

審査の結果の要旨

氏名 水野 佑紀

本研究は、急速な近代化の過程にある途上国辺縁地域の住民の酸化ストレスとその個人間差の決定要因に着目して、ラオス北部山岳地域の少数民族を対象に調査研究を実施したものである。近代化程度の異なる3村落の住民（n = 380）を対象に、質問紙を用いた基本的属性および生活習慣の聞き取り調査と、各種バイオマーカーの測定に用いる生体試料（尿・濾紙血）の採取を行った。対象集団の酸化ストレスの決定要因の1つとして微量元素曝露に着目し、その曝露のバイオマーカーとして尿中微量元素濃度を ICP-MS を用いて測定した。また、個人の酸化ストレスレベルを定量的に評価するために、酸化ストレス関連バイオマーカーとして尿中 8-OHdG および 8-isoprostane 濃度を LC-MS/MS で測定し、濾紙血から抽出した DNA のテロメア長をリアルタイム PCR 法で測定した。得られたデータを用いて、近代化による微量元素曝露および酸化ストレスへの影響を検討した。さらに、酸化ストレス関連バイオマーカーの個人差を決定する要因について、微量元素曝露と食事パターンに着目してそれらの関連を検討した。本研究の実施によって、以下の結果を得ている。

1. 近代化の進んだ村の住民は、尿中ヒ素およびセレン濃度が高く、尿中カドミウム濃度は低い傾向を示した。ヒ素とカドミウムで、村落の近代化レベルと住民の尿中濃度が逆の関連を示したが、これは近代化に伴う栽培・摂取するコメの変化（焼畑から水田への変化：焼畑ではコメが土壌中のヒ素はあまり吸収せず、カドミウムを吸収しやすい。一方で、水田ではコメのヒ素やカドミウムの土壌からの吸収は焼畑の場合と逆の特徴を持つ）によって起きていることが示唆された。セレンについては、主要な摂取源となる肉類の摂取が近代化に伴い増加していることによって起きていると考えられた。また、先行研究の報告値と比較すると、対象者の尿中微量元素濃度は、ヒ素およびカドミウムで高く、セレンで低いことがわかった。
2. 近代化の進んだ村の住民は、尿中 8-OHdG 濃度が高く、テロメアが短い傾向を示した。一方で、尿中 8-isoprostane 濃度は村落間差が見られなかった。尿中 8-OHdG 濃度およびテロメア長は、酸化ストレスの中でも特に DNA の酸化損傷に関連するバイオマーカーであることから、近代化が DNA の酸化損傷を特異的に亢進することが示唆された。また、先行研究の報告値と比較すると、対象者の尿中 8-OHdG 濃度は低く、尿中 8-isoprostane 濃度は高いレベルにあることがわかった。

3. 尿中ヒ素濃度と尿中 8-OHdG 濃度、および尿中カドミウム濃度と尿中 8-isoprostane 濃度が正の関連を示し、これらの正の関連は尿中 Se 濃度が低い場合により強く見られることがわかった。この結果から、ヒ素は DNA、カドミウムは脂質の酸化損傷を特異的に亢進することが示唆されたが、この生物学的メカニズムについてはまだ不明である。また、野生植物の摂取頻度が高い食事パターンを持つ対象者はテロメアが長い傾向を示したことから、野生植物に含まれる豊富な抗酸化作用をもつ栄養素やファイトケミカルが住民のテロメア短縮を抑制していることが示唆された。

以上の結果から、ラオス北部の少数民族において、近代化に伴う生活様式の変化が住民の微量元素曝露や食生活に影響を及ぼし、さらにそれらが酸化ストレスの個人間差の決定要因となっている可能性があると考えられた。

健康転換には集団間差があると考えられているが、その生物学的メカニズムなどの詳細は不明である。本研究は、途上国辺縁地域の少数民族の酸化ストレスとその個人間差の決定要因に着目して検討を行ったこれまでに例のない貴重な取り組みである。また、ICP-MS や LC-MS/MS などの高度な分析化学の技術を活用して生体試料の分析を自ら行ったことは、信頼性の高い結果の保証にもつながる本研究の強みとして特筆すべき点である。よって、本論文は健康転換の集団特異性における酸化ストレスの役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、博士（保健学）の学位請求論文として合格と認められる。