

調査・研究終了報告書

研究分野：保健

調査・研究名	油症患者の体内に残留するダイオキシン類等の実態把握と代謝機構の解析
研究者名（所属） ※〇印：研究代表者	〇堀 就英、飛石和大、新谷依子、酒谷圭一、中村麻子、重富敬太、工藤愛透翔（生活化学課）、佐藤 環（計測技術課）、古谷貴志（ウイルス課）、平川周作（水質課）、熊谷博史、高尾佳子（企画情報管理課）、白石博昭（所長）、宮脇 崇（北九州市立大学）、中原剛士（九州大学）
本庁関係部・課	保健医療介護部生活衛生課
調査・研究期間	令和4年度～6年度（3年間）
調査・研究区分	1. 種類 <input checked="" type="checkbox"/> 行政研究 <input type="checkbox"/> 課題研究 <input checked="" type="checkbox"/> 共同研究（共同機関名：九州大学） <input type="checkbox"/> 受託研究（委託機関名：） 2. 目的 <input type="checkbox"/> 基礎研究 <input type="checkbox"/> 応用研究 <input type="checkbox"/> 開発研究
福岡県総合計画	基本方向：誰もが住み慣れたところで働き、長く元気に暮らし、子どもを安心して産み育てることができる 中項目：安全で安心して暮らせる地域づくり 小項目：暮らし・食品の安全の推進
ワンヘルス実践6つの柱	柱6「環境と人と動物のより良い関係づくり」
ワンヘルス研究の位置づけ	本研究は、油症の原因物質であるダイオキシン類が、人の活動により放出され、人や動物への蓄積が問題となる環境汚染物質であることを踏まえ、これらの難分解性化学物質が人、動物、環境に及ぼす影響を総合的に解明するという観点から、ワンヘルス研究に位置づけられる。
福岡県環境総合ビジョン（第五次福岡県環境総合基本計画）※環境関係のみ	柱： テーマ：
外部研究資金	（厚生労働行政推進調査事業費） <input checked="" type="checkbox"/> 採択 <input type="checkbox"/> 申請予定 <input type="checkbox"/> 申請中 <input type="checkbox"/> 予定なし
キーワード	①ポリ塩化ジベンゾフラン ②ポリ塩化ビフェニル（PCB） ③同居家族認定 ④ドッキングシミュレーション ⑤次世代調査
研究内容	
<p>1) 背景、目的及び必要性</p> <p>油症の原因物質であるダイオキシン類やPCBは脂溶性が高く、体外への排泄が困難なため、事件発生から半世紀が経過した現在も患者血液から高濃度に検出される。本研究は、油症検診の受診者（認定患者及び未認定者）について血液中ダイオキシン類等の体内残留実態を明らかにし、患者認定の評価に資するほか、不安を抱える患者や行政施策に有用な知見を提供することを目的とする。</p>	
<p>2) 概要</p> <p>ア) 油症検診受診者のダイオキシン類・PCB測定の実施、国内検査機関との精度管理による分析値の信頼性確保：毎年度に実施</p> <p>イ) 生体内PCB代謝機構の解析：1～2年目に<i>in silico</i> 解析、3年目に<i>in vitro</i> 代謝実験を実施</p> <p>ウ) 油症診断データベースの運用及び検診受診者の傾向把握：毎年度に実施</p> <p>エ) 高分解能GC/MSを用いた測定技術の検討：1～2年目に機器分析条件の最適化、3年目に高感度化の検討</p>	
<p>3) 達成度及び得られた成果</p> <p>令和4年～6年度の全国油症検診の受診者のべ1,041名について血液中ダイオキシン類濃度を測定した。得られた測定値を全国油症治療研究班に報告した結果、令和4年度に2名、5年度に4名及び6年度に4名の計10名が新たに患者認定を受けた。油症発生後に出生した未認定者のべ399名の血液中2,3,4,7,8-pentaCDF濃度は、すべてが油症診断基準で「通常濃度」に区分される30 pg/g（脂肪重量当たり）未満であった。令和3年度から運用を開始した高分解能GC/MSの測定条件の最適化を検討し、少量の血液から血液中のダイオキシン類を高感度に検出できる分析方法を構築した。この機器分析法を用いた分析精度管理の結果は良好であった。<i>In silico</i> ドッキングシミュレーションによる解析で油症患者のPCB代謝に関与する可能性が示唆されたCYP2A6分子種と、油症診断基準の一つとして用いられる特徴的なPCB異性体（CB118、CB153及びCB156）を<i>in vitro</i> 系で反応させた。その結果、CB118及びCB153では特徴的な水酸化代謝物の生成が確認され、患者体内におけるPCB代謝経路の一部が明らかとなった。一方、CB156では代謝物が確認されなかった。</p>	
<p>4) 県民の健康の保持又は環境の保全への貢献</p> <p>当研究で確立したダイオキシン類の測定手法は一般人における環境曝露調査や職業性の曝露調査においても技術転用が可能な方法である。</p>	

