



HOKKAIDO UNIVERSITY

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	https://hdl.handle.net/2115/92154
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMURA_Yuichi_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 中村 雄一

主査 荒戸 照世 教授
審査担当者 副査 倉島 庸 准教授
副査 玉腰 暁子 教授

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)

本研究は、大規模前向きコホートを用いて、出生前の金属類曝露と胎児の身体異常との関連性を検討した初の研究であり、出生前の Mn 曝露は身体異常発生リスクをわずかに増加させる可能性があること、一方で母体血中 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いことが示された。これらの知見により、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が示された。

審査にあたり、まず副査の倉島准教授から金属の半減期や妊娠中の血中濃度推移について質問があり、申請者は文献的データに基づき回答した。また、形態異常の種類ごとの考察をしたか質問があり、申請者はあくまで身体異常全体の解析であり種類ごとの解析は行わなかったが、各金属濃度の増加・減少によって種類ごとに発症リスクが異なるという報告があることを回答した。更に、妊娠前の女性に対して啓蒙した試みや研究はあるかと質問があり、申請者はそういった先行研究は存在しないが、妊娠前の女性への啓蒙は非常に大切だと回答した。

副査の玉腰教授からは quantile g-computation の結果の見方について質問があり、申請者は全体的な混合効果として対数変換した金属のすべての曝露を 1 分位増加させたときのオッズ比や 95%信頼区間を示したものであり、個々の物質ごとの評価は棒グラフで正負の方向で確認できることを回答した。また Mn 濃度第 1 四分位値群に比して、第 4 四分位値群における身体異常の OR が 1.06 であったことを踏まえ、十分位くらいに分けて検討する必要性について指摘があり、申請者から十分位濃度を基に一貫した結果が得られることが示された。また、今回の Mn の結果を踏まえ、一般の方へどのようなメッセージを送るか質問があり、申請者は Mn は必須の微量元素であり、バランス良く摂取することが大切であるが、現時点で閾値をはっきりさせることは困難と回答した。更に、Cd は crude では身体異常のリスクがあるものの、調整するとリスクがなくなったことに関し、各変数を個別に調整因子として解析するよう指摘があった。解析の結果、Cd 濃度上昇は母体年齢のみの影響が大きいことが明らかになり、論文が修正された。また、今回用いたデータセッ

トについて具体的に記載するようにとの指摘を踏まえ、内容が追記された。

最後に 主査の荒戸教授から妊娠中期・後期に採血したことを **limitation** として挙げているが、器官形成期の濃度を反映できるのなら **limitation** と捉える必要はないのではと指摘があった。また、前回の審査において、「初産婦の女児」のみならず「経産婦の男児」におけるリスクに関する考察を求めていたことについて質問があり、申請者は男女別で既往分娩の有無との交互作用がないかを検討すべきと考え、共変数に加えたところ有意な影響はなかったため、性別・既往分娩の有無についての考察は行わなかったと回答した。そこで玉腰教授から、身体異常に **Mn** 濃度が及ぼす影響を児の性別または既往分娩の有無が修飾するかを解析すべきではないかと指摘があり、これに対し申請者は、二元配置分散分析を用いて、初産・経産または性別との間に交互作用が認められなかったことを説明するとともに、児の性別と既往分娩の有無の交互作用項を入れたモデルを削除した。更に、荒戸教授から今後の展望として母親の金属濃度と早産の関係、母親の金属濃度と発達予後との関係について解析することが述べられているが、例数等を踏まえ、実際にエコチル調査のデータを用いて実施できるのか質問があり、申請者はエコチル調査のデータを用いることでそれぞれ可能と思われること、発達予後のデータも一定数あると思われることを回答した。

この論文は、統一した時期に採取した生体材料を用いて行った大規模で前向きな出生コホート研究であり、母体血 **Mn** 濃度上昇による身体異常のリスク増加をはじめて示唆したという点で高く評価され、今後の一般の方への啓蒙や、食品や大気汚染物質における金属の安全域についてのさらなる研究の必要性を示しており、その結果が期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、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）の学位を受ける資格を有するものと判定した。