

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	石 橋 由 基
主 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)				
(内 容 の 要 旨) メタボロミクスを環境疫学研究に応用することは、環境曝露による健康リスク評価のプロセスを洗練させる有望なアプローチである。本研究では、比較的低レベルのカドミウム (Cd) 曝露を検出するための尿および血漿中のメタボロミクスに基づく代謝プロファイルを特定することを目的とした。 鶴岡メタボロミクスコホート研究に参加した男性1,412名、女性2,022名から採取した空腹時尿および血漿サンプルから検出された尿中代謝物123種、血漿中代謝物94種を分析した。尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG)、血漿・尿中代謝物を従属変数とし、尿中カドミウム (U-Cd:、四分位) を独立変数として回帰分析を行った。多変量回帰モデルには、年齢、性別、収縮期血圧、喫煙、米摂取量、Body Mass Index、HbA1c、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C)、アルコール摂取量、身体活動、教育歴、食事エネルギー摂取量、尿中ナトリウム／カリウム比、尿酸を含めた。Cd曝露に関連する代謝物ネットワークを可視化するためにパスウェイネットワーク解析を行った。 尿中NAGはU-Cdと正の関連を示したが、低濃度 (第二四分位) では関連性は認められなかった。全母集団の尿中代謝物のうち、45代謝物がFalse Discovery Rateによる多重比較調整後の未調整/調整モデルにおいてU-Cdとの関連を示した。第2四分位から第4四分位までのカドミウム曝露と一貫した関連を示した尿中代謝物は12種類であった。血漿中代謝物では、6つの陽イオンと1つの陰イオンがU-Cdと正の関連を示し、アラニン、クレアチニン、イソロイシンはU-Cdと負の関連を示した。本結果は、様々な交絡因子の統計的調整によっても頑健であった。パスウェイネットワーク解析により、ミトコンドリアに関連する代謝物および上流制御因子の変化 (ACACB: Acetyl-CoA Carboxylase Beta、UCP2: Uncoupling Protein 2、TCA cycle: Tricarboxylic Acid Cycleに関連する代謝物) が示唆された。 これらの結果から、U-Cdは用量依存的に上流のミトコンドリア機能障害に関連する代謝物と関連していることが示唆された。ヒト集団の環境カドミウム曝露リスクプロファイルの特定に有用であると考えられる。				