



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ダイオキシン類，有機フッ素系化学物質の曝露による乳幼児のアレルギー・感染症への影響
Author(s)	宮下，ちひろ
Description	表彰論文要旨
Citation	北海道公衆衛生学雑誌，30(2)，24-26
Issue Date	2017-03-31
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71759
Type	journal article
File Information	HJPH30_24.pdf



ダイオキシン類, 有機フッ素系化学物質の曝露による 乳幼児のアレルギー・感染症への影響

宮下ちひろ

【背景と研究の目的】

ポリ塩化ビフェニル (PCBs) は耐熱性や絶縁性等の特性から変圧器やコンデンサなどの絶縁油として使用されていた。ポリ塩化ジベンゾ-p-ジオキシン (PCDD) 7種, ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) 10種, ノンオルソPCBs 4種, およびモノオルソPCBs 8種の合計29種類の化合物は, 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD) と分子構造および毒性メカニズムが類似しており, ダイオキシン類 (Dioxin-like compound) として総称される。1970年代以降, 使用・製造の規制および発生の防止がなされているが, PCBs・ダイオキシン類は世界中の環境や食物, 生体組織から広く検出される環境化学物質である¹⁾。

有機フッ素化合物 (perfluoroalkyl acids: PFAAs) は, 絶縁性, 撥水撥油性をはじめとする優れた表面特性を有する環境化学物質である。界面活性剤, 難燃剤, 接着剤, 半導体など幅広い分野で汎用された。末端にもつスルホン酸またはカルボン酸によって分類され, 炭素鎖の長さにより物質が異なる。PFAAsであるパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) やパーフルオロオクタン酸 (PFOA) は2009年に残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants; POPs) により使用が制限されが, 生物学的半減期はPFOS 5.4年, PFOA 3.8年と長く, 難分解性・高残留性の物質であることから体内蓄積によるヒトへの健康影響が危惧されている。動物実験でPFOS, PFOA曝露が免疫系に与える影響として免疫抑制, 抗体産生抑制, 胸腺重量の減少, リンパ重量の減少が報告された²⁾。

PCBs・ダイオキシン類およびPFAAsは妊婦の胎盤を

通過して臍帯血を通して胎児の組織に移行する。妊娠中, 特に妊娠後期は胎児への栄養供給がピークを迎え, 母親の脂質の異化代謝が活性化し, 脂質共に臍帯血を通して母から胎児へPCBs・ダイオキシン類およびPFAAsが伝えられる。胎児期から生後早期の免疫機能は発達途中で未熟であるために環境要因に影響を受けやすく, この時期に受けた影響は生まれた後に生涯にわたって継続する可能性が示されている。しかし, どの程度の胎児期曝露レベルで次世代の生体影響が引き起こされるかについて, ヒトを対象にした疫学研究はわずかである。

そこで, 本研究では, 我々が日常生活で曝露される低レベルで, 胎児期の複合的PCBs・ダイオキシン類およびPFAAsの曝露が, ヒトに対してアレルギー・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, 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 (札幌コホート) である。対象者は2002年7月から2005年10月の期間に札幌市の一産科医療機関を受診した妊娠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・高分解能マスマスペクトメトリー (HRGC/HRMS) で426名の母体血中のPCBs・ダイオキシン類濃度を測定して曝露評価を実施した。また, WHOが設定した毒性等価係数 (toxic equivalency factor; TEF) を用いてダイオキシン類 (29種類) の毒性等価量 (toxic equivalent TEQ) の算出を行った。さらに液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて447名の母体血中PFOS・PFOA濃度を測定して曝露評価を実施した。

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター

連絡先: 宮下ちひろ

T 060-0812

北海道札幌市北区北12条西7丁目

T E L : 011-706-4749

F A X : 011-706-4725

E-mail : miyasita@med.hokudai.ac.jp

統計解析は重回帰分析またはロジスティック回帰分析を用いて独立変数をPCBs・ダイオキシン類およびPFAAs濃度（連続変数・四分位）、従属変数を出生体格、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、交絡要因で調整し多変量解析を行った。本研究は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^{3,4,5,6)}。

