

学位論文題名

Effects of Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls  
and Dioxins on Mental and Motor Development in  
Japanese Children at Six Months

(PCB・ダイオキシン類の出生前曝露による  
日本の6ヶ月児の精神・運動発達への影響)

学位論文内容の要旨

背景および目的

バックグランドレベルの PCB やダイオキシン類のような環境化学物質の出生前および出生後の曝露は、小児の神経発達に悪影響を及ぼすことがいくつかの研究で示されている。他方、神経発達への有害な影響をほとんど及ぼさないという報告もある。さらに、西欧諸国を除いては、PCB とダイオキシン類の詳細な曝露評価と神経発達評価に基づいた調査が行われておらず、明確な結論が得られていないのが現状である。本研究の目的は、本邦の札幌市におけるバックグランドレベルの PCB やダイオキシン類といった環境化学物質の次世代の精神・運動発達や認知機能への影響を明らかにすることである。そこで、本調査では母体血中の PCB・ダイオキシン類濃度を精密に測定し、6ヶ月児における神経発達評価を行い、出生前曝露が児の神経発達に与える影響を検討した。

対象および方法

2002年6月から2004年6月の間に札幌市内の一般病院産科を受診した妊娠23~35週の妊婦を研究対象とした。妊婦およびそのパートナーの食習慣・生活職業上の化学物質曝露状況・住居環境・喫煙・病歴などに関し質問紙調査を実施し、妊婦や児の妊娠・出産時の情報は医療診療録から収集した。

曝露評価は、妊娠中期から後期および出産直後に母体血を採取し、母体血中 PCB・ダイオキシン類の濃度を、溶媒除去大量試料注入装置 (SCLV-system) を装着した高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マススペクトロメトリー (HRGC/HRMS) で測定した。PCB・ダイオキシン類の濃度は、それぞれ異性体毎に測定し (PCDD 7種類, PCDF 10種類, ノンオルソ Co-PCB 4種類, モノオルソ Co-PCB 8種類, ジオルソ PCB 2種類), Total 値, TEQ 値も算出した。また、対象者のうち64名については、68種類の PCB (モノオルソ PCB を含む) についても HRGC/HRMS で測定した。

児の神経発達評価は、6ヶ月時にベイリー乳幼児発達検査-第2版 (BSID-II) により精神発達, 運動発達を評価した。また、児の養育環境状況についても同時期に調査した。

解析対象者の選択基準は、妊娠、分娩時に重度の病気や合併症がない、満期産（在胎週数が 37 から 42 週）で単胎、1 分後の Apgar-score が 7 点以上、児に先天異常や重度な病気がない、そして BSID-II が完了していることとした。

BSID-II の得点（精神発達の得点は MDI、運動発達の得点は PDI）と母体血中 PCB・ダイオキシン類の濃度との関連を明らかにするために、母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度は log 変換し、在胎日数、妊娠中の喫煙の有無、妊娠中のカフェイン摂取量 (mg/day)、採血時期（出産前と出産後）で調整し重回帰分析を行った。

## 結果

解析対象者は、選択基準を満たし、曝露評価と BSID-II が終了した母子ペア 134 名であった。BSID-II の得点結果である MDI および PDI と対象者の基本的属性との関連性では、妊娠中のカフェイン摂取量が多くなると有意に PDI が低くなっていた ( $r=-0.177, p=0.04$ )。また、在胎日数が長くなると有意に MDI ( $r=0.178, p=0.039$ )、PDI ( $r=0.289, p=0.001$ ) とともに高くなっていた。

母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度 (pg-TEQ / g lipid) の平均値では、Total TEQ が 18.8 (4.0-51.2) pg-TEQ/g lipid と、対象年齢が同程度の国内他地域の調査結果よりもやや低い値であった。また、本調査対象の 134 名中 64 名の母体血中の PCB-153 の中央値は 22.9ng/g lipid で、先行研究で報告されている値よりも低かった。

母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と MDI, PDI との関連性については、在胎日数、妊娠中の喫煙の有無、妊娠中のカフェイン摂取量 (mg/day)、採血時期（出産前と出産後）で調整後、MDI では PCDD の異性体である 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD ( $p<0.05$ )、および Total 値の PCDD ( $p<0.01$ ) と PCDD/PCDF ( $p<0.05$ ) の濃度が高いほど、得点は有意に低くなっていた。PDI では PCDD の異性体である 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD ( $p<0.05$ )、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD ( $p<0.01$ )、PCDF の異性体である 2, 3, 7, 8-TCDF ( $p<0.05$ )、1, 2, 3, 7, 8-PeCDF ( $p<0.05$ )、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF ( $p<0.05$ ) の濃度が高いほど、得点は有意に低くなっていた。PDI については Total 値との有意な関連は見られず、また MDI, PDI とともに TEQ 値との有意な関連は見られなかった。

## 考察

本調査は、日本の妊婦における母体血中の PCB・ダイオキシン類濃度を、異性体レベルで乳児の神経発達との関連性を検討した初めての報告である。本調査では、国内他地域、諸外国に比べ母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度が低かったにもかかわらず、いくつかの異性体において濃度が高くなると、精神発達および運動発達の得点があり低くなり、運動発達のほうが多くの異性体で示されたという結果が得られた。先行研究でも、乳幼児期には精神発達よりも運動発達への負の影響を及ぼすという報告が多いが、先行研究の曝露指標は本調査のように異性体レベルまで測定されておらず、total PCB や TEQ 値での検討であるため、本研究との比較は難しい。しかし、精神発達のみ total 値と有意な負の関連性があり、運動発達では異性体のみ有意な負の関連性があったことは、本調査のような低い曝露濃度では、特定の化学物質が運動発達に負の影響を及ぼすのに対し、total および total TEQ 値では運動発達には影響を及ぼさない可能性が示唆された。

