

抗体等が知られている。

油症において認められる抗核抗体の性状を明らかにするため抗核抗体を構成する特異自己抗体として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を検討した。2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、抗 Sm 抗体を 1 例、抗セントロメア抗体を 6 例、抗 DNA 抗体を 13 例において上昇を認めた。抗 RNP 抗体は認められなかった。抗 Sm 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体のいずれか 1 項目以上の上昇を認めたものは 19 例であり、油症患者 15 例、観察者 1 例、初回受診者 3 例と油症患者に多く認めた。また、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を 4 例と最も多く認めた。そして、血中 PCB 低濃度群および高濃度群の両群間における抗セントロメア抗体の出現頻度について検討を行ない、血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であった。油症において、抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられる。抗セントロメア抗体は染色型が離散斑紋型を示す抗核抗体であり、セントロメア部分の DNA に結合した染色体の分離に関わるセントロメア A、B、C 蛋白質を対応抗原とする自己抗体である。抗セントロメア抗体は強皮症の軽症型である CREST 症候群に高率に出現することが知られているが、抗セントロメア抗体を認めた油症検診受診者に膠原病、強皮症、CREST 症候群は認められなかった。

今回の検討では、2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者において抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を検討し、上昇を認めるものに油症患者が多かった。また、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を

最も多く認め、その出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において高頻度であった。油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB の慢性的影響が示唆される。抗核抗体について核内の多くの抗原に対応する特異自己抗体の中で抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を検討したが、他の特異自己抗体についても検討が必要と考えられる。

E. 結論

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例（油症患者 168 例、未認定患者 54 例、観察者 4 例、初回受診者 25 例）において抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を測定した。抗 Sm 抗体を 1 例、抗セントロメア抗体を 6 例、抗 DNA 抗体を 13 例において上昇を認めた。抗 RNP 抗体は認められなかった。基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。さらに、抗セントロメア抗体の出現頻度について検討を行ない、血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であった。油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB の慢性的影響が示唆された。

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

G. 参考文献

1. Masuda Y , Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A Review. Amer J Ind

- Med 5 : 31-44, 1984.
2. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M :
Regulation of cytochrome P450
genes : molecular mechanism .
Pharmacogenetics 3 : 51-57, 1993.
 3. 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口
浩一:最近の油症患者血液中のポリ塩
化ビフェニール異性体. 福岡医学雑誌
76 : 150-152, 1985.
 4. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和
大, 松枝隆彦, 堀就英, 中川礼子, 古
江増隆:油症患者血中ダイオキシン類
レベルの追跡調査 (2001 年). 福岡医
学雑誌 94 : 126-135, 2003.
 5. 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一,
橋口衛, 藤島正敏:油症患者における
甲状腺機能:油症発生 28 年後の検討.
福岡医学雑誌 88 : 231-235, 1997.
 6. 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正
敏:油症患者における免疫機能の検討.
福岡医誌 90 : 147-149, 1999.

分担研究報告書

油症認定患者における抑制性サイトカイン IL-35 の検討

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授
研究協力者 小池雄太 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

研究要旨 新規のヘルパーT細胞サブセットのひとつである Th17 細胞表面に、ダイオキシン類の受容体である AhR が発現していることが報告され、その機能が注目されている。以前我々は、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の上昇を見出した。今回我々は、AhR を発現する、もう一つの T 細胞サブセットである Treg 細胞から産生され、抑制性サイトカインとして機能している IL-35 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 26 名、健常人 26 名において血清中 IL-35 はそれぞれ 76.0 ± 15.7 pg/ml、 51.0 ± 16.2 pg/ml と、有意差 ($p < 0.01$) をもって油症患者で高値をしめした。

A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 40 年以上経過し、初期に認められた激しい症状は消退傾向にあるが、今でもさ瘡様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状が残存している。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB) , Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類が混在している事がわかっている¹⁾。しかし、これらのダイオキシン類は自己代謝が進まず、また代謝経路が不明であることより治療薬の開発が遅れ、油症患者では依然として高濃度のダイオキシン類が検出されている。Aryl hydrocarbon receptor (AhR) は 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじめとして幅広く発現が報告され²⁾、遺伝子の転写を誘導し、ダイオキシン類の代謝経路を知る上で重要視されている。最近の研究により AhR は、T 細胞の中では helper T (Th) 17 細胞と regulatory T (Treg) 細胞で強い発現が見られるが、Th1 細胞、Th2 細胞にはほとんど発現が見られないことが明らかにされた^{3,4)}。以前我々は油症認定患者において interleukin (IL) -17 値が

