

分担研究報告書

ヒト肝臓中に残留するダイオキシン類等有機汚染物質

分担研究者 田辺信介 愛媛大学沿岸環境科学研究センター 教授

研究要旨

本研究では、以前の母乳調査で相対的に高い POPs 濃度がみられた愛媛県のヒト試料に着目し、愛媛大学医学部附属病院の病理解剖により得られた県内在住者の肝臓中 POPs 汚染の実態解明を試みた。愛媛県人の肝臓中 POPs レベルは、以前報告された日本人の汚染データの範囲内であった。しかしながら、HCHs 濃度のきわめて高い検体が存在し、過去における使用状況の地域差が肝臓中の濃度に反映されているものと考えられた。

A 研究目的

ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質 (POPs) は、環境での残留性や生物蓄積性が高いことから、ヒトを含む様々な生物相から検出されており、その毒性影響が懸念されている (Tanabe, 2000)。とくにダイオキシン類は、生体内で様々な毒性を発現することが知られており (Birnbaum, 1994)、依然としてその学術的関心は高い。わが国のヒトに対する POPs 曝露調査としては、平成 10 年に厚生省（現厚生労働省）が 1 府 18 県の初産婦から採取した母乳の汚染実態調査を実施している (厚生労働省, 1999)。この調査では、母乳の POPs 濃度に地域差がみられており、局所的・地域的な汚染源が窺われる。さらに、厚生省の調査対象外地域であった愛媛県在住初産婦の母乳の POPs 汚染実態を調査したわれわれの研究結果では、高い濃度のダイオキシン類や DDTs が検出され、地域固有な汚染源の存在が示唆された (国末ら, 2004)。このように、わが国では地域固有の POPs 汚染源が存在し、

その曝露はヒトへ及んでいるものと考えられるが、組織・臓器への蓄積に関する情報は依然として少ない。著者らの研究グループは以前、ダイオキシン類を除く POPs の人体汚染の現状と曝露の特徴に関する研究を実施し、腹腔内脂肪、肝臓、胆汁の分析データをもとに、その蓄積特性について興味深い知見を得た (Minh *et al.*, 2000, 2001)。しかしながら、ダイオキシン類のヒト臓器に関する汚染の調査例は乏しく、その蓄積特性に関する知見も少ない。実験動物を用いた研究によると、ダイオキシン類は肝臓へ集積することが報告されており、体内挙動や毒性発現を理解する上で、肝臓は重要な臓器と考えられている (Van den Berg *et al.*, 1994)。そこで本研究では、以前の母乳調査で相対的に高い POPs 濃度がみられた愛媛県のヒト試料に着目し、愛媛大学医学部附属病院の検死解剖により得られた県内在住者の肝臓中 POPs 汚染の実態解明を試みた

B 試料と方法

ヒト肝臓試料 ($n=3$) は、2003 年 12 月に愛媛大学医学部附属病院での病理解剖によって得られた。分析に供した試料はすべて、愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会承認下に、家族のインフォームドコンセントを得た。試料は、分析時まで -80°C で保存した。試料の詳細を表 1 に示す。

本研究では、ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ダイオキシン (PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs)、ポリ塩化ビフェニール (PCBs)、DDT 及びその代謝物 (DDTs)、クロルダン及びその類縁化合物 (CHLs)、ヘキサクロロシクロヘキサンの α 、 β 、 γ 異性体 (HCHs)、ヘキサクロロベンゼン (HCB) などの POPs を分析対象とした。これら POPs の分析は既法 (Tanabe, 2000; Minh *et al.*, 2000) に従い、PCDD/DFs とコプラナ PCBs (ダイオキシン類) の定性・定量は高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (HRGC-HRMS) でおこない、PCBs と有機塩素系農薬 (DDTs、CHLs、HCHs、HCB) の定量は電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフ (GC-ECD) によった。ダイオキシン類の毒性等量 (TEQs) の算出には、WHO が設定したヒト/哺乳動物の毒性等価係数 (TEF) を用いた (Van den Berg *et al.*, 1998)。肝臓中の POPs レベルはすべて、脂肪重当りの濃度で表示した。

C 結果

化学分析の結果、分析に供したすべての肝臓試料から POPs が検出された。ダイオキシン類の濃度は、mono-ortho コプラナ PCBs が最も高く、次いで PCDDs > non-ortho コプラナ PCBs > PCDFs の順であり、49 歳の男性 (検体番号 男性-2) が最も高値を示した (表 2)。わが国のヒト肝臓中ダイオキシン類汚染

