

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	石 橋 由 基
論文審査担当者 主 査 衛生学公衆衛生学 武 林 亨 医療政策・管理学 宮 田 裕 章 生物統計学 佐 藤 泰 憲 内科学 林 香 学力確認担当者： 審査委員長：宮田 裕章 試問日：2024年 9月 3日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：A population-based urinary and plasma metabolomics study of environmental exposure to cadmium (カドミウム環境曝露と尿・血漿メタボロミクス研究：ポピュレーションベースドスタディ)				
本研究は、環境曝露による健康リスク評価の定量手法を洗練させるため、比較的低レベルのカドミウム（Cd）曝露に関連する代謝物プロファイルを明らかにすることを目的とし、地域疫学研究の参加者3,434名を対象に実施した。代謝物は、参加者の尿および血漿を用い、キャピラリー電気泳動質量分析計により網羅的に測定した。その結果、Cd曝露による早期近位尿細管障害の指標として用いられるN-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）の変化と同等あるいはより低い尿中Cd濃度レベルから、上流のミトコンドリア機能障害に関連する複数の代謝物が用量依存的に変化していることが示唆された。				
審査では、NAGが近位尿細管障害のマーカーとして選ばれている理由について問われ、NAGの測定安定性ととともに、Cdによる尿細管障害早期にはβ2ミクログロブリン等よりも鋭敏に変化することが知られているためと回答された。得られた結果の解釈について議論があり、CdによるTCAサイクルの障害に伴って、近位尿細管の主たる代謝活性が解糖系へと移行していることを示唆している可能性があると考えられた。一般的な尿細管障害でも早い時期から代謝物の変化が観察されることからCd特異的な変化を捉える方策について問われ、今後、エピゲノムを指標とした解析やメンデルランダム化解析（MR）等の別の研究デザインに基づく研究が必要であり、特にCdの吸収・無毒化に関わるメタロチオネインに関連するゲノム情報を用いたMRが有望であると回答した。データ解析におけるCd曝露の四分位処理についての確認があり、少数ながら著しい高値を示すデータの影響を最小限にするために四分位を採用したこと、感度分析で連続値を用いた解析を行い、同様の結果が得られている旨回答があった。量反応性を検出する手法について議論があり、今後の課題とされた。公衆衛生政策への応用可能性について問われ、欧州でのバイオモニタリングの取組みを紹介し、日本でも環境に関する世論・政策形成に伴って、同様の網羅的分析手法を用いたプラットフォームを活用したさまざまな環境重金属曝露のモニタリングが可能になる旨回答された。政府が行っている土壌改善技術推進やCd低減米普及による曝露低減の可能性についても触れ、また循環器疾患をエンドポイントとする疫学研究も必要である旨、回答があった。				
以上、Cd以外の環境曝露要因による代謝変化が結果に影響している可能性があるものの、本研究は、環境Cd曝露による早期の代謝物プロファイル変化を疫学的に明らかにした研究として、公衆衛生学的な有用性を示すものと評価された。				