

油症等のダイオキシン類による人体影響と 遺伝要因との関連の解明に関する研究

研究期間（平成 25 年度～27 年度）

梶原淳睦*、平川博仙*、堀 就英*、高橋浩司*、安武大輔*、新谷依子*、飛石和大*、
塚谷裕子*、宮脇 崇*、櫻井利彦*、新谷俊二*、高尾佳子*、西 巧*、香月 進*、
古江増隆**、岸 玲子***、月森清巳****

要 旨

油症事件は PCB 及びダイオキシン類が食品に混入して摂食された食中毒事例であり、PCB 及びダイオキシン類によるヒト健康への影響解明の基礎資料として研究されてきた。平成 13 年から 26 年までに油症認定患者 2,277 名（平成 27 年 2 月現在）の約 39.8%（907 名）の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、濃度分布の実態を解析した結果、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民の血液中ダイオキシン類濃度と比較して、毒性の強い 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が平均で約 10 倍、最大値で 100 倍近い高い濃度を示した。油症患者のダイオキシン類の人体影響と遺伝要因との関係では、芳香族炭化水素受容体（AhR）等の遺伝子型との関連を解析した。次に、同居家族認定の油症患者の血液中ダイオキシン類濃度を集計し比較すると一般人に近い値であった。また、母児間のダイオキシン類移行について解析した結果、母体から胎児への移行は胎盤で抑制されていると考えられ、子の血液中ダイオキシン類濃度は母乳摂取による影響が大きいことが示唆された。

[キーワード：油症，ダイオキシン類，PCDF，血液，健康影響，次世代]

1 はじめに

油症事件は 1968 年に発生した世界初の PCB 及びダイオキシン類が食品に混入して摂食された食中毒事例であり、事件発生初期より長期に亘り調査研究されてきた。ダイオキシン類の人体影響を解明するには、油症事件のようなダイオキシン類がヒトに大量に摂取された事例を詳細に追跡調査することが非常に有効な手段と考えられている。このため、油症研究は PCB 及びダイオキシン類によるヒト健康への影響解明の基礎資料として注目されてきた。当研究所は長期に亘り油症患者の認定に必要な血液中の PCB、PCQ 及び PCDF 濃度の分析を担当してきた。その過程で、少量(5g)の血液を用いた PCB 及びダイオキシン類の一斉分析法^{1),2)}を開発した。その結果、全国油症一斉検診時に多くの被験者から採血し血液中のダイオキシン類の濃度を同族体ごとに明らかにすることが可能になった。

本研究では、当研究所で開発した微量高感度ダイオキシ

ン・PCB 類一斉分析法を用い、事件発生後 40 年が経過した後も油症患者の血液中に残るダイオキシン類の同族体ごとの詳細な濃度を明らかにした。これらのダイオキシン類濃度の測定データと全国の油症一斉検診結果を油症データベースに蓄積し、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度と検診項目の異常や臨床症状、AhR 等の遺伝子型を比較することで³⁾、ダイオキシン類のヒトの健康への影響が明らかになると考えられている。さらに、平成 24 年(2012 年)12 月に油症診断基準追補(同居家族の条件追補)が加わり、同居家族による油症患者が認定されている。この同居家族認定の油症患者の血液中ダイオキシン類濃度を集計し、従来の油症認定患者と比較した⁴⁾。次に、油症研究から発展し、妊婦の血液中のダイオキシン・PCB 類等濃度を測定することにより胎児期・乳幼児におけるダイオキシン類の曝露量を調査し、先天性異常や発育障害との関連といった次世代への影響を調査した。

*福岡県保健環境研究所 (〒818-0135 福岡県太宰府市大字向佐野 3 9)

**九州大学医学部 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3 丁目 1 の 1)

***北大環境健康科学研究教育センター (〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 7 丁目)

****福岡市立こども病院 (〒810-0063 福岡市中央区唐人町2丁目5の1)

2 研究方法

2-1 調査対象

平成 25-27 年の全国の油症検診受診者の総数は 2,079 名(速報値)で、受診者の検診データを油症データベースに登録した。このうち血液中ダイオキシン類検査対象者は総数 1,008 名(認定患者 572 名、未認定者 436 名)であった。平成 27 年度の検診データは解析中であるため、平成 13 年(2001 年)から平成 26 年(2014 年)までの 14 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者は 907 名の検査結果を用いて解析した。