表 1. 分析に供試した肝臓試料の詳細

| No. | 性別 | 年齢 | 臨床診断 |
|-----|----|----|------|
| 1 | 男性 | 34 | 肝不全 |
| 2 | 男性 | 49 | 肉腫 |
| 3 | 女性 | 59 | 白血病 |

に関する情報はきわめて少ないが、Takenaka ら (2002) は、採取地域は不明であるが、1998-99 年に採取した 28 検体のヒト肝臓中ダイオキシン類 (PCDD/DFs と non-ortho コプラナ PCBs) 濃度が 19-290 (平均 76) pg TEQs/g の範囲であったことを報告している。本研究で分析した愛媛県の肝臓中ダイオキシン類濃度は、女性-1 の検体でわずかに低い、Takenaka ら (2002) のデータの範囲内であった。著者らは以前に、愛媛県の母乳中ダイオキシン類の汚染実態調査を実施し、愛媛県のレベルは他府県と比べ相対的に高いことを示したが (国末ら, 2004)、本研究の肝臓試料ではそのような傾向は認められなかった。本研究に供試した検体数が少ないことから明らかなことは言えないが、上記の結果は、愛媛県と同様に相対的に高いダイオキシン類汚染が過去に存在した、もしくは現在存在している地域があることを暗示している。しかしながら、Takenaka ら (2002) の調査は 87 歳までの被験者を対象としていることから、年齢による要因も考えられ、愛媛県ではさらに年齢層を上げた調査が必要であろう。

ダイオキシン類の残留濃度に大きな差は認められなかったが、肝臓中 PCDD/DFs 組成を Takenaka ら (2002) の結果と比較したところ、愛媛県の試料で高い割合の 1, 2, 3, 6, 7, 8-H₆CDD の残留がみられた (図 1)。この傾向は

以前の母乳調査でも観察されており(国末ら, 2004)、愛媛県に 1,2,3,6,7,8-H₆CDD の汚染源が存在し、在住者が相対的に高いレベルで曝露していることを示唆している。わが国の主要なダイオキシン類放出源は、除草剤の PCP と CNP、そして一般廃棄物や医療廃棄物の焼却由来が挙げられている(Masunaga *et al.*, 2001a)。Sakai ら(2001)が報告している一般廃棄物焼却場の排ガスや Masunaga ら(2001b)が報告している PCP と CNP のダイオキシン類組成をみると、1,2,3,6,7,8-H₆CDD は検出されているものの、その残留割合は低い。ヒト組織中のダイオキシン類残留組成から汚染源を推定するこ

とは、ダイオキシン類の環境中での移動・拡散や分解、そして食物連鎖を通じた生物濃縮の過程で代謝や排泄がおこるため一般に困難であり、南ベトナムのように枯葉剤の影響で明らかに高い 2,3,7,8-TCDD 濃度がみられるような事例を除けば、通常汚染源の推定は難しいことが指摘されている(Schechter *et al.*, 1994)。しかしながら、1,2,3,6,7,8-H₆CDD が排ガス、PCP、CNP 中に普遍的に含まれることを考慮すると、愛媛県在住者は、これら汚染源に加え、他の特異な汚染源の曝露を受けていることが考えられ、その特定が今後の課題となった。

