

審査の結果の要旨

氏名 裴文珠

本研究は、バングラデシュのヒ素汚染地域住民における尿中ヒ素の形態別分析を行い、メチル化代謝と無機ヒ素曝露レベルとの関係、および性・年齢との関係を調べることで、ヒ素毒性とメチル化代謝の関連を明らかにすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 尿中から検出したヒ素の化学形態には無機ヒ素 (In-As)、モノメチルアルソン酸 (MMA)、ジメチルアルシン酸 (DMA) の3種類があり、これらのヒ素化合物について定量を行った。なお、トリメチル化ヒ素化合物、および海産物に由来する主要な有機ヒ素化合物であるアルセノベタインは検出されなかった。
2. 尿中総ヒ素濃度とヒ素の化学形態別濃度 (MMA、DMA) を比較したところ、男性、女性ともに総ヒ素の濃度が高くなるにつれMMA、DMA濃度も増加したが、MMAよりDMAの方が増加率が高かった。総ヒ素濃度とMMAあるいはDMAとの相関をみると、男性でやや相関が低かったことから、男性ではメチル化に何らかの攪乱要因が作用している可能性が考えられた。
3. 尿中総ヒ素濃度および形態別濃度を男女別、曝露レベル別に比較した結果、曝露レベルが低いグループでは性差はほとんど見られなかったが、それが高いグループではIn-AsとMMAについては男性の方が高く、逆にDMAは女性の方が高かった。
4. 尿中ヒ素の化学形態別割合とメチル化率を男女別に比較した結果、男性は女性より%MMAが有意に高く、%DMAは有意に低く、その結果D/M (DMAとMMAとの比) は男性が 4.9 ± 2.4 、女性は 7.9 ± 4.5 で女性が有意に高かった ($p < 0.01$)。これは2nd-methylation (MMA→DMA) の割合が、男性より女性で高いことを示唆している。

5. 男性の場合、曝露レベルが高いグループが低いグループより%In-As、%MMAが高く、%DMAは低かった。一方、女性では低いグループが高いグループより%In-As、%MMAが高く、%DMAが低かった。したがって、性別による%In-As、%MMA、%DMAの分布パターンの違いは、主に曝露レベルが高いグループにおける性差を反映したものであった。
6. 化学形態別の割合、すなわち (M+D) / I と D / M について、曝露グループごとに有意な性差が見られた。曝露レベルが高いグループでは、(M+D) / I (MMA+DMA) と In-As との比) が女性で男性より 1.6 倍高く、D / M は 2.8 倍高かった。それに対し、曝露レベルが低いグループでは逆に (M+D) / I が男性で女性より 2.1 倍高かった。また、曝露レベルが高いグループでは %MMA が女性より男性の方が 2.6 倍高かったのに対し、低いグループで % In-As が男性より女性の方が 1.6 倍高かった。
7. メチル化の割合を総ヒ素濃度と代謝物質との比 ((MMA+DMA) / In-As) および代謝物質同士の比 (DMA/MMA) で見ると、男性の場合は総ヒ素濃度が上昇するにつれ、いずれの比の値も減少する傾向を示したのに対し、女性では増加していた。
8. 曝露レベルが低いグループの男性で (M+D) / I について年齢差が見られたが、ほかのヒ素代謝に関する指標で、年齢との関連を認められたものはなかった。

以上、本論文は、バングラデシュのヒ素汚染地域の住民において、無機ヒ素のメチル化割合は曝露レベルに影響を受けること、その影響は性によって異なることを明らかにした。メチル化について性と曝露レベルの違いを同時に考慮して分析した先行研究がほとんどなく、本研究の成果はヒ素毒性とメチル化代謝の関連に関する重要な知見であると認められ、学位の授与に値するものと考えられる。