化学物質の先天性異常への影響を解明するため、北海道コホートで採取された、先天性心疾患の出産例及び対照群の 345 件のさい帯血中ダイオキシン・PCB 類濃度を測定した。

2-2 分析方法

血液中ダイオキシン・PCB 類の抽出・精製方法は①凍結乾燥による血液の脱水、②高速溶媒抽出装置(ASE)による脂肪抽出、③カラムクロマトグラフィー(硝酸銀-シリカゲル、活性炭)による精製の 3 段階の工程で構成されている。胎盤等ははさみで細切後血液と同様凍結乾燥-ASE-カラムクロマトグラフィーによる抽出・精製、さい帯は凍結乾燥後はさみで細切-ASE-カラムクロマトグラフィーによる抽出・精製を行った。体脂肪は溶媒による抽出後カラムクロマトグラフィーによる精製を行った。

試料中のダイオキシン類(PCDD(7種類)、PCDF(10種類)、ノンオルソ PCB(4種類))の同定・定量には、溶媒除去大容量注入装置(SCLV injection system, SGE 製)を装着した高分解能ガスクロマトグラフ/質量分析計(HP 6890GC/Micromass AUTOSPEC ULTIMA)を用いた。モノオルト PCB(8種類)を含む PCB 類(66種類)は高分解能ガスクロマトグラフ/質量分析計を用い、スプリットレスインジェクション方式で測定した。OH-PCB の測定は液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS/MS)を用いた。

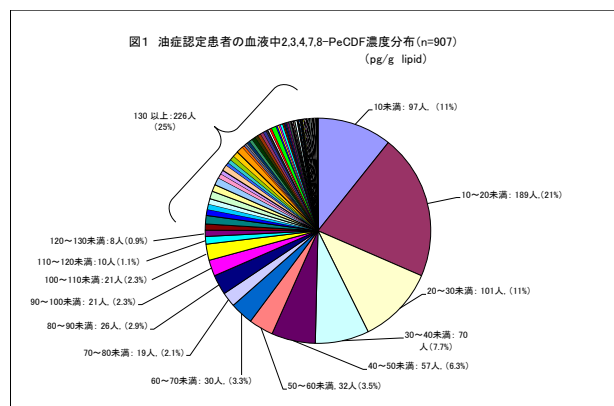
油症検診で蓄積された症状や血液中ダイオキシン濃度等のデータはデータベース化され、必要に応じ遺伝子情報等との比較、解析および評価に使用されている。また、平成 20 年度に油症患者の健康実態調査が行われ、油症発症当時から症状や治療内容、家族状況等が調査・集計された。

3 結果及び考察

3-1 油症患者の血液中ダイオキシン類の分析結果

平成 13 年度から 26 年度までの 14 年間に血液中ダイオ

キシン類濃度を分析した油症認定患者 907 名の平成 26 年末現在の平均年齢は 65.6 歳(31-97 歳)で、内訳は男性 422 名、女性 485 名であり、これは平成 27 年 2 月の全認定患者(2,277 名)の約 39.8%に相当する。図 1 に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1,792pg/g lipid と広範囲であるが約 57%の認定患者は 50pg/g lipid 未満であった。



3-2 血液中ダイオキシン類濃度の半減期と AhR の一塩基多型(SNP)の関係³⁾

AhR 遺伝子のプロモーター領域の SNP (C⇒T の変異) 調査結果と血液中ダイオキシン類濃度の半減期の関係を血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50pg /g lipid 以上の油症患者を対象に解析すると、調査対象の油症患者の SNP では T/T 型は人数が少なく解析対象にならなかった。C/C 型と C/T 型で比較すると C/C 型よりも C/T 型において半減期が長いという結果であった。しかし、半減期の長さは、症状の違いと関係していると報告されており、特に皮膚的症状が強い患者の半減期が短い。C/T 型の患者の方が、症状が弱いという可能性が考えられる。油症発症後 40 年が経過しており、因果関係が逆の可能性もある。つまり、症状が強く出ていた患者が短い半減期で早く排出され、先に症状が弱くなる可能性も考慮する必要がある。また、T/T 型の調査対象の油症患者が少なかったことも考慮する必要がある。今後さらに対象人数を増加し、状況を合わせることで適切な推定が可能であると考える。