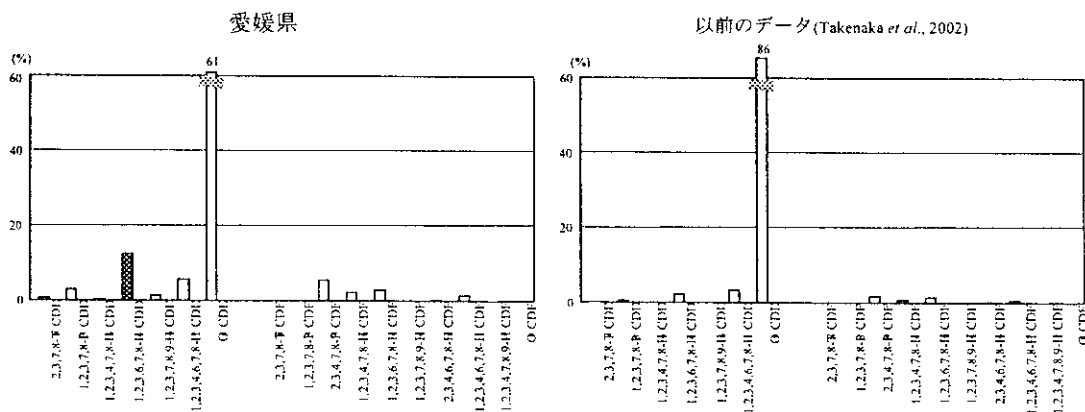


図1 愛媛県在住者の肝臓中PCDD/DFs残留組成と以前報告されたヒトデータとの比較

ダイオキシン類を除く POPs では、HCHs および DDTs が愛媛県在住者の肝臓で高く、次いで PCBs、CHLs、HCB の順であった(表 3)。DDTs や HCHs など有機塩素系農薬の濃度が相対的に高い傾向は、以前実施した愛媛県人の母乳調査でも観察されており(国末ら, 2004)、これら農薬の使用量や埋設量が過去多量であったこと(立川, 1968; 農林水産省, 2001)に起因しているものと考え

られる。しかしながら、愛媛県人の母乳中 HCHs 濃度は PCBs より低値であり(国末ら, 2004)、本研究の肝臓とは異なる濃度順位を示した。母乳を採取した初産婦の年齢が 25-35 歳と若いことを考慮すると、HCHs の曝露は近年減少している一方で、PCBs 曝露は今なお続いていることが推察された。また、本研究で分析した被験者の中で最も高齢である 49 歳の男性(過去の HCHs 曝

露が大きいことが予想される) の肝臓中 HCHs 濃度はきわめて高い値を示していることから、生体内で安定な β -HCHs は、いったん蓄積すると体外へ排泄されにくい物質であることが示唆された。著者らの研究グループが以前報告した東京都と千葉県の人肝臓中 POPs 濃度 (Minh *et al.*, 2001) を比較したところ、本研究で分析した愛媛県在住者の肝臓中レベルは、ほぼその範囲内であった (図 2)。東京都と千葉県の調査 (Minh *et al.*, 2001) では、79 歳までの被験者を対象としており、加齢による蓄積が報告されていることから、最大濃度はきわめて高い値を示している。それにもかかわらず、本研究で分析した 49 歳の男性 (検体番号 男性-2) の肝臓中 HCHs 濃度は、東京都と千葉県のデータの最大値を超えていた (図 2)。この結果は、前述した知見を支持しており、愛媛県在住者が過去大量の HCHs に曝露され、今なお高い濃度で体内に蓄積していることを示している。本研究で分析した 49 歳の男性 (検体番号 男性-2) の肝臓中 POPs 濃度は、34 歳の男性 (検体番号 男性-1) より明らかに高く、女性の被験者は 59 歳と高齢であるにもかかわらず、男性-2 のレベルより低値を示した (表 1, 2)。検体数が少ないためさらなる調査が必要であるが、上記の結果は、一般にヒト肝臓の POPs 濃度は加齢により増加するが、女性の場合、出産・授乳により POPs が胎児・乳児へ移行するため、加齢による増加傾向は弱いことを暗示している。加齢にともなう POPs 濃度の上昇傾向は、先に著者らが実施したヒト腹腔内脂肪の調査でも認められている (Minh *et al.*, 2001)。これらの結果を考えると、さらに高濃度の POPs

を体内に蓄積している高齢者グループの存在が予想され、その検証が今後必要であろう。

表3 愛媛県在住者の肝臓中有機塩素化合物濃度 (g/g 脂肪重当り)

| | 男性-1 | 男性-2 | 女性-1 |
|-------------------------|------|------|------|
| Age (year) | 34 | 49 | 59 |
| Lipid (%) | 2.2 | 2.7 | 4.1 |
| PCBs | 62 | 1000 | 210 |
| <i>p,p'</i> -DDE | 130 | 2000 | 250 |
| <i>p,p'</i> -DDD | 2.7 | 8.0 | 0.68 |
| <i>p,p'</i> -DDT | 9.6 | 34 | 6.5 |
| Ó DDTs | 140 | 2000 | 260 |
| oxychlordane | 5.4 | 66 | 35 |
| <i>trans</i> -nonachlor | 18 | 190 | 99 |
| <i>cis</i> -nonachlor | 2.6 | 37 | 8.5 |
| Ó CHLs | 26 | 290 | 140 |
| α -HCH | 0.31 | 2.5 | 0.59 |
| β -HCH | 76 | 2700 | 760 |
| Ó HCHs | 76 | 2700 | 760 |
| HCB | 21 | 46 | 9.0 |