上昇していることを示し、油症認定患者と Th17 細胞との関連を示唆する結果を得た。油症認定患者の免疫異常について Th 細胞を中心に更に検討すべく、今回我々は Treg 細胞から産生され、免疫寛容誘導に重要な役割を果たすサイトカインである IL-35 に関して検討を行い、また、油症患者におけるダイオキシン値と、IL-35 値との相関を検討した。

B. 研究方法

①対象:2005 年から 2009 年に施行された長崎県油症検診受診者のうち、同意を得られかつ PCB, PCQ, PCDF の測定を行った油症認定患者 26 名および年齢をあわせた健常人 26 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-35 測定用サンプルとした

②IL-35 の測定;ヒト IL-35 ELISA キット (Uscn Life Science Inc 社製)を用いて測定を行った。

③検査値との相関;油症患者データベースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-10 値との相関を検討した。

④統計的処理:測定した IL-35 値の統計的処理に Mann-Whitney の U 検定、Spearman の順位相関係数の検定を使用した。

C. 研究結果

長崎県の油症患者 26 名、および健常人 26

名の平均年齢は各々 71.4 ± 1.3 歳および 70.3 ± 1.3 歳で有意差はなかった。検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB 2.90 ± 0.20 ppb、PCQ 0.36 ± 0.07 ppb、PCDF 244.2 ± 26.3 pg/g lipids であった。IL-35 値は油症患者 76.0 ± 15.7 pg/ml および健常人 51.0 ± 16.2 pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な上昇 (p = 0.006) が認められた (図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-35 値と PCB、PCQ、PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められず、また、IL-10 値との相関もみられなかった (図 2)。

D. 考察

ダイオキシン類のレセプターである AhR は生体内の種々の細胞で発現している。T 細胞の中では Treg 細胞と Th17 細胞に発現し、またそれらへの分化を制御することが明らかにされた^{5,6)}。Th17 細胞からは IL-17 が産生され、AhR を介した刺激は IL-17 産生を抑制する STAT 1 の機能を阻害することで、IL-17 の産生を亢進させることが報告されている³⁾。以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを示している。一方 TCDD をマウスに投与すると Treg 細胞が誘導され⁵⁾、これに対して、TCDD と同程度の強い親和性で AhR に結合する 6-formylindolo [3, 2-b] carbazole では Th17 細胞が誘導された^{5,7)}。現在のところ AhR はリガンドの種類によって異なる免疫反応を誘導するという見解だが、その理由は明らかでない。

IL-35 は 2007 年に同定された抑制性サイトカインである。Treg 細胞から産生され、直接 T 細胞に作用して IL-10 産生を増強し自己免疫反応を制御するのみならず、Treg 細胞の分化・増殖も誘導する。近年発見されたサイトカインであるためヒトの臨床における検討はほぼないが、マウスにおける自己免疫性関節炎の病態緩和⁸⁾、炎症性腸疾患の発症抑制⁹⁾などが示されてきた。

今回の研究で、油症患者は健常人と比較し、血清 IL-35 値が有意に高値であった。油症患者においては Th17 細胞固有サイトカインである IL-17 が増加し、Treg より分泌される

IL-35 も増加しているという結果は、AhR に複数のダイオキシンがリガンドとして結合して Th17 細胞と Treg 細胞のいずれも分化誘導されていること、あるいはダイオキシンが AhR を介してそれぞれの細胞のサイトカインを転写している可能性を示唆する。油症患者の血清 IL-35 値と、PCB、PCQ、PCDF 値は相関が見られなかった。我々は以前、油症患者血清中の IL-10 は有意差を持たないが、健常人と比較して高い傾向 (p = 0.06) にあったことを報告した。しかし、各油症患者血清中の IL-35 と IL-10 値を比較したが、有意な相関はなかった。今後も油症患者における Treg 細胞の分化メカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

油症患者は現在でもダイオキシン類の血中濃度が高く、様々な症状を有しているのが現状である。マウスでは TCDD が T 細胞の分化に関係することが分かっているため、油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Treg 細胞、Th17 細胞に関する更なる検討が、油症患者の QOL 向上、病態解明に繋がるよう役立てていきたい。

謝辞

PCB、PCQ、PCDF のデータを提供して頂いた長崎県環境保健研究センターならびに福岡県保健環境研究所の方々はこの場をかりて御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Aoki Y: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters --what we have learned from Yusho disease. *Environ Res.* 86(1): 2-11, 2001
- 2) Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol Pharmacol.* 44(5): 911-917, 1993
- 3) Kimura A, Naka T, Nohara K,

Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(28): 9721-9726, 2008

- 4) Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. J Periodontol. 78(6): 1083-1093, 2007
- 5) Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al.: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature. 453(7191): 65-71, 2008
- 6) Apetoh L. et al.: The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. Nat Immunol. 11: 854-861, 2010
- 7) Voldhoen M. et al.: The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. Nature. 453: 106-109, 2008
- 8) Kochetkova I. et al.: IL-35 stimulation of CD39+ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10. J Immunol. 184: 7144-7153, 2010
- 9) Collison LW. et al.: The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. Nature. 450: 566-569, 2007

Meeting (2012/9/19 ~ 2012/9/22, Palazzo del Casino (Venice, Italy))

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Kuwatsuka Y, Ogawa F, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Furue M, Utani A: Increased levels of serum IL-17, 23, 18, and TNF- α in patients with Yusho patients 44 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *42nd Annual ESDR*

図1 油症認定患者、健常人血清におけるIL-35値の比較

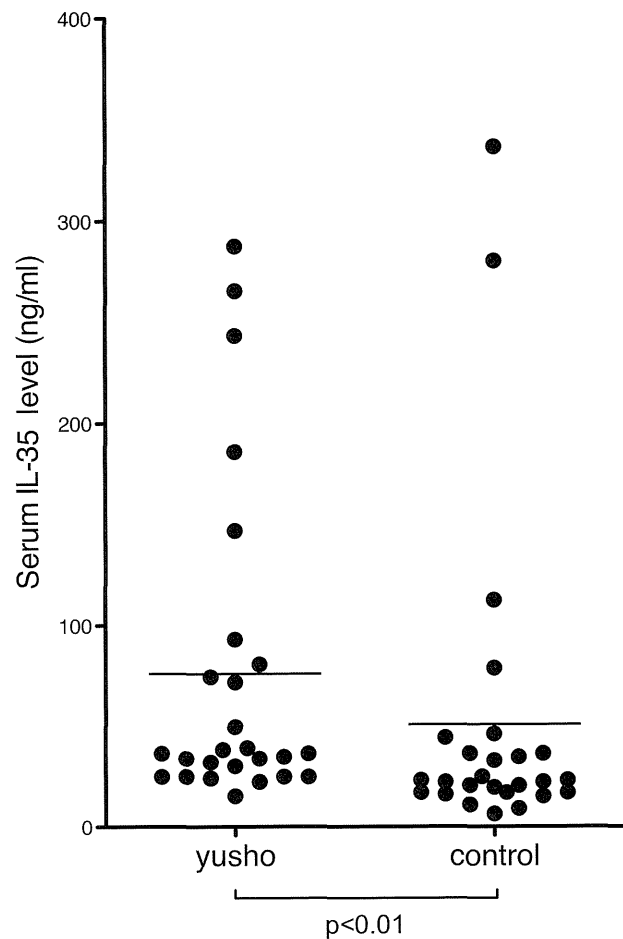
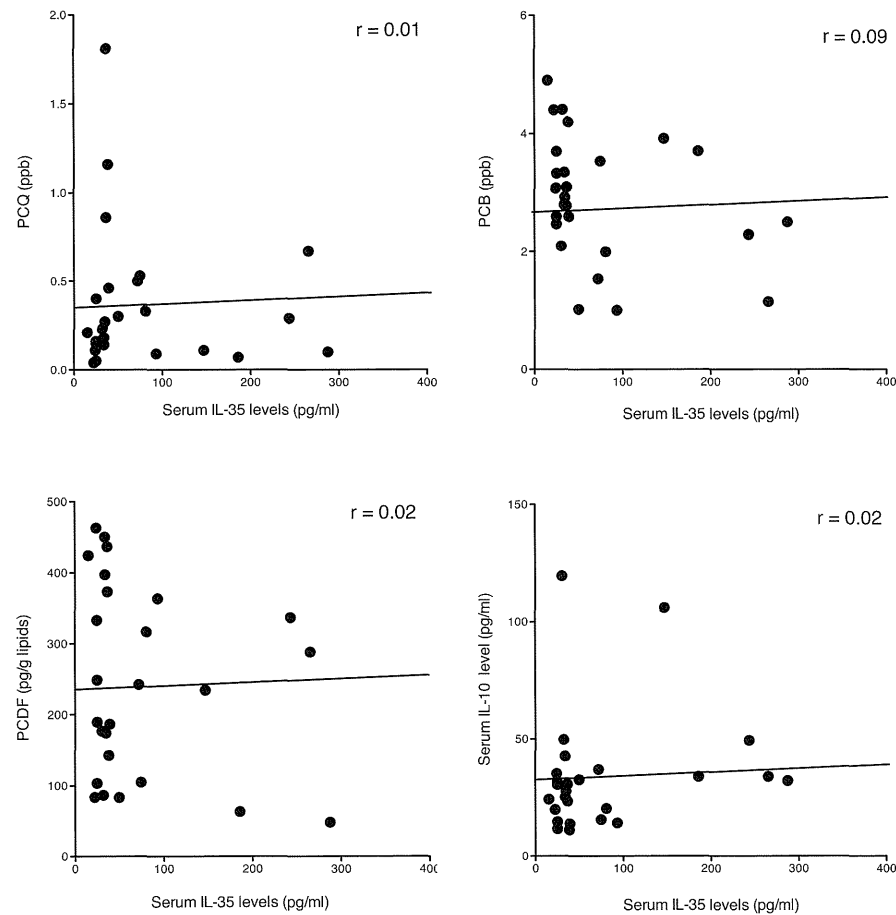