【結 果】

ダイオキシン類の曝露レベルについては、北海道スタディ（札幌コーホート）の母体血中総ダイオキシン類濃度は16.5 TEQ pg/g lipid（中央値）で、出産可能年齢の女性で比較した場合、国内（福岡：22.1 TEQ pg/g lipid）、およびオランダ（35.8 TEQ pg/lipid）やドイツ（28.4 TEQ pg/lipid）、アメリカ（NY）（39.1 TEQ pg/lipid）などより低いことがわかった²⁾。母体血中ダイオキシン類濃度は母親が高齢、初産、妊娠中に飲酒あり、および海産物や牛肉の摂取が多い妊婦で増加した³⁾。

免疫アレルギーについては、母のダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血IgEレベルが低下し、生後18か月までの感染症増加と関連が認められた。PCDFs TEQレベルを25%毎に4つに分けたところ（四分位）、最も濃度が低い第1四分位に対して、最も濃度が高い第4四分位では中耳炎オッズ比（Odds Ratio; OR）が2.5倍（95%信頼区間（CI）=1.1-5.9）に増加した。性別で分けると、ダイオキシン類への感受性は男児でより強く中耳炎オッズ比は3.8倍（95% CI=1.1-13）に増加したが（図1）、女児では関連は認められなかった⁴⁾。

母体血中PCBs濃度とアレルギー・感染症との有意の関連は認められなかった。またPCBsの異性体別にエストロゲン様作用・抗エストロゲン様作用・その他に分類した母体血中PCBs濃度と、新生児の出生体格（体重・身長・胸囲・頭囲）およびSGA（small for gestational age）リスクについて有意な関連は認められなかった⁵⁾。

北海道スタディ（札幌コーホート）における、PFOS・PFOAの曝露レベル（PFOS: 5.2 ng/mL）はアメリカ（オハイオ）（PFOS: 13.6 ng/mL）やデンマーク（PFOS: 34.4 ng/mL）、およびノルウェー（PFOS: 13.0 ng/mL）などより低かったが、免疫アレルギーへの影響を調べると、母体血中PFOS・PFOA濃度とIgE濃度との間に曲線関係が認められ、女児においてPFOA濃度が高いと臍帯血IgE濃度が有意に低く、 $\log_{10}$ PFOA濃度が0.3 ng/mLから0.7 ng/mLに変化したとき $\log_{10}$ IgE濃度は-0.863 IU/mLと大きく低下した。生後18か月のアレルギー・感染症リスクとは有意な関連が認められなかった⁶⁾。母体血中PFOS・PFOA濃度は初産および海産物の摂取が多い妊婦で増加した³⁾。

【考 察】

本研究から、ダイオキシン類の胎児期曝露は免疫系に影響を与え、乳幼児の中耳炎発症リスクを特に男児で増加させ、この影響にはPCDFの異性体である2,3,4,7,8-PeCDFが最も関与する可能性が示された⁴⁾。この結果は、出生性別の比率、リンパ球サブセット比および出生時体重についても男児の方が影響を受けやすいという疫学の先行研究の報告と一致した^{7,8,9)}。動物実験でも同様に、妊娠した母親ラットにTCDD投与した場合、その仔動物に免疫抑制を起こす最小毒性量（NOAEL）は、雌より雄仔動物は3分の1程度で低いことが報告されている¹⁰⁾。今後は、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。

マウスにおける動物実験では、有機フッ素化合物曝露により免疫抑制およびIgM抗体産生抑制が認められているが¹¹⁾、本研究では、胎児期の有機フッ素化合物曝露と1歳半までのアレルギー・感染症リスクについて関連は認められなかった。明らかな生体影響を引き起こす曝露レベルより、本研究の曝露レベルは相対的に低い可能が示された。また、乳幼児期の免疫機能は発達途中のためにアレルギーの診断が難しく、アウトカムの誤分類が結果に影響した可能性がある。引き続き母体血中PFAAs濃度と幼児期以降のアレルギー疾患および感染症との関連を検討し、胎児期PFAAs曝露が生後の免疫アレルギーへ及ぼす影響について明らかにする予定である⁶⁾。

