

学位論文題名

Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs
and dioxin-like PCBs in relation to birth weight

(ヒト胎児期における PCB・ダイオキシン類曝露が出生時体重に及ぼす影響)

学位論文内容の要旨

【背景および目的】

ダイオキシン類などの一般生活環境におけるヒトへの影響は 1980 年代後半から報告されているが、特に経胎盤や経母乳による胎児や乳児への曝露影響が懸念されている。疫学的には PCB 類や DDT の胎児期曝露による早産や SGA のリスク上昇や、出生時体重や身長低下などが報告された。しかしダイオキシン類の影響について報告したものはまだ限定的で、Vartiainen らはフィンランドで母乳中の PCDDs と PCDFs 濃度が出生時体重に弱い負の影響を与え、その関連は男児において顕著に認められたと報告している。しかし、これまでの研究は横断研究で母乳中ダイオキシン類濃度を胎児期曝露として代用していた。本研究ではダイオキシン類および PCB 類の胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、妊娠期から立ち上げたコホート研究にて前向きに検討を行った。また、ダイオキシン類の胎児期曝露をより正確に評価できる母体血を曝露指標として異性体レベルで詳細に検討し、さらに影響の性差も検討することを目的とした。

【対象および方法】

本研究は、環境化学物質によるヒト次世代影響の解明と予防医学的リスク評価を目的とした前向きコホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道研究 (Hokkaido Study on Environment and Children's Health)」の一部である。研究対象者は、2002 年 7 月～2005 年 10 月に、札幌市内の一般病院産科を受診した妊娠 23～35 週の妊婦で、同意を得た母児 514 組である。妊婦およびそのパートナーに対して、既往歴、教育歴、経済状況、生活環境、喫煙習慣、食品摂取状況などに関する自記式質問紙調査を実施した。また、妊娠中期～後期および出産直後に母親から採血を行い、医療診療録から妊娠週数、新生児性別、出生時体格、出産歴などを含む母親と児の妊娠・出産時情報を収集した。

曝露評価として、PCB・ダイオキシン類濃度を、高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マスマスペクトロメトリー (HRGC/HRMS) で測定した。PCB・ダイオキシン類の異性体 (29 種類) の測定は、測定十分量の母体血のあった 426 検体について行った。

流産・死産・早期脱落者 (10 名) および妊娠高血圧症候群・糖尿病・新生児心不全・双胎妊娠・早産児 (43 名) を除いた 461 名のうち、母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度が得られた 398 名を最終解析対象者とした。異常値を示した 1 名は除いた。統計解析は SPSS Ver13.0 を用いて、出生時体重と対象者の属性および母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度との関連を検討した。本研究は、北海道大学大学院医学研究科の医の倫理委員会の承認を得た。

【結 果】

対象者の基本属性について、*t*-検定、ANOVA、スピアマンの相関係数により出生時体重との関連を検討した結果、新生児性別 ($p < 0.05$)、妊娠週数 ($p < 0.01$)、出生時身長 ($p < 0.05$)、出生時頭囲 ($p < 0.01$)、母身長 ($p < 0.05$)、母非妊娠時体重 ($p < 0.01$) で有意な関連がみられた。母体血中 PCB・ダイオキシン類 TEQ 濃度 (WHO-1998) の平均値は、Total TEQ 値が 17.5 (3.4-16.5) TEQ pg/g lipid であった。

母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と出生時体重との関連を、母親の出産歴、出産時年齢、身長、非妊娠時体重、妊娠中の喫煙習慣、近海魚摂取、採血時期、および妊娠週数、新生児性別で調整した重回帰分析で解析したところ、10 倍 Total PCDFs 濃度が上昇すると出生時体重が有意に減少した ($\beta = -273\text{g}$, 95%CI: $-506 - -40$)。同様に TEQ レベルでは、Total PCDDs TEQ ($\beta = -232\text{g}$, 95%CI: $-417 - -46$)、Total PCDFs TEQ ($\beta = -259\text{g}$, 95%CI: $-446 - -72$)、Total PCDDs/PCDFs TEQ ($\beta = -256\text{g}$, 95%CI: $-449 - -64$)、Total TEQ ($\beta = -221\text{g}$, 95%CI: $-399 - -42$) において、出生時体重が有意に減少したが、新生児性別で層別して解析すると、男児においてのみ負の関連が認められ、女児では有意な関連がみられなかった。次に、異性体レベルで検討すると、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF ($\beta = -225\text{g}$, 95%CI: $-387 - -62$) においてのみ出生時体重に有意な減少が認められた。