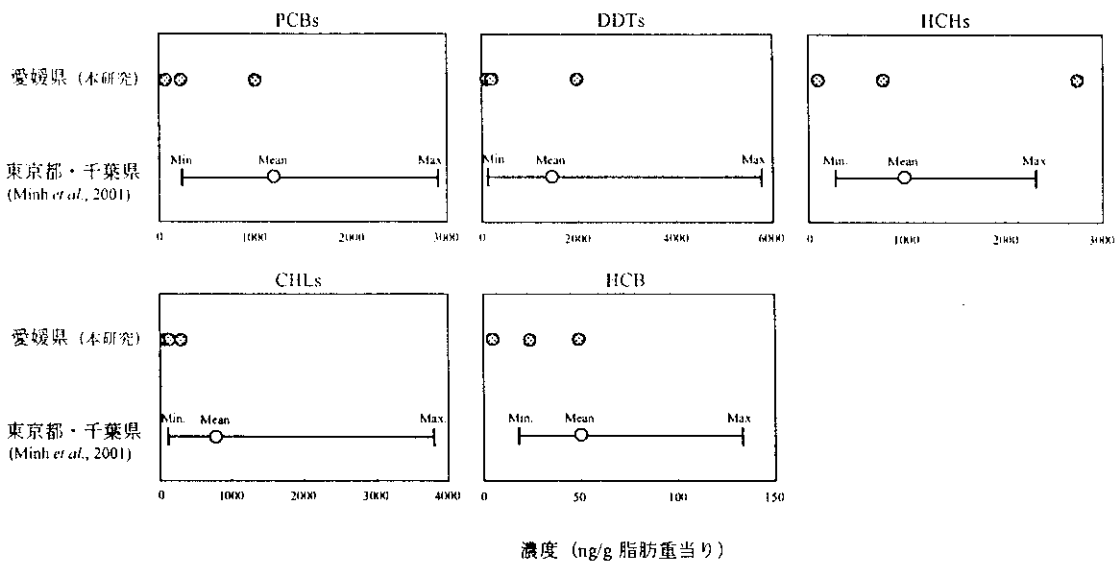


図2 愛媛県在住者の肝臓中POP濃度と東京都・千葉県のヒト肝臓で報告されたデータとの比較

E 結論

本研究は、愛媛県在住者の肝臓中ダイオキシン類等残留性有機汚染物質(POPs)について、その汚染実態を初めて明らかにした報告である。愛媛県人の肝臓中 POPs レベルは、以前報告された日本人の汚染データの範囲内であった。しかしながら、HCHs濃度のきわめて高い検体が存在し、過去における使用状況の地域差が肝臓中の濃度に反映されているものと考えられた。今後はさらに広範囲な調査を実施し、汚染の地域特性や年齢・性差について考察を深めるとともに、臓器特異的な POPs の蓄積状況および関連した毒性影響を検証することが課題である。

謝辞：本研究のために試料の提供に同意いただいた御家族の方々、ならびに協力いただいた担当医師、病理解剖執刀医師、技官の諸氏に深謝致します。

G 研究発表

論文発表

国末達也, 染矢雅之, 渡部真文, 豊田卓枝, 黒田優子, 長山淳哉, 田辺信介. (2004) 残留性有機汚染物質(POPs)による愛媛県在住初産婦の母乳汚染. 環境科学会誌. 17: 37-48.

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----|-----------|------|
| Takenaka S, Todaka T, Nakamura M, Hori S, Iida T, Yamada T, Hata J | Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and non-ortho, mono-ortho chlorine substituted biphenyls in Japanese human liver and adipose tissue. | Chemosphere | 49 | 161-172 | 2002 |
| Iida T, Todaka T | Measurement of dioxins in human blood:Improvement of analytical method. | Industrial Health | 41 | 197-204 | 2003 |
| Ito K, Nakazato T, Yamato K, Miyakawa Y, Yamada T, Hozumi N, Segawa K, Ikeda Y, Kizaki M | Induction of apoptosis in leukemic cells by homovanillic acid derivative, capsaicin, through oxidative stress: Implication of p53 at ser-15 residue by reactive oxygen species. | Cancer Research | 64 | 1071-1078 | 2004 |
| Ito K, Nakazato T, Murakami A, Yamato K, Miyakawa Y, Yamada T, Hozumi N, Ohigashi H, Ikeda Y | Induction of apoptosis in human myeloid leukemic cells by 1'-acetoxychavicol acetate through a mitochondrial- and Fas-mediated dual mechanism. | Clinical Cancer Research | 10 | 2120-2130 | 2004 |
| | | | | | |

20031283

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。