



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	有機フッ素化合物の胎児期曝露が乳幼児期のアレルギー症状に及ぼす影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡田, 恵美子
Description	配架番号 : 2078
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11206号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55752
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Emiko_Okada_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 岡田 恵美子

	主査	教授	有川 二郎
審査担当者	副査	教授	有賀 正
	副査	教授	荒戸 照世
	副査	教授	玉腰 暁子

学 位 論 文 題 名

有機フッ素化合物の胎児期曝露が乳幼児期のアレルギー症状に及ぼす影響
(Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on allergic diseases
in early childhood)

残留性有機汚染化学物質である有機フッ素化合物 (perfluoroalkyl acids: PFAAs) は、胎盤を通過し子宮内での曝露による児への免疫アレルギーへの影響が懸念されている。perfluorooctane sulfonate (PFOS) (C8), perfluorooctanoic acid (PFOA) (C8) は、国際規模の条約や政策により規制が行われ、近年疫学研究が行われてきた。一方で、PFOS, PFOA よりも炭素鎖の長い PFAAs については、規制の対策もなく、生物蓄積性の高さや半減期の長さが報告されているが、ヒトへの影響を検討した報告は極めて少ない。そこで、(1) 北海道の妊婦の PFAAs 曝露実態を把握するために、超高速クロマトグラフィータンデム質量分析装置を用いて血中 PFAAs 11 物質の定量法を確立し、150 名の濃度の経年変化を検討、(2) 前向きコホート研究において、2062 名の PFAAs の胎児期曝露が乳幼児期のアレルギー症状に及ぼす影響を検討した。その結果、2003 年～2011 年の間に、PFOS (C8), PFOA (C8) 濃度は経年的に減少した一方で、perfluorononanoic acid (PFNA) (C9), perfluorodecanoic acid (PFDA) (C10) 濃度は上昇した。また、母体血中 perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) (C13) 濃度が高いほど 2 歳児の湿疹発症オッズ比 (OR) が低下し、PFTrDA (C13), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) (C11) は女兒のみにおいて湿疹発症 OR が低下した。アジアの集団で特徴的な長鎖の PFAAs の胎児期曝露により出生後の児の免疫発達を抑制した結果として、湿疹発症リスクが低下した可能性が考えられ、女兒に特異的に影響を及ぼすことが示唆された。

審査において、有賀教授より、アウトカムにアレルギーを選択した理由、PFAAs は濃度もしくは半減期の影響か否か、母児の関連の報告はあるか否かの質問があった。また、新たに製造された物質の評価に対して、有害であることを検討するだけではなく安全な濃度を示すことも重要であるとの助言があった。玉腰教授より、北海道で濃度が低い理由、免疫抑制の結果が意味すること、申請者が果たした役割についての質問があった。荒戸教授より、免疫抑制を示すバイオマーカーの測定は研究計画にあったか否かの質問、またそれによって生じるアウトカムも検証するとよいとの助言、1 歳では影響がなかった理由についての質問があった。有川教授より、性差のメカニズムを解明するために必要なデータは何か、環境モニタリングとは何か、測定系の確立で困難だったことについての質問があった。申請者は、有賀教授の質問には、長鎖の PFAAs 濃度は上昇しておりそれらの免疫アレルギーへの影響を検討した報告はないことから着目したこと、長鎖の物質は半減期が長く蓄積性が高いこと、PFAAs 濃度は母体血と臍帯血で相関が示されており PFTTrDA は移行比率が高いことを述べた。また、本研究では OR を算出し量反応関係を検討したが、今後は安全な濃度を提示するために閾値を算出するような曲線的な解析も実施したい旨を述べた。玉腰教授の質問には、工業化の程度が影響していることが考えられ北海道は低曝露の地域であること、将来的に免疫機能不全や感染症リスクが高まる可能性があることを述べた。また、申請者はコホート研究の中で PFAAs 曝露の影響を検討するための研究デザインを構築、測定系の確立、約 2000 人の血中濃度の測定、アレルギー症状との関連について解析を行ったことを述べた。荒戸教授の質問には、疾患への影響を検証した上で今後バイオマーカーも測定したいこと、2 歳の中耳炎や水痘などの感染症も解析したが関連を認めなかったため、4 歳 7 歳まで追跡して検討したいことを述べた。また、1 歳では有意ではなかったものの OR が低くなる傾向を認め、ケースの数が少なく検出力が充分ではなかった可能性を述べた。有川教授の質問には、PFAAs はエストロゲン様作用を持つ物質であり曝露によって性ホルモンが上昇し女児で免疫発達が阻害された可能性が考えられることから、まずは動物実験で性ホルモンへの影響を検討する必要があること、長鎖の PFAAs のデータは極めて少ないため、河川や飲料水などの濃度測定と併せてヒトの曝露実態の把握が必要であることを述べた。また、測定系の確立では微量分析になるためブランクピークの低減や、物質ごとのパラメータ値の設定が困難だったことなどを述べた。

この論文は、2 編の英文学術雑誌に既に掲載されており、PFAAs による次世代影響のデータを提示するものとして高く評価され、世界各国の規制に関する政策提言に資することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。