

学位論文題名

一般生活環境レベルのヒト胎児期PCBs・ダイオキシン類曝露が
出生時体格と生後18カ月時の免疫アレルギーに及ぼす影響

学位論文内容の要旨

【背景と目的】PCBs・ダイオキシン類は難分解性の環境化学物質で動物やヒト組織から検出される。これらの化学物質は胎盤を通過し、胎児は子宮内で曝露を受ける。胎児は化学物質に脆弱で、胎児期曝露が出生後の次世代健康に与える影響が懸念されている (Toft et al., 2004)。本研究の目的は、下記の (I) (II) (III) の研究を通じて一般生活環境での比較的低濃度のPCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露が新生児の体格および生後18カ月の免疫アレルギーに及ぼす影響を検討することである。化学物質の体内負荷量に影響する要因は国や地域で異なるが、日本の妊婦の曝露レベルと生活・食習慣などの多様な要因との関連を検討した報告はわずかである。そこで最初に (I) 日本の妊婦血のPCBs・ダイオキシン類濃度に関連する要因について検討した。次に、PCBsにおいて抗エストロゲン様PCBsの胎児期曝露が出生時体格を減少させると報告されたが明確な結論は得られておらず (Murphy et al., 2010)、また、我々の研究グループは、母体血中ダイオキシン類TEQが10倍になる毎に出生体重が221g減少し、この傾向は特に男児で顕著であると既に報告しているが、PCBsと出生時体格の関連は検討されていない (Konishi et al., 2009)。そこで本稿では (II) PCBsおよび抗エストロゲン様PCBsの胎児期曝露と出生時体格との関連を検討した。最後に、ダイオキシン類の胎児期曝露は出生後の胸腺萎縮や免疫異常と関連すると報告されたが (Smialowicz et al., 2008)、母乳中のダイオキシン類濃度と血中免疫成分との関連は認められず (Kaneko et al., 2006)、一貫した結果が得られていないので、(III) PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露が生後18カ月時のアレルギー・感染症リスクに与える影響を検討した。

【対象と方法】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出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ (Hokkaido Study on Environment and Children's Health)」の一部で、対象者は2002年7月から2005年10月の期間に札幌市の一般病院・産科を受診した妊娠23週～35週の妊婦で、インフォームドコンセントの得られた母児514組である。自記式調査票により妊婦とその配偶者から、既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、医療診療録から母児の分娩情報、児の出生時所見を、また生後18カ月時の追跡調査票から乳幼児390名の受動喫煙、母乳期間、アレルギー・感染症発症などの情報を収集した。妊娠中期～後期に母親から採血し、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426名の母体血中PCBs・ダイオキシン類を測定した。解析方法は (I) 母体血中PCBs・ダイオキシン類濃度に有意に関連する要因をステップワイズ法により重回帰分析を用いて、PCBs・ダイオキシン類濃度に対する相対的な影響力を検討した。また (II) 重回帰分析を用いて従属変数をPCBs濃度、従属変数を出生時体格(体重・身長・胸囲・