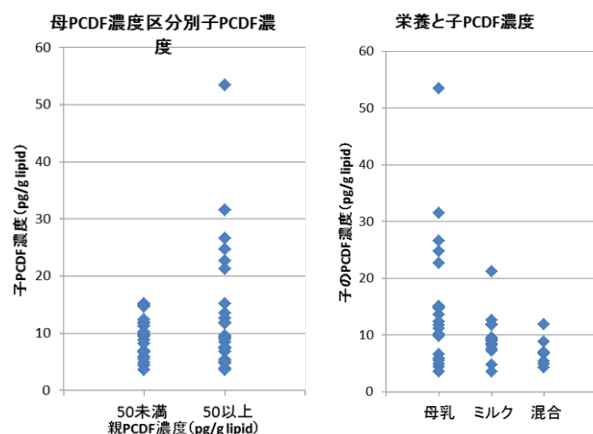
3-3 同居家族による油症患者認定者の血液中ダイオキシン類の分析結果⁴⁾

平成 24 年(2012 年)12 月に油症診断基準追補(同居家族の条件追補)が加わったことから、これまでに 250 名以上が同居家族による油症患者と認定されている。このうち

平成 25 年度に 51 名、平成 26 年度に 24 名の同居家族認定患者が油症検診を受診した。油症認定患者 907 名のうち同居家族認定患者 75 名とその他の油症患者 832 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を比較すると、同居家族認定患者を除く油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 94pg TEQ/g lipid、同居家族認定患者および対照群の一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) はそれぞれ 36、37pg TEQ/g lipid であった。同居家族認定患者と一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) はほぼ同じ値であった。同居家族認定患者を除く油症認定患者、同居家族認定患者および対照群の一般住民の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均値はそれぞれ 120、29 および 17pg /g lipid であった。同居家族認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均値は認定患者全体の平均値より低く、一般人に近い値であった。一方、同居家族認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 4.4~320 pg /g lipid であり、50pg/g lipid を超える受診者が 10 名存在した。これらの方々は従来の認定基準でも患者認定されると考えられた。

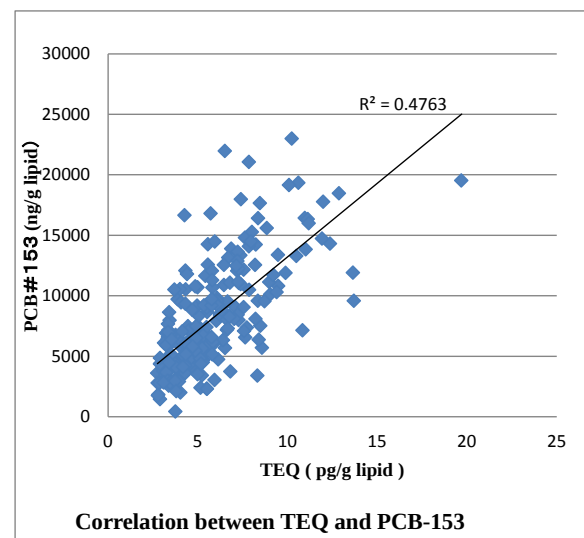
3-4 母児のダイオキシン類の曝露量と継世代移行量の評価⁵⁾

油症患者の母親と油症発症後に生まれた子の血液中ダイオキシン類濃度を比較しダイオキシン類の継世代移行量を解析した。油症発症後に出産した者で、油症検診時に血液中ダイオキシン類濃度を測定している者は、親 34 人、子 54 人であった。母の血液中ダイオキシン類濃度と子の血液中ダイオキシン類濃度関係を見ると母の PCDF 濃度が高い方が、子の PCDF 濃度が高いことが分かった。次に子に与えた栄養別、子の血液中ダイオキシン類濃度を比較すると、「混合」群、「ミルク」群、「母乳」群の順に子の PCB 濃度分布幅が大きくなることが分かった。従って、子の血液中ダイオキシン類濃度は母乳摂取による影響が大きいことが示唆された。