図2 油症患者血清におけるIL-35値とPCB, PCQ, PCDF, IL-10値の比較



分担研究報告書

油症患者血中Heat shock protein 27の検討

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授
研究協力者 清水和宏 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授
小池雄太 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

研究要旨 高PCB血症を示すカネミ油症患者はPCBによる酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスはHeat shock protein (Hsp)に誘導をかけると考えられている。今回、Hspの中でHsp27に注目し、油症認定患者と正常健常人血清を用いてHsp27を測定した。油症認定患者39名、健常人39名において血清Hsp27値は油症認定患者で 2.58 ± 0.91 ng/ml、対照群では 6.49 ± 2.14 ng/mlの値を示し有意差を認めなかった。

A. 研究目的

2012年8月「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律案」が国会で可決成立した。1968年のカネミ油症事件発生後40年以上経過しているが、患者の高齢化と相まってカネミ油症は新たな段階へ進んだと考えられる。以前より油症の原因であるカネミオイルにはPolychlorinated biphenyls (PCB)、Polychlorinated quaterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF)を含む dioxin類の混在している事がわかっていた。血中dioxin類の微量濃度測定が可能になった事により油症患者認定の新たな認定基準として血中PCDF値が追加された¹⁾。PCBはその代謝過程においてsuperoxideを産生する事が報告されており²⁾、血中のPCB高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。我々はすでに脂質酸化ストレスのマーカである8-Isoprostaneが油症患者尿中において有意に高値を示している事を報告している。更に新しい酸化ストレスのマーカであるHexanoyl Lysine が油症患者血中で高値を示している事も報告しており油症自体が酸化ストレスである事に疑問はない。

一方温熱刺激によって誘導がかかるHeat shock protein (Hsp)は温熱ストレスだけでなく、酸化ストレスなど種々のストレスにより誘導がかかる事がわかっている⁴⁾。Hspの中でも分子量が15～30kDaと比較的小さい蛋白質群は生物界に普遍的に存在している。中でも

Hsp27はHsp beta(B)1として認識されているが、どの組織でも普遍的に遺伝子発現が認められ、その多くが蛋白変性を防ぐシャペロン様活性を有する事が知られている。⁵⁾ また臨床研究において血清中Hsp27抗原の検討や、Hsp27に対する抗体の検討も行われている⁶⁾。更に心血管病とHsp27の関係よりHsp27は動脈硬化の過程に強く作用していると考えられ心筋壊死のバイオマーカーとしても登場してきている。⁶⁾ 今回我々は慢性酸化ストレスである油症患者血清を用いてHsp27抗原の検討を行った。

B. 研究方法

①対象:2005年から2008年に施行された長崎県油症検診受診者のうち同意が得られた油症認定患者39名を対象とした。検診時に採血を行い、凍結保存してHsp27測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人39名の血清を用いて正常対照とした。

②血清中Hsp27値測定:血清 Hsp27値はENZO Life Sciences社Hsp27 EIA kitを用いて測定した。

③統計的処理:測定したHsp27値はMann-Whitney's U testにて検討した。

C. 研究結果

長崎、玉之浦より油症患者39名、健常人39名を選択し、その平均年齢は有意差を認めなかった。また血中Hsp27の平均値は油症患者で 2.58 ± 0.91 ng/ml、対照群では $6.49 \pm$

2.14 ng/mlの値を示し両者間に有意差を認めなかった。(図)

