

論文審査の結果の要旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                      |                                |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 博（生）甲第263号           | 氏名                             | Todd Leigh Saunders |
| 学位審査委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 主査<br>副査<br>副査<br>副査 | 中村 剛<br>武藤 鉄司<br>戸田 清<br>菊池 泰樹 |                     |
| <p>論文審査の結果の要旨</p> <p>Todd Saunders 氏は、2010 年 4 月に長崎大学大学院生産科学研究科博士後期課程に社会人学生として入学し、現在に至っている。同氏は、生産科学研究科に入学以降、システム科学を専攻して所定の単位を修得するとともに、PIXE 法によりえられる毛髪ミネラル量を用いた Atopy の予測に関する研究に従事し、その成果を 2011 年 12 月に主論文” Statistical Analysis of Hair Mineral Concentrations Measured by PIXE Method and its Application to the Prediction of Atopic Dermatitis” として完成させ、参考論文として、学位論文の印刷公表論文 4 編（うち審査付き論文 4 編）、印刷公表予定論文 1 編（うち審査付き論文 1 編）、学位の基礎となる論文 1 編（うち審査付き論文 1 編）を付して、博士（環境科学）の学位の申請をした。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、2011 年 12 月 21 日の定例教授会において論文内容等を検討し、本論文を受理して差し支えないものと認め、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心に論文内容について慎重に審議し、公開論文発表会を実施するとともに、最終試験を行い、論文審査および最終試験の結果を 2012 年 2 月 15 日の生産科学研究科教授会に報告した。</p> <p>以下論文内容要旨</p> <p>本論文はアトピー性皮膚炎（以下 Atopy）発症リスク予知のためのコホート研究を扱っている。Atopy は戦後増加の一途を辿り、日本人新生児が成人になるまでの罹患率は 10%を、ヨーロッパでは 30%を超えるという統計も公表されており、Atopy 患者の病態、疫学、実験研究論文が多数報告されているにも関わらず、未だ予防策も治療法も確立していない。本論文の目的は、母子の毛髪ミネラル量とアトピー性皮膚炎との因果関係を統計学的に解明することにある。福岡市医師会・九州大学医学部、長崎大学が中心となり企画され、2005 年 3 月に倫理委員会に承認され開始された。</p> <p>本論文の特筆すべき点は、誕生後 1 ヶ月と 10 ヶ月の福岡市乳幼児健診時に採取された毛髪中のミネラル量と Atopy との関連を追求したことにある。体内ミネラル量と Atopy との因果関係の解明には、個人毎のミネラル量と経過観察が必須である。通常は血液または小便がミネラル量の測定に用いられるが、それらは現在の状態しか反映していないため、長期に亘る因果関係の研究には不向きである。標準的な ICP による測定には大量の毛髪を必要とするため、毛髪量の少ない生後 1 ヶ月の乳児には適用困難である。そこで Particle Induced X-ray Emission (PIXE) 法を用いてミネラル量を測定した。しかしながら、PIXE による毛髪ミネラル量の個人内分散、個人間分散さらには正常限界値の計算法などが確立されていないため、医学的利用は限られており、毛髪ミネラル量の信頼できるリスク解析の実施以前に、いくつかの未解決の課題がある。本論文はこの課題を解決するために、1000 名近い対象者からデータを収集し詳細な統計解析を行った。さらに Atopy の判定は通常アンケートにより成されるため誤診が避けがたいが、本論文では小児科医が診断基準を定めて実施</p> |                      |                                |                     |

したことも結果の信頼性を高めた。

福岡市に居住し、1ヶ月乳幼児検診を受診し、産婦人科開業医の呼びかけに応じた1034対の母子から毛髪数本をハサミで採取した。さらに小児科医による10か月検診時にも毛髪を採取できた842対のうち、Atopyか否かの診断の確定した834対を解析対象とした。1か月検診の最初の検体は2005年11月に採取され、10か月検診での最後の採取は2007年10月であった。毛髪検体は全て岩手医科大学サイクロترونセンターにてPIXE法によりミネラル量を測定され、20010年3月に測定完了した。

毛髪ミネラルは今回計測できただけでも30種以上有り、それぞれが人体内で何らかの役割を果たしているはずであるが、多くは未知である。解析対象となった834人のうち、41人(5%)が10ヶ月受診時にAtopyと診断された。またAtopyの家族がいるのは189人(22.7%)であった。本論文は、ミネラル毎に、分布の特性値などの基本統計量を求めた。その結果、近似的に対数正規、大部分が1ppm以下、1ppm以上に限るなら近似的に正規分布、多峰性といった様々な分布が見られたので、4群に分類しリスク解析に適切な変換(対数変換・平方根変換・4段階のカテゴリー分類)を実施した。次に、アトピー性皮膚炎と関連の強いミネラルを、Logistic modelを用いて同定した。

家族歴に関しては、母親と兄弟姉妹がAtopyかどうかは有意なリスクファクターであったが、父親との間には有意な関連は認められなかった。家族歴の効果を調整して有意( $p < 0.05$ )となったミネラルは、子供のSrとSeであった。Srについては母子の対数の差(すなわち比の対数)、Seについては母子の4分割スコアの和が、アトピー性皮膚炎発症にそれぞれ一層有意に( $p = 0.005$ と $p = 0.006$ )寄与していることが示唆された。SrとSeの合成変数および家族歴の3要因によるアトピー性皮膚炎の診断能については、感度(アトピー症例をアトピーと正しく判定する割合)65.9%、陽性的中率(アトピーと判定されたうち本当にアトピーを発症した割合)10.3%、陰性的中率(アトピーではないと判定されたうち本当にアトピーを発症しなかった割合)97.6%であった。これらの性能は最新の文献で示されている性能よりも格段に高い。

本論文は、母子のSrとSeがAtopyの有力な危険因子であるという結果が得られ、それぞれの合成変数がAtopyの発症と関連のあることを実証した。妊婦の骨格に含まれるSrは胎盤や母乳を通して胎児に移行されるとの報告があることから、合成変数の医学的意義の研究の重要性が示唆された。本論文で開発された毛髪ミネラルを用いる研究法は、Atopyの原因解明の糸口を提供するだけでなく、環境起因が疑われるその他の疾患の疫学研究にも有効利用されることが期待される。

以上のように本論文は、アトピー性皮膚炎の信頼できる疫学研究デザインを計画実行し、PIXE法により得られた32種類の毛髪ミネラル量の統計学的性質を明確にすることで、アトピー性皮膚炎の予防法に関する画期的な成果を得たことから、予防医学研究方法の発展に多大の寄与をするものと評価できる。

学位審査委員会は、アトピー性皮膚炎の予防のための極めて有益な成果を得るとともに、環境疫学研究法の進歩発展に貢献するところが大きく、また、入学後、掲載された審査付き論文が4編あることから、生産科学研究科規程第18条ただし書の適用が適当であると判断し、博士(環境科学)の学位に値するものとして合格と判定した。