



HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第15826号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91941
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yi_Zeng_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： 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。TCIPP 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。TCIPP (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 (≥35 ppb) 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。