D. 考察

我々はすでに脂質酸化のマーカーである 8-Isoprostaneの油症患者尿中における有意な高値を確認し、油症が酸化ストレスであることを証明しており、³⁾ 酸化ストレスは温熱蛋白であるHspにも誘導をかけると報告されている。Hspの中で分子量の小さいグループを低分子Hspと分類するが、今回測ったHsp27もそこに入る。Hsp27はその活性酸素種を調整する作用や還元物質であるグルタチオンレベルを上昇させる能力から細胞保護に働いていると考えられている⁶⁾。今回血清におけるHsp27の検討を行ったが、年齢をあわせた健常人と油症患者の間に有意差を認めなかった。TNF- α はHsp-27を上昇させるとの報告がされているが⁷⁾、我々はすでに油症患者血清を用いてTNF- α の高値を報告している。しかしながら今回の検討ではHsp27とTNF- α との間に有意な相関は認めなかった。Hspの動態に関してはまだまだ報告も少なく詳しいメカニズムも不明であるため今後の検討に期待したい。

事件発症より40年以上油症患者は酸化ストレスにさらされてきた事になり、今後も血中PCBの高値が続くならば酸化ストレスにさらされ続ける事になる。体内蓄積dioxin類の排泄促進治療法の速やかな開発が望まれる事は言うまでもないが、酸化ストレスからの解放も重要な治療法の一つと考えている。今後とも酸化ストレスを油症研究における一つのキーワードとして検討していきたいと考えている。

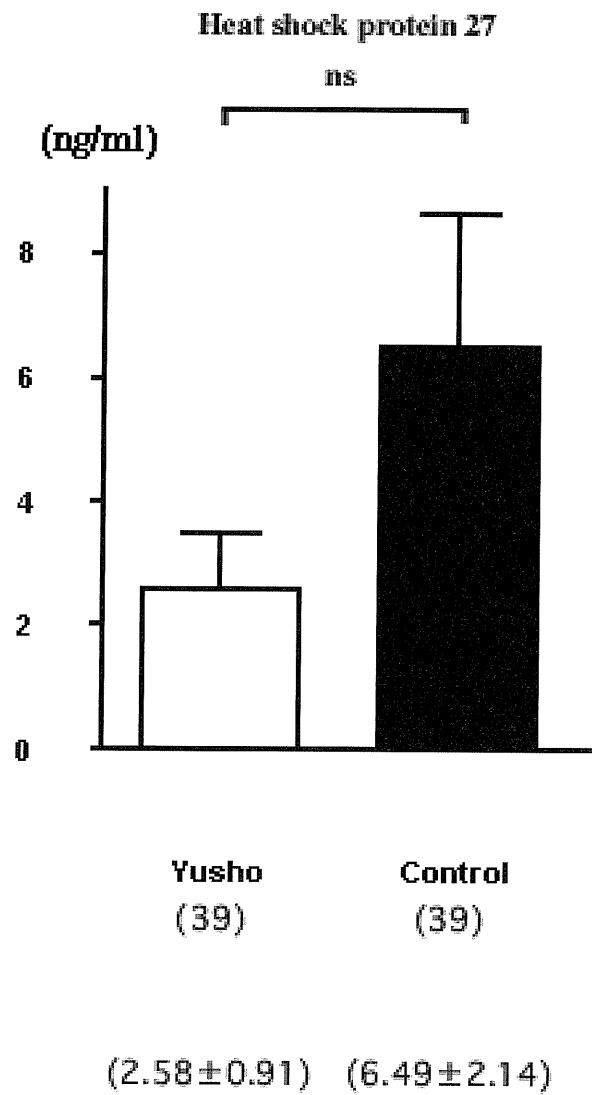
E. 文献

- 1) 油症の健診と治療の手引き 2004 全国油症治療研究班・追跡調査班
- 2) Oakley G et al, Oxidative DNA damage induced by activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem. Res. Toxicol.* 9, 1285-1292 (1996)
- 3) Shimizu K et al, Lipid peroxidation is

enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl. Toxicol.* 27, 195-197 (2007)

- 4) 岩坂日出男 ストレス蛋白研究の現状と展望 *ICUとCCU* 30(5), 327-335 (2006)
- 5) 三部 篤 低分子ストレスタンパク質異常により発症する疾患の病態解明とその治療法の開発 *日薬理誌* 139, 256-259 (2012)
- 6) Ghayour-Mobarhan M et al, The potential role of heat shock protein 27 in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 413, 15-24 (2012)
- 7) Wick G, The heat is on: heat-shock proteins and atherosclerosis. *Circulation* 114(9), 870-2 (2006)

