

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 李 香

論 文 題 目


Oral exposure to arsenic causes hearing loss in young people aged 12-29 years and in young mice

(ヒ素の経口曝露は 12-29 歳の若年者と若年マウスの難聴を誘発する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

曾根 三千彦 

名古屋大学教授

委員

横 井 毅 


名古屋大学教授

委員

若 井 建 志 

名古屋大学教授

指導教授

加藤 昌志 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

若年者を対象にした疫学研究と若年マウスを対象にした実験研究を実施し、ヒ素の飲水曝露により難聴が誘発されるか解析した。若年者を対象にした疫学研究により、曝露群のツメ・毛髪・尿のヒ素レベルは対照群に比べて有意に増加しており、聴力レベルは対象群と比較して有意に低下した。マウスを対象にしたヒ素の飲水曝露実験では、曝露群の聴力レベルが有意に低下し、内耳とツメのヒ素蓄積量が有意な正の相関を示した。内耳コルチ器の器官培養実験では、*in vivo*実験で得られたマウス内耳のヒ素蓄積量を元に内耳コルチ器にヒ素を*ex vivo*曝露すると、聴神経繊維とラセン神経節の数が対照群と比較して有意に減少した。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. ヒ素、喫煙、あるいは騒音などの環境ストレスの曝露は酸化ストレスの原因になる事が知られている。過去の報告では、喫煙が若年者の高音域の聴力低下の原因なる事、また騒音曝露も1ヶ月齢のマウスの高音域の聴力低下の原因なる事が報告されている。それ故、低音域の聴力よりも高音域の聴力がヒ素などの環境因子の曝露に感受性が高い可能性がある。

2. 今回のマウスを対象にした実験研究では、過去の論文を参考に22.5 mg/L のAs濃度で飲水曝露実験を行った。一方、今回の疫学研究で検出されたAs汚染井戸水のAs最高濃度は221 µg/Lで、この濃度は実験研究で用いた曝露量と比較すると約100分の1であった。我々の疫学研究によるとAs汚染井戸水を飲水した期間（曝露期間）と聴力レベルは負の相関を示した事から、曝露期間および体重も考慮して算出した「As総曝露量」をヒトとマウスの間で比較した。その結果、ヒトとマウスのAs総曝露量はそれぞれ34 mg/kg、281 mg/kgと算出され、その差は小さくなったものの、今回の実験で曝露されたマウスのAs総量はヒトと比較して約8倍で、依然として高い値であった。今後、22.5 mg/Lよりも少ないAs曝露量で検証する必要がある。





3. ヒ素曝露によるラセン神経節への影響に関するメカニズムについて

過去の論文によると、アクアポリン9（AQP9）がヒ素の細胞内への取り込みに関与している事、そしてAQP9は内耳コルチ器の有望細胞ではなくラセン神経節に発現している事が示されている。また、ヒ素は後根神経節のアポトーシスや軸索の脱髄を誘発する事も報告されており、ヒ素はAQP9を介してラセン神経節に取り込まれ、アポトーシスや脱髄を誘発している可能性がある。

以上、疫学研究と実験研究を融合した本研究は、Asの飲水曝露は若年のヒトとマウスで難聴を誘発するリスクファクターである重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと判断した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	李香
試験担当者	主査	曾根三千彦  横井毅  尾井建志 		
	指導教授	加藤昌志 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ヒ素曝露により影響を受ける聴力の周波数について
2. ヒ素のマウスへの投与量の設定について
3. ヒ素曝露によるラセン神経節への影響に関するメカニズムについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、環境労働衛生学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。