3-5 さい帯血中ダイオキシン、PCB 類濃度の評価⁶⁾

北海道コホートで採取された、先天性心疾患の出産例及び対照群の 345 件のさい帯血中のダイオキシン類の総 TEQ、PCDD、PCDF、non-ortho PCB 及び mono-ortho PCB 濃度はそれぞれ 5.7、3.1、1.2、1.4 及び 0.1 pg TEQ/g lipid で総 TEQ は血液に比べ 34%の低い値であった。総 PCB 濃度は 49ng/g lipid であり、さい帯血中の総 PCB 濃度も血液に比べ 30%低い値であった。また、異性体別に見ると 6 塩素異性体が全体の 34.3%を占め、5-7 塩素異性体で 61.9%を占めた。個別異性体では PCB-153 が総 PCB 濃度の 16.4%を占め、総 PCB 濃度と極めて顕著な正の相関を示した。PCB-153 濃度と総 TEQ にも正の相関が見られた。このことは血液中 PCB-153 濃度を測定することでダイオキシン類濃度が推定できる可能性を示唆しており、ダイオキシン類のリスク評価を測定が容易な PCB 濃度の測定で代替できる可能性が示唆された。



4 まとめ

油症研究は PCB 及びダイオキシン類によるヒト健康への影響解明の基礎研究と考えられてきた。平成 13 年から 26 年までに油症認定患者 2,277 名(平成 27 年 2 月現在)の約 39.8% (907 名)の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、濃度分布の実態を解析した結果、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民の血液中ダイオキシン類濃度と比較して、毒性の強い 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が平均で約 10 倍、最大値で 100 倍近い高い濃度を示した。油症患者のダイオキシン類の人体影響と遺伝要因との関係では、芳香族炭化水素受容体 (AhR) 等の遺伝子型との関連を解析した結果、C/T 型において半減期が長いという結果が示唆された。次に、平成 24 年(2012 年)12 月に油症診断基準追補(同居家族の条件追補)が加わった同居家族

認定の油症患者の血液中ダイオキシン類濃度を集計し比較すると、同居家族認定患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般人に近い値であった。また、油症患者の母児間のダイオキシン類移行について解析した結果、子の血液中ダイオキシン類濃度は母乳摂取による影響が大きいことが示唆された。

5 行政的意義, 貢献

本研究の成果は油症患者をはじめヒト血液中のダイオキシン類汚染度を正確に把握し、ダイオキシン類の人体蓄積量評価及び健康影響の解明等はダイオキシン対策のための基礎資料となるものと思われる。有害物質を精密に計測してデータを蓄積すること、さらに迅速に分析するための方法を開発することは、県民の健康被害を未然に防ぐことに繋がり、ダイオキシン類の汚染問題が発生した場合の円滑で速やかな行政対応に寄与する。開発された分析方法は、本研究所におけるダイオキシン類分析法として運用されるのみならず、高精度かつ迅速な試験法として、他の分析機関等への技術移転も期待される。

文 献

- 1) T. Todaka, et al.: New protocol for dioxin analysis of blood. Fukuoka Igaku Zasshi. 94. 148-157. 2003.
- 2) T. Iida and T. Todaka.: Measurement of dioxin in human blood: Improvement of analytical method. Industrial Health. 41. 197-204. 2003.
- 3) 松本伸哉他, :カネミ油症患者のダイオキシン類の半減期と芳香族炭化水素受容体(AhR)のSNPの関係. 福岡医学雑誌, 106(5), 139-143, 2015.
- 4) 梶原淳睦他, :油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布. 福岡医学雑誌, 106(5), 149-153, 2015.
- 5) 和氣徳夫他, : ダイオキシン類曝露による継世代健康影響と遺伝的感受性要因との関連に関する研究, 環境研究総合推進費平成 26 年度報告書, 2015
- 6) J.Kajiwara, et al.: CONGENER-SPECIFIC COMPARISON OF DIOXIN AND PCB CONCENTRATIONS IN UMBILICAL CORD BLOOD COLLECTED IN HOKKAIDOU, JAPAN, Organohalogen Compounds. 77. 405-408. 2015