(図)



分担研究報告書

油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

研究分担者 内 博史 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授
 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科 教授
 研究協力者 里村暁子 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教
 古賀沙緒里 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員

研究要旨 油症患者 232 名および健常者 96 名を対象に、アディポカインである RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- α の血清濃度を ELISA 法で測定した。油症患者の血清 RBP4 濃度は、健常者に較べ有意に上昇していた。一方他のアディポカイン濃度は油症患者と健常人とに差はなかった。ダイオキシン類によってアディポカインの産生バランスが障害され、油症患者の耐糖能異常に関与している可能性があると考えられ、今後さらに検討を行う予定である。

A. 研究目的

ダイオキシン類は親油性であるため、脂肪組織は生体に取り込まれたダイオキシン類が分布する組織として重要である。アディポカインは脂肪細胞から産生される生理活性物質の総称であり、生活習慣病の病態に強く関与している。昨年度は代表的なアディポカインであるアディポネクチンおよびレプチンの血清濃度を測定し、油症患者でレプチン濃度が低下していることを示した。今年度はさらに他のアディポカインについて検討した。

B. 研究方法

平成 18 年度から 21 年度に福岡県油症検診を受診し、かつ 1967 年以前に出生した油症認定患者 232 名（女性 131 名、男性 101 名、平均年齢 65.8 ± 13.0 ）、健常者 96 名（女性 65 名、男性 31 名、平均年齢 63.9 ± 11.3 ）について RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- α の血清濃度を ELISA 法で測定し、血中ダイオキシン類濃度（2, 3, 4, 7, 8-PCDF, Total-PCDFs-TEQ, Total-TEQ）との相関を検討した。解析に

は Mann-Whitney U test, Spearman's correlation test を行った。

（倫理面への配慮）

データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

C. 研究結果

油症患者の血中ダイオキシン類濃度 (pg/g lipid) は、健常者より有意に高値であった (23478PCDF 169.1 ± 16.4 vs 15.7 ± 0.9 , total PCDF TEQ 91.9 ± 8.9 vs 9.0 ± 0.5 , total TEQ 119.2 ± 9.7 vs 31.4 ± 1.7)。油症患者と健常者との血清アディポカイン濃度の比較を表 1 に示す。血清 RBP4 のみ油症患者で有意に上昇していた。しかし血中ダイオキシン類濃度との有意な相関を認めなかった。

D. 考察

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため慢性毒性が懸念されている。ダイオキシン中毒患者のコホート調査では、耐糖能異常や高血圧、高脂血症とい

ったいわゆる生活習慣病の有病率が高いことが知られている。RBP4 は以前からレチノール特異的な輸送蛋白として知られていたが、RBP4 ノックアウトマウスではインスリン感受性が亢進することから、RBP4 が 2 型糖尿病発病に重要な役割を果たしていることが明らかになった¹⁾。また肥満や 2 型糖尿病患者において血清 RBP4 値が上昇していることや、インスリン抵抗性改善薬の投与により RBP4 値が正常化することが報告された²⁾。今回の RBP4 濃度上昇に加え、昨年報告したように油症患者ではレプチン濃度の低下も認めた。これまでの疫学調査で、油症患者では有意な糖尿病有病率の上昇は認められていないが、アディポカイン産生の調節がダイオキシン類によって障害され、耐糖能に影響を与えている可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。

E. 結論

油症患者で有意な血清 RBP4 濃度の上昇が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere* 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]

Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with α -lipoic acid. *PLoS One* 2012;7:e40322.

Uchi H, Yasukawa F, Kiryu H, Hashimoto K, Furue M. Infundibular cyst with seborrheic verruca-like cyst walls in a patient with Yusho disease exposed to dioxins. *Eur J Dermatol* 2012;22:687-8.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology* 2012;23:349-50.

文献

- 1) Yang Q, et al. *Nature* 2005;436:356-62.
- 2) Graham T, et al. *N Eng J Med* 2006;354:2552-63.