頭囲)として、在胎週数、非妊娠時 BMI、採血時期、出産歴、母親の年齢、妊娠時飲酒歴、児の性別、世帯収入で調整して解析した。妊娠高血圧症候群の妊婦・双胎は対象から除外した。さらに (Ⅲ) ロジスティック回帰分析を用いて独立変数をダイオキシン類濃度(四分位)、従属変数を食物アレルギー・アトピー性皮膚炎・喘息・中耳炎の発症リスクとして、母親の年齢、教育歴、非妊娠時 BMI、両親のアレルギー疾患既往歴、年長同胞の有無、採血時期、児の性別、母乳栄養期間、児の受動喫煙、および集団保育歴で調整し解析を行った。本研究は北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】本研究は (Ⅰ) 母体血中 PCBs・ダイオキシン類濃度と母親の年齢、非妊娠時体重、分娩年、北海道居住期間、出産歴、喫煙歴、妊娠時飲酒状況、魚摂取量、および牛肉摂取頻度の間に有意な関連を認めた。これらの変数で、PCBs・ダイオキシン類は特に母親の年齢 (PCBs: 標準化 $\beta=0.47$, $p<0.001$)、出産歴 (ダイオキシン類: 標準化 $\beta=-0.36$, $p<0.001$)、および分娩年 (ダイオキシン類: 標準化 $\beta=-0.21$, $p<0.001$) と有意に関連した。また、(Ⅱ) 413 名の母児で、母体血中抗エストロゲン様 PCBs 濃度 (log10) と出生時体格の間で有意な関連は認めなかった (体重: $\beta=-0.032$, $p=0.49$, 身長: $\beta=0.015$, $p=0.8$, 胸囲: $\beta=0.015$, $p=0.8$, 頭囲: $\beta=-0.05$, $p=0.32$)。さらに、(Ⅲ) 367 名の母児で、18 カ月児の中耳炎発症率が、母体血中 PCDFs TEQ および PCDFs の異性体 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の第 1 四分位に対する第 4 四分位において有意に高いことが認められた (PCDFs: OR=2.5, 95%CI=1.1-5.9, 傾向性 $p=0.027$, 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF: OR=2.8, 95%CI=1.2-6.6, 傾向性 $p=0.015$)。さらに男児でこの関連は顕著であった (PCDFs: OR=3.8, 95%CI=1.1-13, 傾向性 $p=0.012$)。しかし、ダイオキシン類とアレルギー発症リスクの間に明確な関連は認められず、また、PCBs とアレルギーおよび感染症発症リスクの間にも明確な関連は認められなかった。

【考察】本研究から、(Ⅰ) 妊娠前・妊娠中の喫煙は妊婦の PCBs・ダイオキシン類濃度を低下させ、これは喫煙によって胎盤・胎児を含む母体外へ排出が亢進することが関与すると考えられた。また、妊娠中の飲酒および牛肉摂取はダイオキシン類濃度を増加させ、これは飲酒による肝代謝の変化および食事の西洋化による曝露源の変化が関与すると考えられた。また、(Ⅱ) 先行研究で、本研究の結果と同様に、汚染魚を摂取する集団 (血中 PCBs 濃度 4.7ng/g) において、妊娠中の抗エストロゲン様 PCBs 濃度は出生時体重と関連が認められなかった (Murphy et al., 2010)。本研究対象者の母体血中 PCBs 濃度は、国内・外の研究結果よりも低いレベルであるので (血中 PCBs 濃度 0.45ng/g)、PCBs の胎児期曝露が新生児の出生時体格に与える影響は検出できなかった可能性が示唆された (Konishi et al., 2009)。さらに、(Ⅲ) ダイオキシン類の胎児期曝露は、乳幼児の中耳炎発症リスクを増加させ、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF がこれに最も関与する可能性が示された。また、この傾向は特に男児で顕著で、ダイオキシン類の毒性に関与する芳香族炭化水素受容体の感受性における性差などが関与すると考えられた。

【結論】一般生活環境においてダイオキシン類の胎児期曝露は胎児発育を抑制し、免疫系に影響を与え、乳幼児期の感染症リスクを増加させる可能性が示された。また、これらの胎児期曝露は、成長後のアレルギー疾患などの発症リスクに影響する可能性が考えられた。よって、他の環境化学物質による複合的な胎児期曝露、出生後の母乳や離乳食からの曝露による影響について、免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる学童期まで追跡調査する必要があると考えられた。現在の胎児期曝露は安全なレベルではない可能性があるため、環境化学物質の健康影響に対する予防原則の観点から、その環境への排出を規制し、次世代への健康リスクを低減するために母親の喫煙や飲酒など生活習慣の改善や社会的環境整備が重要であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	玉城英彦
副査	教授	佐藤典宏
副査	教授	寺沢浩一
副査	教授	有賀正