【考 察】

動物実験からダイオキシン類などの環境化学物質による次世代影響として、生殖毒性、催奇形性、胎児発育遅延、甲状腺機能障害、免疫機能低下、神経発達障害などが懸念されているが、ヒトの曝露評価に基づくデータは極めて少ない。本研究は、母体血中ダイオキシン類濃度を胎内曝露指標として出生時体重に及ぼす負の影響を、毒性メカニズム解明や公衆衛生学的予防のために重要である異性体レベルで明らかにした初めての報告である。本研究の PCB・ダイオキシン類濃度 (17.5 TEQ pg/g lipid) は、福岡県の女性 (22.1 TEQ pg/g lipid) やオランダの女性 (28.4 TEQ pg/g lipid) よりも低く、台湾の女性 (13.6 TEQ pg/g lipid) よりもやや高いレベルであった。このように比較的 low 濃度曝露にもかかわらず、PCDDs TEQ や PCDFs TEQ において出生時体重が有意に減少していた。このことはフィンランドの研究で母乳中 PCDDs / PCDFs TEQ 濃度と負の相関関係がみられたとの報告とも一致する。異性体レベルでの検討では、母乳中 OCDD 濃度においてのみ出生時体重と関連がみられたとの報告 (Tajimi, 2005) があるのに対して、本研究では 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF においてのみ関連がみられた。台湾油症児の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF を含む PentaCDF 血中濃度は 5 倍対象児群より高いことが報告されており (Guo, 2004)、さらに油症患者の血中総 TEQ 濃度の 70% を 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が占めているとの報告 (Masuda, 2001) もある。また、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が胎盤に特異的に蓄積することが報告されており、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が特異的に胎盤に蓄積して胎盤機能を阻害し、あるいは胎児に直接的に移行して胎児発育に負の影響を与えている可能性も示唆された (Wang, 2004)。また、ダイオキシン類の出生時体重への影響は男児においてのみ有意にみられ、胎児期において男児の方が PCDDs や PCDFs により高い感受性を示すことが示唆された。PCB・ダイオキシン類曝露影響の性差は、これまで高濃度 TCDD 曝露での性比低下や一般生活の低濃度 PCB 類曝露での幼児期の女性的遊行動の増加などが報告されており、男児のより高いダイオキシン類への感受性は性ホルモン等の関与が示唆されるが、今後さらに検討が必要である。

本研究は、ダイオキシン類の異性体レベルで詳細に検討を行い、より大きなサンプルサイズで、胎児期曝露を母乳より正確に評価できる母体血にて評価を行い、詳細な交絡因子の調整を行った点において、これまでの研究に比較して結果の信頼性が高いと考えられる。

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

Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight

(ヒト胎児期における PCB・ダイオキシン類曝露が出生時体重に及ぼす影響)

一般生活環境におけるダイオキシン類の経胎盤や経母乳による胎児や乳児への次世代影響が懸念されている。疫学的には PCB 類や DDT の胎児期曝露による早産や SGA のリスク上昇や、出生時体重や身長の低下などが報告されているが、ダイオキシン類の影響について報告したものはまだ限定的であることから、本研究ではダイオキシン類の胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、妊娠期から立ち上げたコホート研究にて前向きに検討を行った。また、ダイオキシン類の胎児期曝露をより正確に評価できる母体血を曝露指標として異性体レベルで詳細に検討し、さらに影響の性差も検討することを目的とした。研究対象者は妊娠 23～35 週の妊婦で同意を得た母児 514 組である。妊婦およびそのパートナーに対して、既往歴、教育歴、経済状況、生活習慣などに関する自記式質問紙調査を実施し、医療診療録から母親と児の妊娠・出産時情報を収集した。また、妊娠中期～後期および出産直後に母親から採血を行い、母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度を 29 種類の異性体につき測定を行った。本研究で得られた母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度 (17.5 TEQ pg/g lipid) は、世界的に見ても比較的低濃度の曝露レベルであったにもかかわらず、PCDDs TEQ や PCDFs TEQ において 10 倍曝露レベルが上昇すると出生時体重が有意に 230～250 g 減少していた。また、新生児性別で層別して解析を行うと、男児においてのみ負の関連が認められ、女児では有意な関連がみられなかった。さらに異性体レベルで検討を行うと、2,3,4,7,8-PeCDF においてのみ出生時体重が有意に 225 g 減少する結果であった。2,3,4,7,8-PeCDF が特異的に胎盤に蓄積して胎盤機能を障害し、あるいは胎児に直接的に移行して胎児発育に負の影響を与えている可能性も示唆された。

発表後、副査の有賀教授より、高濃度曝露影響と低濃度曝露影響でのメカニズムの違いについて、出生体重への影響についてのメカニズムについての質問があり、動物実験などから異なるメカニズムの存在が示唆されていること、甲状腺機能を介するメカニズム、Ah レセプターとエストロゲンレセプターとのシグナル経路の応答が関係している可能性もある等の回答があった。異性体で有意差みられた 2,3,4,7,8-PeCD においての影響の性差の質問に対しては、男児・女児ともに有意差がみられたが、男児で影響が大きかったと回答した。

主査の水上新教授より、先行研究において高濃度曝露で出生男女比が変わったには何故か、

有意差のみられた 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 異性体の濃度において、男児を出産した母親と女兒を出産した母親で、その濃度の違いはあったのかとの質問があった。これらに対し、今後検討したいとの回答した。地域による曝露濃度の違いはどのように説明されるのかとの質問に対して、日本における発生源の 90%はごみの焼却に由来するとされている。また、体内曝露源の 98%が食品由来で、日本人の場合はその 70%ぐらいが魚摂取に由来すると回答した。

副査の岸教授より、甲状腺機能を介して体重が減少しているとの考察をされるのなら、この対象者で出生体重が低い子どもの母親の甲状腺機能をみるべきではないかとの質問があり、甲状腺機能の検討を行っていないが今後、検討したいと回答した。また、ダイオキシン類濃度が 10 倍上昇すれば出生体重が 250 g 減少する結果であったが、同じコホートで喫煙に関する遺伝子多型の結果でも 300 g 減少する報告があるが、喫煙とダイオキシン類の相対的な影響の違いについての質問に対しては、今後の検討課題であると回答した。

本論文は母体血中ダイオキシン類濃度を胎内曝露指標として出生時体重に及ぼす負の影響を、毒性メカニズム解明や公衆衛生学的観点から重要である異性体レベルで明らかにした世界で初めての報告として高く評価され、今後更なるヒトにおけるダイオキシン類の次世代影響解明への貢献が期待される。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。