表 1 血清アディポカイン濃度の比較

	油症	健常者	p 値
RBP4 ($\mu\text{g/ml}$)	32.5 \pm 44.9	39.4 \pm 41.6	0.019
resistin (ng/ml)	14.5 \pm 10.3	13.8 \pm 9.6	0.59
PAI-1 (ng/ml)	6.1 \pm 2.5	6.1 \pm 2.4	0.91
IGF-1 (ng/ml)	104.5 \pm 46.3	117.0 \pm 55.9	0.062
IL-6 (pg/ml)	18.5 \pm 60.6	105.6 \pm 603.5	0.18
TNF- α (pg/ml)	6.9 \pm 23.9	11.2 \pm 44.0	0.19

分担研究報告書

油症曝露による継世代健康影響に関する研究 -油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率について-

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長

研究要旨 カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児の占める割合(男児出生比率)について検討した。対象は油症発生後に児を得た油症患者 437 例(次世代 572 例、次々世代 344 例)とした。油症患者、なかでも 20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率(男児数を男児数と女児数の和で除したもの)は 0.450 と低い傾向($p=0.06$)を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の値(0.514)と比較して有意に低値($p=0.02$)を示した。一方、油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団と比較して差異はなかった。これらの成績から、カネミ油症患者、なかでも女系の次世代、次々世代では男児出生が減少する継代的な健康影響がある可能性が示された。今後、このカネミ油症曝露による男児出生が減少する機序を明らかにするとともに、カネミ油症発症後に油症患者から出生した次世代のみならず、その次々世代においても健康状態を注意深く見守ることが重要であると考えられた。

A. 研究目的

ダイオキシン類曝露が次世代の健康にどのような影響をいかに及ぼすのかという継代的な健康影響について社会的関心が高まっている。

ヒトが高濃度のダイオキシン類に曝露したイタリアの Seveso での汚染事故¹⁾や台湾で発生した Yu-cheng²⁾における検討では、ダイオキシン類に曝露した患者より出生した児のなかで男児の占める割合(男児出生比率)は低下することが報告されている。一方、カネミ油症における検討では、男児出生比率は一般集団と比較して差異はないことが報告されている^{3,4)}。

ラットを用いた動物実験では、母獣にダイオキシン類を投与した場合には雄仔の出生比率が低下し、このダイオキシン類曝露による雄仔出生の減少効果は次世代より次々世代に強く認められると報告されている⁵⁾。このようにダイオキシン類曝露

が出生性比に及ぼす影響を明らかにするためには次世代のみならず、次々世代に亘る継代的な影響を観察することが重要である。

本研究では、カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率の観察を介して、油症患者における出生性比に及ぼす継代的な影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 20 年度に実施したカネミ油症患者に係る全国健康実態調査結果をもとに、油症発生後に児を得た油症曝露世代 437 例(女性 217 例、男性 220 例)を対象とした。対象とした油症患者より出生した次世代 572 例、次々世代 344 例における男児の占める割合(男児出生比率)、すなわち男児数(M)を男児数と女児数(F)の和で除したものの $[M/(M+F)]$ について検討した。また、20

歳未満でダイオキシン類に曝露した場合には男児出生比率が低下することが報告されているので^{1,2)}、対象とした油症患者のうち 20 歳未満で油症に曝露したサブグループ(221 例；女性 115 例、男性 106 例)についても次世代、次々世代の男児出生比率について検討した。得られた男児出生比率と一般集団(*general population*)における男児出生比率(0.514)との差の検定には χ^2 検定を用いた。

本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)および九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 20-58)の承認を得た後、実施した。本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率を表 1 に示す。油症に曝露した患者が母親となった場合(母親油症曝露)および油症患者が父親となった場合(父親油症曝露)の児(次世代)の男児出生比率は各々 0.501、0.505 で一般集団の値(0.514)と比較して有意な差はなかった。母親油症曝露および父親油症曝露から出生した孫(次々世代)の男児出生比率は各々 0.470、0.489 で一般集団の値(0.514)より低値を示したが有意な差はなかった。

一方、20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率は 0.450 と低い傾向($p=0.06$)を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の値(0.514)と比較して有意に低値($p=0.02$)を示した。他方、20 歳未満で油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団の値と比較して差異はなかった。

D. 考察

これまでヒトにおけるダイオキシン類曝露が出生性比に及ぼす影響を次世代、次々世代に亘って継世代的に観察した報告はない。今回の成績から、20 歳未満でカネミ油症に曝露した患者が母親となった場合には、次世代および次々世代の男児出生比率は低下すること、この男児出生の減少は次世代より次々世代に強く認められることが明らかとなった。

ダイオキシン類曝露により男児の出生が減少する機序については解明されるに至っていない。ヒト性の決定には受精時の母体の性ホルモン状態が影響を及ぼすことが報告されている⁶⁾。すなわち、受精時に母体の高エストロゲン状態、高アンドロゲン状態では男児出生が増加し、逆にエストロゲンやアンドロゲンが抑制された状態では女児出生が増加する。ダイオキシン類は抗エストロゲン作用や抗アンドロゲン作用を有することが報告されている⁷⁾。カネミ油症患者では血中エストロゲン濃度が低下していることが報告されている⁸⁾。これらの成績から油症患者、なかでも女系の次世代で男児の出生が減少する機序としては受精時の母体エストロゲン濃度が関与する可能性が考えられた。

