



Title	胎児期における内分泌かく乱化学物質曝露が性分化へ与える影響に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小串, 陽子
Description	配架番号 : 2512
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14049号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77886
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoko_Ogushi_review.pdf, 審査の要旨



(様式 16)

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 小串 陽子

審査担当者	主査	教授	渡利	英道
	副査	教授	近藤	英司
	副査	教授	荒戸	照世
	副査	教授	清野	研一郎

学 位 論 文 題 名

胎児期における内分泌かく乱化学物質曝露が性分化へ与える影響に関する研究
(Studies on effects of prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals on
the sex differentiation)

フタル酸エステル類およびビスフェノール A (BPA: bisphenol A) はエストロゲン作用を持つ代表的な内分泌かく乱物質である。動物実験では性腺機能や性分化への影響が多数報告されているが、ヒトではまだ不明な点が多い。また内分泌かく乱物質の人体への影響の一部は遺伝的感受性（一塩基多型など）にも影響を受けることが報告されている。本研究では、ヒト性分化の指標である第 2 指と第 4 指の比（以下、2D:4D）を用いて、胎児期フタル酸エステル類および BPA による性分化への影響を、estrogen receptor α ($ER\alpha$) をコードする *ESR1* 遺伝子の一塩基多型 (rs2234693 (T>C)、rs9340799 (A>G)、および rs2077647 (A>G)) も考慮して評価した。研究 I において *ESR1* 遺伝子一塩基多型が 2D:4D に与える影響を評価し、研究 II において胎児期フタル酸エステル類および BPA 曝露と *ESR1* 遺伝子一塩基多型が 2D:4D に与える影響を評価した。結果は、研究 I では、rs9340799 において、GG 型の男児は AA/AG 型の男児と比較して右 2D:4D が 0.96%低下した (95%CI:-1.68、-0.24)。研究 II では di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 高曝露群かつ rs2077647 の AG/GG 型を持つ男児が、DEHP 低曝露群かつ rs2077647 の AA 型を持つ男児と比較して平均 2D:4D の上昇を示した (mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) ;1.51%上昇、95% CI:0.4-2.63、 Σ DEHP ; 1.37%上昇、95% CI: 0.25-2.49)。

審査にあたり、まず副査の清野研一郎教授から停留精巣や尿道下裂の増加と内分泌かく乱物質との関連は多変量解析などで関連が証明されているのか、それとも関連を積み重ね

ている段階なのか、との質問あり、申請者は内分泌かく乱物質に関しては安全という報告と危険という報告の両方があり疫学的な関連を積み重ねているのが現状であること・日本でも環境省がエコチルというコホートを立ち上げて追跡していると回答した。また北海道スタディの特徴について質問があり、申請者は他国のコホートと比較しても2万人規模とかなり大規模なコホートであり曝露評価・遺伝子多型評価など多数の知見を明らかにしてきたと回答した。次に副査の荒戸照世教授から *ESRI* 遺伝子多型と $ER\alpha$ 機能との関連について質問があり、申請者は、本研究は疫学研究であるため動物実験などによる *ESRI* 遺伝子多型の受容体機能への影響や機序の解明までは評価できていないと回答した。また研究Ⅱにおいて高曝露・低曝露の2群に分類することによる問題点、またこの2群に分類することが疫学におけるスタンダードなのかとの質問があり、申請者は、本来であれば4分位での評価がスタンダードであるが本研究では623人サンプルサイズが小さく4分位では統計学的パワーが不足するため(1群10人程度となるため)2群で評価したこと・また中央値付近の児の誤分類の可能性はあるが、他のコホートと比較しても曝露濃度は同程度であったことから誤分類による影響は小さいと考えていると回答した。次に副査の近藤英司教授から指の測定部位について質問があり、申請者は両手コピーにおける指の基部のしわから指の先端までを測定していると回答した。またフタル酸エステル類・BPA以外に過去には存在したが現在では規制がすすんだ化学物質の有無についての質問があり、申請者は、DDTなど規制が進んだ化合物も存在するが、環境中に残存する化合物の問題や、(本研究のBPAなど)規制はされているが曝露頻度が高いため総和としては曝露濃度が高くなってしまいう危険性のある化学物質の問題があると回答した。最後に主査の渡利英道教授から2D:4D決定時期(妊娠8-14週)と曝露評価時期(妊娠13-16週)を考慮すると曝露評価前に2D:4Dが決定していた児がいる可能性についての質問があり、申請者は曝露評価と2D:4D決定時期がずれている児が含まれている可能性はあると回答した。また2D:4D測定の正確性は研究の要であり測定方法の詳細についての質問あり、申請者は2人の測定者によりVernier calipersを用いて0.5mm単位で測定したと回答した。また胎児期曝露の長期的な影響の評価に関して今後の評価時期と評価項目についての質問あり、申請者は、7歳時以降の評価となると第2次性徴の発現(恥毛や声変わりなど)や発現時期の評価になると考えているが、最終的には妊孕性(精子数や運動率など)の評価が必要になると考えていると回答した。

この論文は、内分泌かく乱物質曝露であるフタル酸エステル類およびBPAの胎児期曝露により、遺伝的感受性の高い男児の性分化が影響を受ける可能性があることを初めて示したことが高く評価され、今後の予防対策や環境政策への寄与が期待される。

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。