが、その理由や背景は何か。

(回答) BMI18.5 未満の対象者が少ないため (男性 2.7%、女性 8.46%)、95% 信頼区間の幅が広がっていると考えられる。

質問 28) 媒介分析について説明してください。

(回答) 媒介分析は「ある要因がある結果を引き起こすときに何らかの要因を媒介するかどうか」ということを明らかにする分析である。本研究では、脂肪摂取制限意識と全死亡リスクとの関連において、脂肪摂取量を媒介因子と設定し、脂肪摂取量を經由する因果関係の説明と、そうではないメカニズムによる経路とで評価した。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。