

氏名	櫻木 園子
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium (カドミウムの人為的曝露を受けていない日本の一般住民における集団間ベンチマークドース (BMD) とベンチマークドースの95%信頼下限 (BMDL) の変動)	
論文要旨 【背景】ベンチマークドース (BMD) とベンチマークドースの95%信頼下限 (BMDL) は、非発がん性の反応を引き起こす有害物質についての無反応量(no observed adverse effect level; NOAEL) を推定する手法として広く用いられはじめている。実験的研究だけでなくカドミウム (Cd) や環境中に遍在する有害物質の環境中毒学あるいは産業保健上の問題について、さらにはアルコール摂取のような生活習慣因子についても利用されるようになってきた。しかしながら、BMD と BMDL の再現性についてはほとんど検証されていない。本研究は、わが国において Cd の人為的曝露を受けていない一般住民について道府県別に得られた BMD と BMDL が一貫しているかどうかを検証することを目的とした。 【方法】日本の16道府県における、Cd の人為的汚染を受けていない地域に住む成人女性17,468人から得られた尿検体を分析した。曝露指標として尿中 Cd、腎尿細管障害の指標として α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG)、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG)、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) を測定した。最終的には Cd、 α_1 -MG、 β_2 -MG については17,375検体 (16道府県)、NAG については6,409検体 (10道府県) を測定した。値は尿の濃淡を考慮してクレアチニン (CR) で補正した。この値を用いてハイブリッド法 (Budtz-Jørgensen, Biometrics 57:698-706, 2001) によって BMD と BMDL を計算した。ベースラインからの変化の割合を示すベンチマークドース反応値 (BMR) として0.5%を用いた。 α_1 -MG、 β_2 -MG は16道府県の17,375検体全てについて BMD と BMDL を計算できたが、NAG については9道府県の5,843検体について値を求めることができた。 【結果】 α_1 -MG、 β_2 -MG、NAG の BMD はそれぞれ1.92、2.46、2.32 $\mu\text{g Cd/g cr}$ (CR 補正した尿中カドミウム濃度)、BMDL は1.83、2.32、2.09 $\mu\text{g Cd/g cr}$ であった。BMD と BMDL で道府県間の大きな変動が観察された。16道府県における α_1 -MG、 β_2 -MG についての BMD と BMDL では最大・最小間で約4倍の違いがあり、9道府県の NAG における BMD と BMDL ではさらに大きな (約7倍) 違いがあった。日本の一般住民についての5つの先行研究では BMD と BMDL の値に、今回の分析で観察されたと同様の変動があることがわかった。BMD または BMDL を従属変数、年齢、CR 濃度、Cd 濃度を独立変数とした多変量解析では、 α_1 -MG、 β_2 -MG は BMD、BMDL とも Cd 濃度の影響を強く受けており、NAG の BMD、BMDL は CR の影響を受けていた。 【結論】わが国の Cd に曝露されていない住民に対する分析で、Cd の指標に対する BMD と BMDL は、 α_1 -MG、 β_2 -MG を指標とした場合は約4倍、NAG を指標とした場合は約7倍の変動が見られた。この研究の対象集団において影響を最も強く及ぼした因子は尿の濃淡と Cd 濃度であると考えられる。	

学位論文審査結果要旨

氏 名	櫻木 園子					
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態 系	環境生態 部門	明星 敏彦	(印)	
	副査 所属	環境・産業生態 系	保健・疫学 部門	松田 晋哉	(印)	
		障害機構 系	病態機構 部門	谷口 初美	(印)	
		系	部門	(印)		
		系	部門	(印)		

論文題目

Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium

(カドミウムの人為的曝露を受けていない日本の一般住民における集団間ベンチマークドース(BMD)とベンチマークドースの95%信頼下限(BMDL)の変動)

学位論文審査結果要旨

土壌に含まれるカドミウム (Cd) が米食などを通して体内に摂取されて起こる健康障害は昭和 30 年代から問題となっていた。申請者らは、Cd の人為的曝露を受けていない地域に住む住民の健診で得られた国内 16 道府県の成人女性 17,468 名から得られた尿検体を分析し、曝露指標として尿中 Cd、障害の指標として 3 種類の腎尿細管障害指標 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG)、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG)、N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ(NAG)を測定した結果について解析した。解析方法にはベンチマークドース(BMD)とベンチマークドースの95%信頼下限(BMDL)を用いている。BMD と BMDL は非発がん性の反応をもたらす有害物質についての無毒性量を推定する手法として、動物実験による毒性研究から最近ではカドミウムなど環境中の有害物質やアルコール摂取など生活習慣因子の解析に利用されるようになってきた。申請者らは、日本の一般住民において県単位の集団間の Cd の BMD と BMDL が一貫しているかを検証している。

解析では、Cd と、 α_1 -MG、 β_2 -MG については 16 道府県の 17,375 検体について、NAG については 10 道府県の 6409 検体を用いた。値は尿中クレアチニン量で補正して g cr で取り扱った。この値を一般的な BMD 計算手法の改良版であるハイブリッド法によりベンチマークドース反応値(BMR)を5%として BMD と BMDL を計算した。NAG については 9 道府県の 5843 検体について同様に計算した。

結果として、全体では、 α_1 -MG、 β_2 -MG、NAG の BMD は 1.92、2.46、2.32 $\mu\text{gCd/g cr}$ 、BMDL は 1.82、2.32、2.09 $\mu\text{gCd/g cr}$ であった。BMD と BMDL は道府県間で大きな変動が観察され、16 道府県の α_1 -MG と β_2 -MG では最大最小間で4倍の違い、9 道府県の NAG では7倍とさらに大きかった。日本の一般住民についての5つの先行研究の BMD と BMDL でも本研究と同様の変動があった。BMD または BMDL を従属変数、年齢、クレアチニン濃度を独立変数とした重回帰分析では、 α_1 -MG、 β_2 -MG は BMD、BMDL とも Cd 濃度の影響を強く受けており、NAG の BMD と BMDL はクレアチニン濃度の影響を受けていた。

ハイブリッド法を用いて BMD と BMDL を計算する場合には、BMR の増加ではなく有所見率の増加を指標とする。本研究では低濃度曝露レベルの尿中 Cd 濃度の結果に対して、ハイブリッド法を用いて BMD と BMDL を計算し、影響を調べた点が優れていると考える。近年、高濃度の化学物質に曝露する産業現場は減少しており、低濃度曝露による健康影響にも着目する必要がある。申請者らの研究は産業医学分野で広く応用が可能で本学の学位に値すると考える。

平成 27 年 2 月 2 日