



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	一般生活環境レベルの妊娠中PCBs曝露が妊婦と新生児の甲状腺機能および3歳児の行動、精神症状に及ぼす影響：芳香族炭化水素受容体遺伝子多型との関連において〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	馬場, 俊明
Description	配架番号：1697
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7045号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70833
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshiaki_Baba_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 馬場 俊明

学 位 論 文 題 名

一般生活環境レベルの妊娠中 PCBs 曝露が妊婦と新生児の甲状腺機能および 3 歳児の行動、
精神症状に及ぼす影響 — 芳香族炭化水素受容体遺伝子多型との関連において

(The effects of exposure to background polychlorinated biphenyls on thyroid hormone levels in pregnant women and neonates and child psychiatric symptoms at age 3 years in relation to aryl hydrocarbon receptor polymorphisms)

【背景と目的】

ポリ塩化ビフェニル (Polychlorinated biphenyls ; PCBs)は難分解性の有機化合物で、広く環境や人体に蓄積する。一般住民の PCBs 曝露は食物が最大部分を占める。ヒトおよび動物における PCBs 曝露による健康影響には、肝臓、甲状腺、皮膚、眼、免疫、神経発達の変化、出生体重の低下、生殖毒性および発がんがある。PCBs の毒性については、ダイオキシン様毒性が最も良く研究されているが、非ダイオキシン様 PCBs (NDL-PCBs) の甲状腺、肝臓、免疫系、生殖および神経発達への影響も動物実験も、個別の NDL-PCB の同位体について報告がある。甲状腺ホルモン (TH) は、ヒトの発達、特に神経発達において欠かせないことから、PCBs を含む甲状腺ホルモンかく乱化学物質 (TDCs) に関する関心が近年高まっている。Coplanar (または dioxin-like) PCBs は芳香族炭化水素受容体 (AhR) 転写因子に結合し、活性化することによりダイオキシン様毒性を示す。AhR の多型は数種類報告されており、そのうち最も研究されているのが Lys554Arg である。AhR は AhR nuclear translocator (ARNT) と二量体を形成し、CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 などの異物代謝酵素の遺伝子をコードしているダイオキシン応答領域に作用する。一方、NDL-PCB の毒性の特徴は十分に解明されていない。この結果、DL-PCB における Toxic equivalent の概念のような統一的な尺度が NDL-PCBs に関しては存在していない。Gauger らは、動物実験の結果から、PCB126 のようなような AhR リガンドが CYP1A1 を誘導し、それが NDL-PCB を甲状腺ホルモンレセプター (TR) に作用するアナログに変化させるという二段階の過程を提案した (Gauger et al., 2007)。このことは AhR が DL-PCB と NDL-PCB の両方とどのように相互作用を示し、TH 平衡をかく乱するかを研究する必要性を示唆する。以上を検討した結果、PCBs のダイオキシン毒性と、AhR に関連する遺伝子多型を考慮して、PCBs が TH、さらに神経発達に対する影響を評価する研究を計画した。本研究全体の目的は、PCBs のダイオキシン毒性の有無と遺伝子多型による作用の違いに着目しながら、母児の TH 濃度を介して 3 歳児の精神症状に影響を与えるかどうかを明らかにすることである。第 1 章では、まず妊娠中の一般生活環境レベルの PCBs 曝露が母児の TH 濃度に及ぼす影響を疫学的に評価することを目的とした。第 2 章は PCBs が精神症状に与える影響を評価し、第 1 章の結果と合わせて、その影響が TH 濃度の変化を介しているかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

札幌市内の 1 産科病院を受診した妊娠 23~35 週の妊婦で、インフォームドコンセントの後参加に同意を得られた母子 514 組を対象とした。研究参加時に自記式の調査票によりベースラインの情報を得た。分娩後 5 日以内に魚介類の摂取に関する食物摂取頻度調査票を記入した。分娩歴、母の分娩時身長体重、分娩方法、出産時の妊娠週数、児の性別と体格等の医学的情報は診療録から得た。ゲノム DNA は母の血液のリンパ球から抽出した。AhR 多型は minor groove binder (MGB) プローブを用いて TaqMan PCR 法で行った。母児の TSH と FT4 濃度の測定は札幌市衛生研究所により市のマスクリーニング事業として行われた。母体血