【今後の課題】

北海道スタディの対象集団は国内および諸外国と比較して低い曝露レベルであったが、ダイオキシン類、PFAAsによる胎児期曝露は次世代のIgE、アレルギー・感染症に影響を与えた。さらにこの影響について性差が

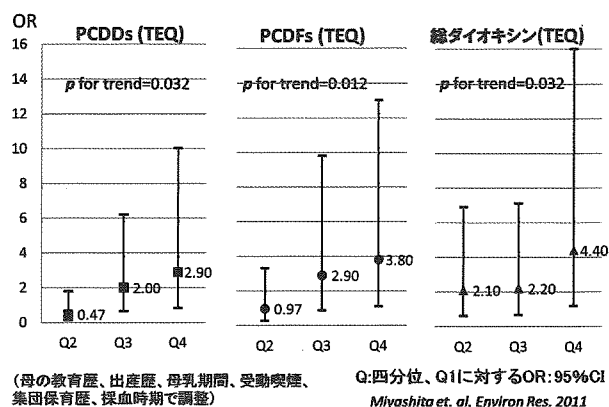


図1 母体血中ダイオキシン類と生後18か月の中耳炎リスク

認められ、男児の方が強かった。我々の結果は現在の胎児期曝露の濃度レベルでも依然として安全なレベルではない可能性を示唆しているので妊婦の体内負荷量を増加させない、または低減させることが望ましいと考えられる。今後の北海道スタディでのリスク評価については、近年増加する小児アレルギー・感染症への影響についてはアレルギー診断が明確になる学童期から思春期にかけてさらに検討する予定である。低濃度曝露による次世代影響について国内の疫学データでリスク評価を行うことは重要であるが、特に、近年、POPs条約で濃度が低下したPFOSとPFOAに比べて、国内で曝露量が増加しているPFNA、PFDAなど炭素鎖が長いPFAAsのリスク評価を行うことで規制など対策に活用することを今後の課題として捉えている。

本研究は、厚生労働科学研究、文部科学省科学研究、および環境省環境研究総合推進費の研究助成を受けて実施している。参加者、協力医療機関関係者、多くの共同研究者などに多大なご協力を賜り、厚く感謝申し上げます。

- 1) Masuda, Y. Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere*. 43, 925-930, 2001.
- 2) 宮下ら他. 乳幼児のアレルギー・感染症へのダイオキシン類、有機フッ素系化合物質曝露による影響. *公衆衛生*. 79 (11), 805-811, 2015.
- 3) Miyashita C., et al. Demographic, behavioral, dietary, and socioeconomic characteristics related to persistent organic pollutants and mercury levels in pregnant women in Japan. *Chemosphere*. 133, 13-21, 2015.
- 4) Miyashita C., et al. Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res*. 111 (4) : 551-558, 2011.
- 5) Miyashita C., et al. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size. *Science of the Total Environment*. 533, 256-265, 2015.
- 6) Okada E., et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res*. 112 (1) : 118-125, 2012.
- 7) Sonneborn D., et al. Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 22 (3), 202-13, 2008
- 8) Nagayama, J., et al. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. *Chemosphere*. 67, S393-398, 2007.
- 9) Mocarelli P., et al. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet*. 10 : 348 (9024) : 409, 1996.
- 10) Luebke RW et al. The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental or adult exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 9 (1) : 1-26, 2006.
- 11) Peden-Adams MM., et al. Suppression of humoral immunity following exposure to the perfluorinated insecticide sulfluramid. *J Toxicol Environ Health A*. 70 (13) : 1130-41, 2007.