



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 出生前のマンガン、カドミウム、鉛、水銀およびセレン曝露が胎児の形態異常発生に及ぼす影響に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]                                         |
| Author(s)           | 中村, 雄一                                                                                                  |
| Description         | 配架番号 : 2843                                                                                             |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                  |
| Dissertation Number | 甲第15909号                                                                                                |
| Issue Date          | 2024-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/92154">https://hdl.handle.net/2115/92154</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    | NAKAMURA_Yuichi_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                   |



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名      中村雄一

## 学 位 論 文 題 名

出生前のマンガン、カドミウム、鉛、水銀およびセレン曝露が胎児の形態異常発生に及ぼす影響に関する研究

(Studies on the effects of prenatal manganese, cadmium, lead, mercury and selenium exposure on the occurrence of fetal physical abnormalities)

### 【背景と目的】

先天的形態異常（congenital anomalies）は、全出生児の2%～4%に子宮内で発生し、小児期の死亡のみならず、長期的な障害の原因となる構造的・機能的な異常である。先天的形態異常は、遺伝要因に加え、さまざまな環境要因の組み合わせにより生じると考えられており、環境要因には金属類も含まれる。通常、マンガン（Mn）、カドミウム（Cd）、鉛（Pb）、水銀（Hg）およびセレン（Se）の体内への取り込みは、食物、水、土壌、粉塵からの経口・吸入摂取および経皮吸収によって起こる。これらの金属は一旦体内に取り込まれると長期間に渡って滞留する。先行研究では、これらの金属への出生前曝露が先天的形態異常発生のリスク増加と関連するという報告があるが、報告の多くは症例対照研究であり、出生前の金属曝露と先天的形態異常発生の因果関係には依然として議論がある。特に、低濃度の金属への曝露と胎児の先天的形態異常発生の関係に着目した研究は限られている。出生前の金属曝露と先天的形態異常発生との因果関係を検証するためには、サンプル数の多い前向き出生コホートでの検討が必要である。我々は、出生前のMn、Cd、Pb、HgおよびSeへの曝露が、胎児の先天的形態異常発生のリスクを増加させるという仮説を立て、出生前のMn、Cd、Pb、HgおよびSeへの曝露と児の先天的形態異常との関連性を検討した。

### 【対象と方法】

環境省が開始した、「子どもの健康と環境に関わる全国調査（Japan Environment and Children's Study, JECS）：以下、エコチル調査」において、2011年1月から2014年3月にかけて、日本の15地域で参加者が募集された。本研究では、エコチル調査の総参加者103,057人の母親（104,059人の児）のうち、データ欠損や人工流産などの除外基準を満たした例を除外した89,887人組の母子を解析対象とした。母親の特性に関するデータは、妊娠初期と妊娠中期・後期の2回の自記式質問票により入手した。児の性別、分娩予後（出生、死産、自然流産、人工流産）、身体異常の有無などのデータは、診療録から転記される個票に転記した。エコチル調査で事前に規定された身体異常（84項目）のいずれかが観察された場合を、本研究における「身体異常あり」と定義した。出生前の各金属への曝露の指標として、各金属の母体血中濃度を用いた。これらの血中濃度は、妊娠中期または後期の妊婦健診時に母体から採血し、誘導結合プラズマ質量分析により測定した。各金属濃度と児の身体異常との関連は、常用対数変換した各金属の母体血中濃度を独立変数、身体異常の有無を従属変数として、ロジスティック回帰モデルを用いて単変量および多変量解析を行った。共変量は、母体年齢、既往分娩回数、生殖補助医療の有無、妊娠初期の喫煙、妊娠初期の飲酒および児の性別（Model 1）、亜鉛・葉酸濃度を加えたもの（Model 2）とした。また、対象の金属類濃度により四分位群に層別し、身体異常との関連についてロジスティック回帰モデルを用いて解析した。混合金属曝露としての検討については、単変量および多変量のquantile g-computationを用いて検討した。quantile g-computationは、Rパッケージ"qgcomp"を用いて適用し、個人および全体的な金属効果を推定した。すべての解析はSPSS Statistics version 26

または R v.4.2.2 を用いて行い、統計的有意性は  $p < 0.05$  とした。

### 【結果】

多変量ロジスティック回帰モデル (Model 1) では、全対象者における Mn 濃度 1 単位 (Mn 濃度を常用対数変換した 1) 増加 (Mn 濃度として 10 倍) に対する身体異常のオッズ比 (OR) (95%信頼区間 [CI]) は 1.26 (1.08、1.48) であった。この結果は、Model 2 および染色体異常、死産、自然流産の症例を除外した、生児を対象とした感度分析の結果と同様であった。母体 Mn 四分位濃度と身体異常との濃度依存性を検討したところ、Mn 濃度第 1 四分位値 ( $\leq 12.5$  ng/g) 群に対する Mn 濃度第 4 四分位値 ( $\geq 18.7$  ng/g) 群における身体異常の OR (95%CI) は 1.06 (1.01、1.13) (傾向に対する  $p$  値=0.034) であった。Cd、Pb、Hg、Se についても Mn と同様の解析を行ったが、有意な関連はみられなかった。単変量および多変量 quantile g-computation においても、Mn は正の寄与がみられ、身体異常のリスクとなりうることを示された。

### 【考察】

本研究では、妊娠中の母体血中 Mn 濃度の上昇は、児の身体異常発生リスクをわずかに増加させる可能性が示唆された。これは、混合曝露としての解析においても、同様の影響の方向性が確認された。過剰な Mn は酸化ストレスを引き起こし、胎児の細胞成長を阻害する可能性があると考えられている。また催異変性に酸化ストレスが関与しているとする研究報告も複数あり、本研究の結果と矛盾しない。一方で、母体血中の Cd、Pb、Hg、Se 濃度と、児の全体の身体異常の発生リスクとの関連は観察されなかった。個別の臓器の先天的形態異常発生リスクとの関連についてはさらなる研究が必要と考えられる。

本研究の各金属の母体血中濃度については、エコチル調査によるこれまでの研究から、Cd と Hg の母体血中濃度は北米や欧州より高く、Pb と Se の母体血中濃度は他国と同程度、Mn の母体血中濃度は韓国や台湾より低く、カナダやオーストラリアより高いことが報告されている。今後他国でも母体血を検体とした研究を進め、日本と比較する必要があると思われる。

### 【結論】

出生前の金属類曝露と胎児の身体異常に関して、大規模前向きコホートを用いて実施した初の研究である。出生前の Mn 曝露は身体異常発生リスクを増加させる可能性が示唆された。母体血中 Cd、Pb、Hg および Se 濃度と身体異常全体の間には有意な関連は見られなかった。これらの知見は、大気汚染物質や食品における Mn の安全域についてさらに研究していく必要性を示している。遺伝要因や他の環境要因などのメカニズム解明には、さらなる研究が必要である。