



Title	Exposure to Organophosphate Flame Retardants and its Associations with Allergies among School-aged Children [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	曾, 怡
Citation	北海道大学. 博士(保健科学) 甲第15826号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/91941
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yi_Zeng_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名： 曾 怡

審査委員	主査 教授	惠 淑萍
	副査 教授	蝦名 康彦
	副査 教授	池田 敦子

学位論文題名

Exposure to Organophosphate Flame Retardants and its Associations with Allergies among School-aged Children

(学童期におけるリン系難燃剤曝露とアレルギーとの関連)

当審査は2024年1月24日実施の公開発表にて行われた。(出席者25名)

有機リン系難燃剤や可塑剤(PFRs)への曝露は、喘息やアレルギーのリスクを高めることが報告されている。しかし、アレルギーの発症に関わる2型炎症(T2)バイオマーカーや酸化ストレスバイオマーカーとの関連については未開拓の分野で、今後の研究が待たれている状況にある。

本論文は、PFRs曝露とアレルギー症状、T2バイオマーカー、酸化ストレスバイオマーカーとの関連を明らかにすることを目的とした。2017年9月から2020年3月まで、「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」参加者のうち、札幌市とその近郊に在住する9-12歳の学童(427名)に対して調査をした。尿中の13PFRs代謝物をLCMSMSで測定し、アレルギー症状はISAAC質問票で評価した。T2バイオマーカーとして、末梢血中好酸球数、血清総IgE値、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)を測定した。酸化ストレスバイオマーカーとしては、4-ヒドロキシノネナール(HNE)、ヘキサノイルリジン(HEL)、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-OHdG)をスポット尿検体で測定した。重回帰分析、多重ロジスティック回帰分析、quantile-based g-computation(qg-computation)、bayesian kernel machine regression(BKMR)で解析した。

PFRs曝露濃度はTCIPPが最も高く中央値1.20 nmol/L、次いでTPHP1.10 nmol/Lだった。他国に比べて、日本人学童のPFRsの尿中濃度は比較的低かった。リスク因子分析によると、男児、高BMI、高年収、受動喫煙は、PFRs曝露のレベルと有意な正の関連をしていた。年齢が高いほどTPHPは低く、EHDPHPは高かった。多重ロジスティック回帰分析、qg-computation、BKMRで、個々のPFRとPFRs混合物と健康アウトカムとの関連を調べた。TDCIPPが1自然対数単位増加した時の喘鳴のオッズ比は1.36(1.07-1.72)だった。TDCIPP(1.19、1.02-1.38)TPHP(1.81、1.40-2.37)、TBOEP(1.40、1.13-1.74)は、FeNO(≥35ppb)のオッズ増加と有意に関連した。TPHP(1.44、1.15~1.83)は、高好酸球数(≥300/μL)と有意に関連していた。Qg-computationにおいて、すべてのPFRsが1四分位増加すると、高FeNO(≥35ppb)(1.48、1.18~1.86)と有意に関連した。BKMRモデルにおいて、PFRs混合物は高FeNO(≥35ppb)および好酸球数(≥300/μL)と正の相関を示した。これらの結果は、PFRへの曝露が喘息、アレルギー、T2炎症の確率を高めるこ

とを示唆しているのかもしれない。HNE、HEL、8-OHdG の中央値はそれぞれ 23.5 ($\mu\text{g/mL}$)、99.3 (nmol/L)、9.2 (ng/mL) であった。個々の PFR について、TDCIPP (β 、95%CI: 0.12、0.03 - 0.22)、TPHP (0.52、0.40 - 0.64)、TBOEP (0.29、0.16 - 0.41)、及び EHDPHP (0.16、0.003 - 0.32) が 1 自然対数単位増加すると、HNE が有意に高かった。TDCIPP (0.04、0.003 - 0.08)、TPHP (0.10、0.05 - 0.15)、TBOEP (0.07、0.02 - 0.12) が高いと、HEL が有意に高かった。TPHP (0.05、0.03 - 0.08) 及び TBOEP (0.05、0.03 - 0.08) が高いと、8-OHdG が有意に高かった。Qg-computation において、すべての PFRs が 1 四分位増加すると、HNE (0.55、0.36 - 0.73)、HEL (0.08、0.01 - 0.15)、および 8-OHdG (0.07、0.04 - 0.12) の有意な増加と関連していた。BKMR モデルにおいて PFRs 混合物は 3 つの酸化ストレスバイオマーカーと正の相関を示した。PFR 曝露と好酸球および FeNO レベルとの間に、酸化ストレスバイオマーカーの媒介効果は認められなかった。PFR 曝露は子どもの DNA 損傷および脂質過酸化の酸化ストレスと関連していた。本論文は、半数以上の学童が PFRs に曝露されて、日本における曝露濃度は諸外国より比較的低いことを明らかにした。PFR への曝露が喘息、アレルギー、T2 炎症、酸化ストレスのリスクを高める可能性を示唆している。

これを要するに、著者は PFR への曝露が喘息、アレルギー、T2 炎症、酸化ストレスのリスクを高める可能性を示唆している。環境化学物質曝露と子どもの健康の関連について新知見を得た。

よって著者は、北海道大学博士 (保健科学) の学位を授与される資格あるものと認める。