



Title	一般生活環境レベルの妊娠中PCBs曝露が妊婦と新生児の甲状腺機能および3歳児の行動、精神症状に及ぼす影響：芳香族炭化水素受容体遺伝子多型との関連において〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	馬場, 俊明
Description	配架番号：1697
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7045号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70833
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshiaki_Baba_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 馬場 俊明

	主査	教授	西浦 博
審査担当者	副査	教授	有賀 正
	副査	教授	篠原 信雄

学 位 論 文 題 名

一般生活環境レベルの妊娠中 PCBs 曝露が妊婦と新生児の甲状腺機能および 3 歳児の行動、精神症状に及ぼす影響 — 芳香族炭化水素受容体遺伝子多型との関連において

(The effects of exposure to background polychlorinated biphenyls on thyroid hormone levels in pregnant women and neonates and child psychiatric symptoms at age 3 years in relation to aryl hydrocarbon receptor polymorphisms)

ポリ塩化ビフェニル(PCBs)は難分解性の有機化合物で、広く環境や人体に蓄積する。甲状腺ホルモン (TH) は、ヒトの発達、特に神経発達において欠かせないことから、PCBs を含む甲状腺ホルモンかく乱化学物質に関する関心が近年高まっている。本研究では、dioxin-like PCBs および non-dioxin-like (NDL)-PCBs が母児の甲状腺に与える影響を、AhR と CYP1 多型、種々の交絡要因を考慮しながら評価すること、また、PCBs が母児の甲状腺ホルモン濃度の変化を介して児の幅広い精神症状に影響を及ぼすかどうかを明らかにすることを目的として疫学研究を実施した。

本研究では、札幌市内のある 1 つの産科病院を受診した妊娠 23~35 週の妊婦のうち、同意を得られた母子 514 組を対象とした。自記式の調査票および診療録から属性や分娩歴等の情報を得た。ゲノム DNA は母の血液のリンパ球から抽出した。母児の TSH と FT4 濃度の測定は ELISA 法で測定した。母体血は妊娠 30 週以降に末梢の静脈から採血し、PCBs を HRGC/HRMS により測定した。Child Behavior Check List を月齢 42 ヶ月以降に郵送した。PCB は (総) PCBs、NDL-PCBs、Coplanar PCBs、Coplanar PCB-TEQ の 4 種類に分け解析を行った。母児の属性および他の化学物質曝露を考慮し、重回帰分析を行った。さらに、児の性別、AhR Arg554Lys 多型による層別化解析を行った。さらに母児の TSH、FT4) によって調整を行い、それぞれの解析を行った。

血中 PCBs 濃度を測定した母のうち、甲状腺疾患の治療を受けている者は除外し、TH を測定した 386 人の妊婦と 411 人の児を解析に用いた。CBCL 2/3 については、331 人を解析した。全体の解析では、4 つの PCB グルーピングといずれの TH もすべてのモデルにおいて有意な関連は見られなかった。分娩方法、および児の性別による層別化解析でも有意な関連は見られなかった。総 PCBs および non-dioxin-like PCBs は、AhR Arg554Lys の heterozygous variant の妊婦において妊娠中

の血中 FT4 と有意な負の関連を認めた。

各 PCB グループと CBCL 各スケールの多変量解析では、いずれの組合せでも有意な関連は見られなかった。児の性別による層別化解析では、4 種類の PCB のグループと各 CBCL スケールの間に有意な関連は見られなかった。AhR 多型による層別化解析では、Heterozygous 群で、Coplanar PCBs と Destructive scale の負の有意な関連が見られた。児の FT4 を投入したモデルで、Coplanar PCB と Depressed scale の間に有意な負の相関が見られた。また、AhR 多型による層別化解析を母の FT4 で調整したところ、すべての組合せで有意な関連は見られなかった。児の TSH と総得点、外向尺度、aggressive および destructive との正の関連、母の TSH と外向尺度、sleep problems, aggressive および destructive との正の関連、母の FT4 と destructive との負の関連をそれぞれ有意に示した。

学位論文内容の口頭発表後、主査から、サンプルサイズの計算方法を質問した。申請者は、すでに他に同対象者を基に同時進行している研究のアウトカムの影響を受けて、先行研究の 3 倍近い標本数を計画済であったと回答した。また、主査から妊娠 30 週での採血の妥当性について質問が行われた。最適な採血時期に関しては、神経系の器官形成期を考えるとより早い時期が好ましいと返答した。また、Effect size について解釈するよう質問があり、有意差が出た分析の関連の強さについて、暴露量が 10 倍未満で変化しても有意な変化ではないと返答した。

次いで副査の有賀正から、AhR に注目したのはなぜかとの質問があった。これに対して申請者は、Dioxin-like PCBs は AhR 転写因子に結合し、活性化することによりダイオキシン様毒性を示すこと、また、NDL-PCB は AhR が誘導する CYP1A1 により代謝され甲状腺レセプターに作用し活性化することが動物実験により確かめられていることを理由に挙げた。Heterozygotes のみで差が出たのはなぜかについて質問に対しては、申請者は、heterozygous variant 群において白血球中の AhR, CYP1B1 and ARNT の mRNA の発現量が最も高かったという報告を挙げ、heterozygous variant 群は最も PCBs を代謝する能力が高いために、血中水酸化 PCB 濃度が高くなることで、TH 平衡が崩されるということが仮説の 1 つとして考えられ、それを検証するための解析を計画中と説明した。

さらに、副査の篠原信雄から、親の AhR が子どもにどう影響するのか、について質問があった。これに対し、申請者は、PCBs の母親の FT4 に対する影響が AhR により修飾された場合、児の知能や精神症状に影響を与える可能性が考えられると回答した。

審査を通じて低濃度曝露地域におけるコホート研究の限界や詳細な生物学的機序に関する質問が行われ、申請者はその主旨を的確に理解し、先行研究や動物実験等の文献を引用し、適切に回答した。また、残された研究課題の整理や具体的な研究計画についても明確に説明された。この論文は、PCBs が甲状腺、精神症状に与える影響の遺伝環境交互作用を適切な方法論に基づいて初めて解析した点で高く評価され、今後の研究で踏襲されるべき方法論や新たな仮説を提供すること今後の更なる PCB の甲状腺・神経毒性の研究の発展に貢献することが期待される。

審査委員一同は、これらの成果を評価し、これまでの研究歴なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。