



Title	Human biomonitoring of phthalates and their effect on respiratory and allergic symptoms in Japanese children [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	KETEMA, Rahel Mesfin
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第14863号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85133">https://hdl.handle.net/2115/85133</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Rahel_Mesfin_Ketema_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（保健科学）

氏名：Rahel Mesfin KETEMA

審査委員	主査 教授	山内 太郎
	副査 教授	蝦名 康彦
	副査 教授	池田 敦子

## 学位論文題名

Human biomonitoring of phthalates and their effect on respiratory and allergic symptoms  
in Japanese children

(フタル酸エステル類のヒトバイオモニタリングおよび呼吸器・アレルギー症状との関連)

当審査は令和4年1月26日実施の公開発表にて行われた。(出席者52名)

近年、フタル酸エステル類は建材、食品包装材、玩具、パーソナルケア製品などに汎用される化学物質であり、アレルギー症状に関する研究が盛んに行われている。しかし、その多くは単一化合物とアレルギー症状との関連を明らかにすることを目的としており、混合曝露との関連は未開拓の分野で、今後の発展が待たれている状況にある。

本論文は、このような現況にあるフタル酸エステル類の尿中代謝物濃度を測定し、研究1としては日本における子どもの曝露レベル、および属性や居住環境との関連を明らかにすること、研究2としては曝露レベルとアレルギー症状との関連および酸化ストレスの媒介について研究し、保健科学上の健康障害予防における知見を得ることを目的として実施したものである。

北海道出生コホート北海道スタディに参加する7歳児を対象に尿を収集し、フタル酸エステル類4化合物の10代謝物(iBP, MnBP, MBzP, MEHP, MEOHP, MEHHP, MECPP, MINP, OH-MiNP, cx-MiNP)をUPLC-MS/MSを用いて測定した。また酸化ストレスマーカー3種(8-OHdG, HEL, HNE)濃度をELISA法を用いて測定した。児童の保護者が記入したISAAC質問票を用いて、アレルギー症状(喘鳴, 鼻結膜炎, 湿疹)を定義した。

研究1では、すべてのフタル酸エステル類代謝物が96%以上の尿から検出された。検出頻度が高かったのは、MECPP, MnBP, MEHHPで、中央値はそれぞれ37.4 ng/mL, 36.8 ng/mL, 25.8 ng/mLだった。2012年から2017年にかけて、これらフタル酸エステル類代謝物濃度レベルに変動は認められなかった。日本が2010年に改訂したフタル酸エステル類規制の対象は子どもが口に入れるおもちゃと食品容器のみであることから、子どもの曝露レベルには変化がなかったのではないかと考察した。また、低所得世帯の子どもでは $\Sigma$ DINP、古い建物に住んでいる子どもではMnBP、1時間以上窓を開ける習慣のある家の子どもの場合はMiBP, MnBP,  $\Sigma$ DEHPの濃度が高いことから、住環境が曝露源となっている可能性を示した。

研究2では、個別の代謝物によるロジスティック回帰分析では、MECPP (OR = 1.41, 95% CI: 1.02-1.97) と cx-MiNP (OR = 1.40, 95% CI: 1.07-1.86) が喘鳴のリスクを上げた。混合曝露を検討した解析では、WQS (Weighted Quintile Sum) 指数は、喘息 (OR = 1.43, 95% CI: 1.07-1.91) および湿疹 (OR = 1.37, 95% CI: 1.01-1.87) のリスクを有意にあげ、それぞれMiNP と OH-MiNP が最も寄与の大きい代謝物であった。BKMR (Bayesian Kernel Machine Regression) モデルでは、DINP が最も寄与の大きい化合物で、cx-MiNP は喘息と湿疹、OH-MiNP

は鼻結膜炎における最も寄与が大きい代謝物だった。また、全混合物濃度が高くなると湿疹のリスクが上がる関連が認められた。フタル酸エステル類と症状との関連において、酸化ストレスの仲介は観察されなかったが、これは酸化ストレスが低いことに起因する可能性がある。本研究の参加者はまだ7歳であるため、年齢が上がれば結果は異なる可能性があり、今後の研究継続の重要性が示された。

発表後、主査、副査および公開発表出席者からの個々の質問に対し、著者は先行研究および本研究知見をもって適切に回答した。

これを要するに、著者は、子どものフタル酸エステル類曝露レベルに関する経年傾向、および混合曝露による影響も考慮したアレルギー症状との関連の新知見を得たものであり、健康科学分野におけるアレルギー症状予防に対して貢献するところ大なるものがある。

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。