学位論文題名

一般生活環境レベルのヒト胎児期PCBs・ダイオキシン類曝露が 出生時体格と生後18カ月時の免疫アレルギーに及ぼす影響

申請者は (I) 日本の妊婦血の PCBs・ダイオキシン類濃度に関連する要因, (II) PCBs および抗エストロゲン様 PCBs の胎児期曝露と出生時体格との関連, (III) PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露が生後 18 か月時のアレルギー・感染症リスクに与える影響を検討した。母児 514 組を対象とし, 妊娠時の自記式調査票, 医療診療録, および出産後 18 か月時の追跡調査票から両親および児の情報を得た。妊娠中期～後期の母体血中 PCBs・ダイオキシン類を測定した。本研究では (I) 妊娠中の飲酒および牛肉摂取は PCBs・ダイオキシン類濃度を増加させ, また, 妊婦の北海道居住期間および分娩年の経過は PCBs・ダイオキシン類濃度を低下させた。また, (II) 母体血中抗エストロゲン様 PCBs 濃度と出生時体格の間で有意な関連は認めなかった。さらに, (III) ダイオキシン類の胎児期曝露は生後 18 か月の中耳炎発症リスクを特に男児で増加させ, 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF はこの影響にもっとも関与することが示唆された。

主査の玉城教授から多変量解析を用いた結果に対する妥当性の質問があった。申請者は中毒事故である油症でも PCDF の異性体である 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF がもっとも症状と関連すると報告されており, 本研究の結果と一致すると説明した。また動物実験でもダイオキシン類の胎児期曝露による免疫抑制効果が実証されていることから, 本研究の結果の妥当性を説明した。しかし, 本研究は乳幼児の生体試料を得ておらず, 血中免疫成分の評価がされていない点が不十分であると説明した。副査の寺沢教授から倫理審査の重要性に関する質問があった。申請者は倫理審査の際は具体的で詳細な研究計画を作成し, 研究の目的, 意義, 対象者に対するインフォームドコンセントの取得方法, 研究により期待される成果, 予測される危険と不利益に対する配慮などの情報を含む必要があると説明した。副査の有賀教授から乳幼児の 18 か月のアレルギー・感染症発症リスク

評価に関して質問があった。申請者は本研究では乳幼児のアレルギー・感染症リスクを評価し、この結果が成長後に継続するか、またアレルギー発症リスクと関連がないという結果が妥当であるかは学童期まで追跡しないと結論が得られないと説明した。副査の有賀教授からダイオキシン類の曝露に対する感受性の性差について質問があった。申請者はPCBs・ダイオキシン類は内分泌かく乱物質であり、性ホルモンの作用により男児が影響を受けやすい可能性が報告されていることを説明した。また、先行研究で、ダイオキシン類曝露に対して性比、出生体重においても男児がより影響を受けやすいことが報告されており、本研究の結果と一致すると説明した。副査の佐藤教授から飲酒とダイオキシン類濃度との関連について質問があった。申請者は日本の成人を対象にした先行研究でも、アルコール摂取が血中ダイオキシン類濃度を増加させることが報告されており、本研究の結果と一致すると説明した。この先行研究では詳細なメカニズムは不明であるが、アルコール摂取が肝臓代謝に影響し、2次的にダイオキシン類代謝に影響する可能性と、高脂肪の食品摂取の代理指標となっている可能性が示唆されており、本研究も同様な可能性を示したと説明した。副査の佐藤教授から母体血中ダイオキシン類濃度を四分位で4群に分類した解析について質問があった。申請者はアレルギー感染症リスクに対して、もっとも低い群と高い群で比較を行い、集団としてのリスク差を検討する目的で解析したと説明した。また、ダイオキシン類濃度を連続変数で解析しても結果に対する有意性は同じであったと説明した。

この論文は一般生活環境においてダイオキシン類の胎児期曝露が免疫系に影響を与え、乳幼児期の感染症リスクを増加させる可能性を示した点で高く評価され、今後、免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる学童期まで追跡調査することにより、さらにPCBs・ダイオキシン類の次世代の健康影響も評価することができると期待される。

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て申請者が博士（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。