また、母親の total PCB レベルが同じであっても、児の神経発達に有意な影響を及ぼすという報告と逆に及ぼさない報告とがあり、異性体の組成によっては児の神経発

達に良好な影響を及ぼす可能性があるとも指摘されている。よって、本研究においても、total または total TEQ 値が同程度でも及ぼす影響が異なっている可能性が考えられ、今後は、本研究においても異性体の組成についても詳細に検討する必要がある。さらに、乳児期に内分泌攪乱物質濃度と児の神経発達との間に有意な負の関連があったとしても、学齢期には改善傾向を示し、母乳栄養、良好な家庭環境で育ったことが、その改善要因となる可能性が指摘されている。本研究においてもこのような改善傾向がみられるかを明らかにするためにも、児の継続的な発達評価を行う必要がある。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 水 上 尚 典

副 査 教 授 有 賀 正

副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

### Effects of Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Mental and Motor Development in Japanese Children at Six Months

(PCB・ダイオキシン類の出生前曝露による  
日本の6ヶ月児の精神・運動発達への影響)

バックグラウンドレベルの PCB やダイオキシン類の出生前や出生後の曝露による、小児神経発達への影響は明確な結論が得られておらず、さらに詳細な曝露評価に基づいた調査も行われていない。本研究では母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度を異性体レベルで測定し、出生前曝露による乳児期の神経発達への影響を検討することを目的とした。対象は札幌市内の一般病院産科を受診した妊娠 23~35 週の妊婦。質問紙票により妊婦とそのパートナーの食習慣・生活職業上の化学物質曝露状況・住居環境・喫煙・病歴を把握し、妊婦や児の妊娠・出産時の情報はカルテより収集した。児の神経発達評価は 6 ヶ月時にベイリー乳幼児発達検査-第 2 版 (BSID-II) により精神発達(MDI), 運動発達 (PDI) を評価し、同時期に育児環境状況も調査した。曝露評価は母体血中の PCB・ダイオキシン類の濃度を HRGC/HRMS で異性体レベル (PCDD 7 種類, PCDF 10 種類, ノンオルソ Co-PCB 4 種類, モノオルソ Co-PCB 8 種類, ジオルソ PCB 2 種類) で測定し, Total 値, TEQ 値も算出した。解析対象者は妊娠,分娩時に重度の病気や合併症がない, 満期産で単胎, 1 分後の Apgar-score が 7 点以上, 児に先天異常や重度な病気がない, BSID-II が 6 ヶ月の項目を完了している母子ペア 134 名であった。母体血中 PCB・ダイオキシン類の濃度と BSID-II の得点との関連は, 在胎日数, 妊娠中の喫煙の有無, 妊娠中のカフェイン摂取量, 採血時期で調整し重回帰分析を行った。結果は, 本調査の母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度の平均値は Total TEQ で 18.8 pg-TEQ/g lipid となり対象年齢が同程度の国内他地域の結果よりもやや低く, 母体血中 PCB153 の濃度による先行研究との比較においても低い値であった。母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と MDI,PDI との関連性は, MDI では PCDD の 1 つの異

性体および Total 値の PCDD と PCDD/PCDF の濃度が高くなると得点は有意に低くなるという負の関連があった。PDI では PCDD の 2 つの異性体、PCDF の 3 つの異性体で有意な負の関連があった。PDI は Total 値と、また MDI, PDI とともに TEQ 値と有意な関連はなかった。本調査は日本の妊婦における母体血中の PCB・ダイオキシン類濃度を異性体レベルで測定し、乳児の神経発達との関連性を検討した初めての報告である。いくつかの異性体において濃度が高くなると、精神発達および運動発達の得点が有意に低くなり、運動発達でより多くの異性体に有意な結果が得られた。よって、運動発達で異性体のみ有意な負の関連があったことは、本調査のような低い曝露濃度では、特定の化学物質が運動発達に負の影響を及ぼすが、total および total TEQ 値では負の影響を及ぼさない可能性が示唆された。先行研究では異性体の組成により児の神経発達への影響が異なる可能性が指摘されており、本研究においても今後は異性体の組成に関しても検討する必要がある。さらに、内分泌攪乱物質の神経発達への悪影響が乳児期にあっても学齢期には改善傾向を示し、母乳栄養や良好な家庭環境がその改善要因となる可能性が指摘されている。本研究でもこれらの点を明らかにするためにも、児の継続的な発達評価を行う必要がある。審査において、副査 有賀教授から、発達に影響のある物質の明確化とそれに伴う簡易測定の可能性に関して、本調査の曝露濃度が諸外国に比べ低い理由と魚の摂取との関連についての質問があった。次に、主査 水上教授から、本調査における基本的属性、食事の摂取状況によるダイオキシン類レベルに違い、TEQ の毒性とは何をターゲットとしたものなのか、運動発達との有意な負の関連があった異性体の構造的な特徴の有無、について質問があった。また、副査 岸教授から、動物実験による先行研究の結果からダイオキシン類の発達への影響に関するメカニズムについて、先行研究と本研究の曝露濃度の違いを測定時期から考えられる理由について、質問があった。また、フロアから、北海道近海の汚染が低く瀬戸内海だと高いということはないのか、といった質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や先行研究を引用し、おおむね妥当な回答をした。

この論文は、日本の妊婦における母体血中の PCB・ダイオキシン類濃度を異性体レベルで測定し、乳児の神経発達との関連性を初めて明らかにしたことで高く評価され、今後の内分泌攪乱物質の人への健康影響、とくに次世代の神経発達への影響に関する予防医学的研究への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。