

氏名	保 田 ひとみ
学位論文題目	Prenatal dioxin exposure estimated from dioxins in breast milk and sex hormone levels in umbilical cord blood in Vietnamese newborn infants (ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の指標としての母乳中ダイオキシン濃度と臍帯血中性ホルモンの関係)

学位論文内容の要旨

研究目的

内分泌かく乱物質のダイオキシンは、男性の思春期発来や生殖機能に影響を及ぼすという報告がなされており、これはダイオキシンが胎児のテストステロン濃度に影響を与えている可能性を示唆している。筆者らのグループもダイオキシンの一つである母乳中テトラ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (TCDD) 濃度と自閉症との関係を報告している。しかしながら、その際周産期暴露指標として母乳中ダイオキシン濃度を用いてきたが、胎児への直接暴露を反映すると考えられる臍帯血中ダイオキシン濃度は測定していなかった。

そこで今回の目的は、母乳中ダイオキシン濃度が臍帯血中ダイオキシン濃度を反映しているのか否かを検証すること、そして母乳中ダイオキシン濃度と臍帯血中性ホルモンであるテストステロンとエストラジオールの関係性をみることにした。

実験方法

対象は、ベトナム戦争時枯葉剤で高濃度汚染された一地域であるビエンホア市の2012年からの出生コホート研究の一部である。

ダイオキシン濃度測定のために出生時に臍帯血を収集し、出生1ヵ月後に母乳を採取した。そのなかで、臍帯血 20mL 以上と母乳 10mL が採取可能であった 16 組で臍帯血と母乳ダイオキシン濃度、そして臍帯血の性ホルモン濃度と母乳ダイオキシン濃度を 162 組で比較検討した。なお、検体は冷凍保存し、ダイオキシンおよび性ホルモン濃度は日本にて測定した。

ダイオキシンは、ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (PCDD) の 7 異性体とポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の 10 異性体をガスクロマトグラフ高分解能質量分析装置にて測定し、テストステロンとエストラジオールは化学発光免疫測定法にて測定した。また、ダイオキシンの毒性等量 (TEQ) は、TCDD を最大の“1”とする 2005 年 WHO の報告を参照し計算した。

実験成績

TCDD 濃度と PCDD 類毒性等量は、母乳中と臍帯血中で有意な違いは無かった。また、PCDF 異性体の臍帯血中濃度は、1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサ塩化ジベンゾフラン (HxCDF) を除いて、母乳中濃度より明らかに高い傾向があった。また、臍帯血中の総毒性等量 (TEQ) は、

母乳中より 1.28 倍高いという結果であった。

母乳中と臍帯血中の TCDD 濃度の関係は相関係数が 0.90, 他に 123678 ヘキサ塩化ジベンゾ-パラジオキシン (HxCDD) や 123478 HxCDF, 123678 HxCDF, 123789 HxCDF, 1234678 HpCDF は, 母乳中と臍帯血中の濃度に有意な正相関を認めた。また, 母乳中と臍帯血中の総毒性等量 (TEQ) の相関係数は 0.70 と高い正の相関を示した。

次に, 母乳中ダイオキシン濃度と臍帯血中テストステロン, エストラジオールの関係を, 考えられる交絡要因 (母親の年齢, 分娩歴; 初産・経産, 教育歴, 収入, 在胎週数, 分娩様式; 経膈分娩・帝王切開) を考慮して重回帰分析を行なった。

女兒では, 臍帯血中のテストステロン濃度が, 母乳中の 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD や PCDD 毒性等量と有意な負の直線関係を認めたが, 男児ではいずれも有意な直線関係は認めなかった。

次に, 母乳中の TCDD 濃度を 5 分位, 総毒性等量を 4 分位して, それぞれの濃度群・総毒性等量群とテストステロン値を, 交絡要因を調整して比較した。男児では, TCDD 濃度の 5 分位の “最も低い群 (<1.0 pg/g lipid)” に比べて “最も高い群 (≥ 5.5 pg/g lipid)” のみで有意にテストステロン値低下が認められた。女兒では “最も低い群 (<1.0 pg/g lipid)” に比べて “2 番目に高い群 (1.0-1.99 pg/g lipid)” と “3 番目に高い群 (2.0-2.99 pg/g lipid)” でテストステロン値低下が有意に認められた。また, 母乳中の各総毒性等量群間に男児のテストステロン値の明らかな傾向は認めなかったが, 女兒では 9.0-11.9 pg/g lipid 群で, 低値群 (<5.0 pg/g lipid) より有意にテストステロン値が低かった。

なお, 母乳中ダイオキシン濃度と臍帯血中エストラジオールとの関係は, 男女ともいずれも有意な関係は認めなかった。

総括および結論

母乳中の TCDD 濃度と総毒性等量は, 臍帯血中 TCDD 濃度と総毒性等量との高い相関性を示したことより, 母乳中ダイオキシン濃度は, 胎児へのダイオキシン暴露の良い指標と考えられた。

男児では TCDD の高濃度暴露で臍帯血テストステロンの減少をきたした。女兒では, TCDD 濃度と臍帯血テストステロンとの量反応関係は明確ではなかった一方で, 母乳中の総毒性等量増加に伴い臍帯血テストステロンが低下するという負の相関関係が認められた。以上より, 周産期ダイオキシン暴露は胎児のテストステロン濃度低下と関係するが, 男女により影響が異なることが示唆された。ダイオキシンがテストステロン低下に及ぼす機序として, 胎盤ホルモンより胎児の視床下部-脳下垂体-性腺軸にネガティブフィードバックがかかっているため, 胎児の性腺でのホルモン産生は少なく, そこをダイオキシンが抑制したことは考えにくい。また, 性器の異常もなかったことも, ダイオキシンの作用点が性腺ではないことを示唆している。性腺以外の性ホルモン産生部位としては, 胎盤-副腎系がある。胎児の副腎は単独では性ホルモンを産生できず, その前駆体の硫化デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) を産生して, 胎盤に送り, 胎盤ではそれを脱硫化して, 性ホルモンを産生する。このことから, ダイオキシンはこの胎盤-副腎系のいずれかの過程に働き, テストステロンを低下させた可能性が強いと思われる。