は妊娠 30 週以降に末梢の静脈から採血し、PCDDs、PCDFs および PCBs を高分解能ガスクロマトグラフ/高分解能質量分析装置(HRGC/HRMS)により測定した。2 から 3 歳の幼児における精神症状を評価する標準化された自記式調査票である Child Behavior Check List 2/3 を月齢 42 ヶ月以降に保護者に郵送して回答を得た。曝露要因である PCB に関してはダイオキシン毒性に注目して(総) PCBs、NDL-PCBs、Coplanar PCBs、および Coplanar PCB-TEQ の 4 種類のグルーピングで解析を行った。17 種類の母児の属性を検討し、重回帰分析を行った。さらに、児の性別、AhR Arg554Lys 多型による層別化解析を行った。さらに、さらに各甲状腺ホルモン(母の TSH、FT4、児の TSH、FT4)によって調整を行い、それぞれの解析を行った。NDL-PCBs は、WHO により 2005 年に toxic equivalency factor (TEF)が与えられた coplanar PCBs を除く全ての PCBs と定義した。Coplanar PCBs の Toxic equivalent (TEQ)値は同じ TEF を用いて計算した。母児の属性等の単変量解析により共変量と判断した変数について調整し、重回帰分析を行った。母の TH と児の TH に関して別のモデルを作成した。各解析の統計学的有意水準はすべて $p < 0.05$ とした。全ての参加者は文書による説明と同意を提出した。研究プロトコルは北海道大学医学研究科の倫理委員会で承認を得た。

【結果】

血中 PCBs 濃度を測定した母($n = 426$)のうち、甲状腺疾患の治療を受けている者 ($n = 10$)は除外した。残りの母子の 416 組のうち、TH を測定した 386 人の妊婦と 411 人の新生児を解析に用いた。CBCL 2/3 については、上記のうち 331 人から回答が得られた。サンプル全体の解析では、4 つの PCB グルーピングといずれの TH もすべてのモデルにおいて有意な関連は見られなかった。分娩方法、および児の性別による層別化解析でも有意な関連は見られなかった。総 PCBs および non-dioxin-like PCBs は、AhR Arg554Lys の heterozygous variant の妊婦において妊娠中の血中 FT4 と有意な負の関連を認めた。各 PCB グルーピングと CBCL 各スケールの多変量解析では、いずれの組合せでも有意な関連は見られなかった。児の性別による層別化解析(重回帰分析)では、4 種類の PCB のグループと各 CBCL スケールの間に有意な関連は見られなかった。AhR Arg554Lys の多型による層別化解析では、Heterozygous variant 群で、Coplanar PCBs と Destructive scale の負の有意な関連が見られた。児の FT4 を投入したモデルで、Coplanar PCB と Depressed scale の間に有意な負の相関が見られた。また、AhR Arg554Lys の多型による層別化解析を母の FT4 で調整したところ、すべての組合せで有意な関連は見られなかった。児の TSH と総得点、外向尺度、aggressive および destructive との正の関連、母の TSH と外向尺度、sleep problems, aggressive および destructive との正の関連、母の FT4 と destructive との負の関連をそれぞれ有意に示した。

【考察】

本研究では総 PCBs と NDL-PCBs 濃度の上昇が AhR の heterozygous variant 群で母の FT4 濃度低下と有意に関連していた。これは、PCBs が TH に与える影響において遺伝環境交互作用の存在を示した初めての研究である。

本研究では、PCBs による CBCL への健康への悪影響が TH を介しているかを検証することは結果的にできなかった。より曝露濃度の高いコホート等での検証が望まれる。

札幌市では妊婦および新生児に対して TSH と FT4 の測定を行い、対象者が治療を受けられる仕組みを整えている。このことにより先天性の甲状腺機能低下症による知的障害だけでなく、3 歳児の行動の障害や精神症状が予防され、本研究で母または児の FT4 濃度を介した PCB による CBCL 得点の上昇が観察されなかった可能性がある。このことは、本コホートにおいて児の FT4 と精神症状の関連が見られなかったことも説明しうる。

多くの交絡要因候補が考慮されたが、今回測定されなかった OH-PCBs のような要因が PCBs と TH の関連に影響を与えた可能性が否定できない。当研究グループは OH-PCB を本研究同じ対象について測定し、さらなる検討を行う予定である。