5) 調査・研究結果の独創性、新規性

油症患者の体内に残留するダイオキシン類の実態を把握し、健康影響との関連性解析に資する唯一の研究である。

6) 成果の活用状況

得られた測定結果は油症認定における判断資料となる。油症検診受診者に対して検診結果として通知されている。

7) 当該調査・研究課題に関する発表等

① 行政に対する情報提供

・令和4年度、5年度及び6年度厚生労働行政推進調査事業費・食品の安全確保推進研究事業「食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究」総括・分担研究報告書。

② 県民への情報提供

なし

③ 学会誌掲載、学会発表

【学会誌掲載】

・堀就英、飛石和大、安武大輔、新谷依子、古谷貴志、高尾佳子、戸高尊、広瀬勇氣、香月進、辻学、同居家族条件によって認定された油症患者の血液中ダイオキシン類と傾向。福岡医学雑誌、2023. 114(1). 10-16.

【学会発表】

・堀就英、中村麻子、堀内康孝、小木曾俊孝、志水信弘、令和5年度福岡県油症検診受診者における血液中PCB濃度について。第71回福岡県公衆衛生学会、2024年5月14日、福岡市。

・新谷依子、古谷貴志、堀就英、飛石和大、香月進、辻学、血液中PCB濃度分析のクロスチェック（2023年度）。第3回環境化学物質合同大会（第32回環境化学討論会）、2024年7月2-5日、広島市。

・平川周作、堀就英、香月進、宮脇崇、平野将司、水川葉月、野見山桂、岩田久人、辻学、In silico シミュレーション及び in vitro 代謝試験によるヒト CYPs を介した PCBs の代謝能評価。第3回環境化学物質合同大会（第32回環境化学討論会）、2024年7月2-5日、広島市。

・Tsuguhide Hori, Kazuhiro Tobiishi, Yoriko Shintani, Takashi Furutani, Takashi Todaka, Yuki Hirose, Gaku Tsuji. Concentrations of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in the blood of Yusho patients fifty-five years after the incident. 44th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs), 2024.9.29-10.3, Singapore.

・堀就英、福岡県油症検診受診者における血液中PCB濃度の現状。第83回日本公衆衛生学会総会、2024年10月29-31日、札幌市。

・古谷貴志、新谷依子、堀就英、飛石和大、香月進、辻学、血液中ダイオキシン類分析のクロスチェック（2022年度）。環境化学物質3学会合同大会（第31回環境化学討論会）、2023年5月30-6月2日、徳島市。

・堀就英、新谷依子、飛石和大、佐藤環、古谷貴志、戸高尊、広瀬勇氣、辻学、油症発生から50年—患者血液中のダイオキシン類及びPCB濃度の現状—。第55回日本薬剤師会学術大会、2022年10月9-10日、仙台市。

・平川周作、堀就英、香月進、宮脇崇、平野将司、岩田久人、辻学、油症患者におけるダイオキシン類の蓄積特性と in silicoドッキングシミュレーションによるチトクロームP450を介した代謝予測。環境化学物質3学会合同大会（第30回環境化学討論会）、2022年6月13-16日、富山市。

・新谷依子、堀就英、古谷貴志、飛石和大、平川博仙、香月進、辻学、血液中PCB濃度分析のクロスチェック（2021年度）。環境化学物質3学会合同大会（第30回環境化学討論会）、2022年6月13-16日、富山市。

④ その他

なし

8) 研究経費

令和4年度：③外部研究費(その他) 【金額：35,000 千円，委託名：厚生労働行政推進調査事業費補助金】

令和5年度：③外部研究費(その他) 【金額：35,000 千円，委託名：厚生労働行政推進調査事業費補助金】

令和6年度：③外部研究費(その他) 【金額：35,000 千円，委託名：厚生労働行政推進調査事業費補助金】

9) 備考

①血液試料の前処理工程における操作ブランクの低減、②測定技術を後継する人材、人員の確保・教育、機材の確保が課題であった。