

氏 名 (本籍)	なか 中      むら 村      とも 朋      ゆき 之
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2 6 0 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 (博 士 課 程) 医 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	周産期におけるダイオキシン類およびポリ塩素化 ビフェニルの曝露評価に関する研究－Tohoku Study of Child Developmentにおける解析－

(主 査)

論 文 審 査 委 員      教 授 佐 藤      洋      教 授 辻      一 郎

教 授 八 重 樫   伸 夫

# 論文内容要旨

ポリ塩素化ジベンゾパラジオキシン (PCDDs), ポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDFs) およびダイオキシン様 PCBs (DL-PCBs) の総称であるダイオキシン類, およびポリ塩素化ビフェニル (PCBs) は, 環境残留性有機汚染物質 (POPs) の一種とされている。これらは難分解性, 高蓄積性を有し, 人の健康および生態系に対する有害性を持った化学物質であり, 環境中において低濃度ではあるが, 広く検出されている。近年, こうした一般環境における汚染レベルにおいて, これら化学物質の周産期曝露が, 出生後の児の発達に影響を及ぼしている可能性があるとの報告が海外の出生コホート研究によりなされており, 妊婦, 胎児および新生児の曝露状況を把握することは重要である。

本研究では, 東北地区の住民を対象に実施している前向きコホート調査 (Tohoku Study of Child Development: TSCD, 以降, TSCD と称す) において登録した母親から採取した母乳, 母体血および臍帯血を用いた。これら生体試料中のダイオキシン類および PCBs の分析は, 測定対象の異性体が非常に多く, 超微量物質の測定でもあることから, 結果を得るまでに多くの時間と費用を要する。したがって, 今後, TSCD において分析を進めるにあたり, 分析の効率化が必要となる。よって本研究では, 異性体の分布および生体試料間の関係を明らかにし, 測定を進めていくべき生体試料の提案や測定対象異性体の絞り込みなど, 方向性を提示するために, これら化学物質濃度を測定した。試料の分析は, 精確な異性体情報を把握するために, 安定同位体を使用した内標準法を採用し, HRGC-HRMS を用いて全異性体分析を実施した。

TSCD では今後, 生体試料中の化学物質濃度の分析を進め, 化学物質濃度と子供の神経行動学的発達との関連を解析する。本研究では, 解析を実施するにあたり, 生体試料中の化学物質濃度に関連すると推察される項目に関して検討を行った。検討にあたっては, 以下の項目 (出産歴, 母親の年齢, BMI, 妊娠期間中の体重増加割合, 魚摂取量, 喫煙習慣, 妊娠期間における飲酒の有無) を選択し, 重回帰分析を行い, 生体試料中の化学物質濃度とそれぞれの項目との関連性について解析を行った。

母乳, 母体血および臍帯血中のダイオキシン類ならびに PCBs 濃度の測定の結果, 3つの生体試料間における総 TEQ または総 PCBs 濃度の相関は, 母乳-母体血間の相関が高く ( $r=0.94$ ,  $0.93$ ,  $n=49$ ), 母乳-臍帯血間では前者と比較してやや低めの結果となった ( $r=0.79$ ,  $0.81$ ,  $n=49$ )。また各生体試料内における総 TEQ と総 PCBs の相関は高かった ( $r=0.88\sim 0.91$ ,  $n=49$ )。各生体試料内における分布を比較すると, 検出された主要な異性体のパターンは生体試料間で類似していた。各異性体の分布の状況を詳細に観察すると, 検出状況や全体の濃度に占める割合について細かな相違が観察された。

以上の結果から、総 TEQ や総 PCBs 濃度といった総濃度による評価では、母乳、母体血および臍帯血間で高い相関を示したことから、周産期に採取したこれら生体試料間で、曝露指標の代替は可能であるといえる。また、各生体試料内において総 TEQ と総 PCBs 間の相関が高いことから、総 PCBs 濃度からダイオキシン類による汚染状況を把握できることが示唆された。以上より、今後の化学分析の省力化が期待される。

重回帰分析の結果からは、出産歴がダイオキシン類と PCBs 濃度に関して負の関連を示し、母親の年齢が PCB 濃度に対して正の関連を示した。出産回数の増加に伴う濃度の低下については、妊娠・出産に伴う、妊娠中の胎児への化学物質の移行や母乳による母体外への排出を示唆するものである。母親の年齢と正の関連を示したものが PCBs 濃度だけであったことは、PCBs の体内半減期が PCDD/DFs と比較して長いこと、また PCBs の体内負荷量が大きいことが関連しているものと推察される。

主要な曝露源と考えられる魚の摂取量とダイオキシン類または PCBs の濃度との間には統計学的に有意な関連はなかった。この理由は明らかではないが、本研究の対象が妊婦であり、妊娠前と妊娠期における食生活の変化等が関係している可能性もある。

本研究では、母乳、母体血および臍帯血という3つの生体試料のダイオキシン類と PCBs の全異性体分析を行った。こうした分析はこれまで報告されておらず、曝露の観点から重要なデータを提供するものである。今後、化学分析のデータを増やした上で、現在進行中の子供の神経行動学的発達検査結果との関連を追及し、先行の出生コホート研究との比較を実施する。

## 審査結果の要旨

ダイオキシン類やポリ塩素化ビフェニル（PCBs）の周産期ばく露の出生児の発達への影響が懸念されている。本論文は、東北地方で進行中の出生コホートの母子の組から採取された母乳・母体血および臍帯血の3種の生体試料中のダイオキシン類とPCBの汚染状況を詳細に明らかにし、周産期ばく露を評価する上で貴重な結果をとりまとめた。

既存の海外の研究では、測定機器の精度と感度の制約から、両化合物の全ての異性体を対象とした測定は実施されていなかった。本論文は、両化合物の全異性体分析を行った世界初の研究である。すなわち、3種の生体試料中の詳細な異性体分布を解析した結果、試料間における分布の相違は大きくないこと、また各物質の生体試料間の相関が高く、それぞれの試料でのダイオキシン類とPCB間との相関も極めて高いことを明らかにした。さらに試料中ダイオキシン類とPCB濃度が、母親の出産歴によって低下することを確認し、これらの物質が胎盤・胎児へ、また母乳を介して母体外へ排出されていることを示した。PCB濃度が母親の年齢と正に相関している結果とあわせ、初産年齢の高齢化は、感受性の高い胎児および乳幼児にとってより高いリスクとなることも明らかにした。これら化学物質による主要なばく露源である魚の摂取量と生体試料中の化学物質濃度との関連は見出せなかった。さらに測定試料数を増やした上で再解析し、検証することも必要であろう。

本論文において、ダイオキシン類の毒性当量値と総PCB濃度との間に高い相関が観察されたことは、今後の出生コホート調査に極めて重要である。つまり、ダイオキシン類やPCBの測定費用が高額なので、多数を対象とする疫学調査が困難になっているが、より安価に測定可能な総PCB濃度等で多数測定し、別に詳細な原因物質（異性体）を追求するという戦略が可能であることを示す結果でもある。その意味において、本論文は現在進行中の出生コホート研究の周産期におけるダイオキシン類およびPCBのばく露状況を明らかにしただけでなく、今後研究・解析を進めていく上での化学分析の方向性を示した貢献は大きいといえる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文に値すると認める。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。