一方、次世代、次々世代に亘る継世代的な影響の発現には染色体変異やエピジェネティックな変化が関与することが報告されている⁹⁾。ダイオキシン類は卵巣のエストロゲン受容体のエピジェネティックな変化をきたし、継世代的にエストロゲン抑制などの生殖機能の障害をきたすことが報告されている¹⁰⁾。これらの成績から、カネミ油症患者で観察された次世代、次々世代における男児出生比率の低下には、ダイオキシン類の胎児期曝露によるエピジェネティックな遺伝子発現制御の破綻がひとつの要因となっている可能性が示唆された。

E. 結論

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代では男児の出生が減少する継代的な健康影響がある可能性が示された。

今後、このカネミ油症曝露による男児出生が減少する機序を明らかにするとともに、カネミ油症発症後に油症患者から出生した次世代のみならず、その次々世代においても健康状態を注意深く見守ることが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 23(2):349-350, 2012.
- 2) Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 90(5):1581-1588, 2013.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

1) del Rio Gomez I et al. Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet*. 360(9327):143-144, 2002.

2) Mocarelli P et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet*. 355(9218):1858-1863, 2000.

3) Yoshimura T et al. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. *Occup Environ Med*. 58(8):540-541, 2001.

4) Uenotsuchi T et al. Sex ratio in the children of Yusho patients. *J Dermatol Sci*. 1(1):S81-S83, 2005.

5) Ikeda M et al. Repeated in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure affects male gonads in offspring, leading to sex ratio changes in F2 progeny. *Toxicol Appl Pharmacol*. 206(3):351-355, 2005.

6) James WH. Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception. *J Endocrinol*. 198(1):3-15, 2008.

7) Ulbrich B et al. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol*. 78:483-487, 2004.

8) 辻 博ら. 油症における性腺機能の検討. *福岡医学雑誌* 98(5):166-169, 2007.

9) Rakyan V et al. Trans generational epigenetic inheritance. *Curr Biol* 13:R6, 2003.

10) Zama AM et al. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front Neuro endocrinol*. 31(4):420-439, 2010.

表 1 カネミ油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率

Exposure status	Generation (Parent)	No. children	sex ratio (95%CI)	p ^a
Exposed at any age				
Maternal exposure	F ₁	373	0.501 (0.451-0.552)	0.62
	F ₂	264	0.470 (0.409-0.530)	0.15
	F ₂ (F ₁ -mothers)	136	0.441 (0.358-0.525)	0.09
	F ₂ (F ₁ -fathers)	128	0.500 (0.413-0.587)	0.75
Paternal exposure	F ₁	313	0.505 (0.449-0.560)	0.74
	F ₂	270	0.489 (0.429-0.549)	0.41
	F ₂ (F ₁ -mothers)	146	0.473 (0.392-0.554)	0.32
	F ₂ (F ₁ -fathers)	124	0.508 (0.420-0.596)	0.89
Exposed at age < 20years				
Maternal exposure	F₁	220	0.450 (0.384-0.516)	0.06
	F ₂	70	0.443 (0.326-0.559)	0.23
	F₂ (F₁-mothers)	46	0.348 (0.210-0.485)	0.02
	F ₂ (F ₁ -fathers)	24	0.625 (0.431-0.819)	0.28
Paternal exposure	F ₁	215	0.465 (0.398-0.532)	0.15
	F ₂	79	0.532 (0.422-0.642)	0.75
	F ₂ (F ₁ -mothers)	55	0.491 (0.359-0.623)	0.73
	F ₂ (F ₁ -fathers)	24	0.625 (0.431-0.819)	0.28

^a χ^2 test against an expected sex ratio (proportion of male births) of 0.514.

F₁ indicates first generation, F₂, second generation.

(Tsukimori K et al. Epidemiology 2012 より引用)

分担研究報告書

油症患者血液中の PCDF 類実態調査

研究分担者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	中川礼子	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	岡元冬樹	福岡県保健環境研究所	生活化学課 技師
	竹中重幸	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	塚谷裕子	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 課長
	片岡恭一郎	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 研究員
	高尾佳子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 主任技師
	堀川和美	福岡県保健環境研究所	病理細菌課 課長
	千々和勝己	福岡県保健環境研究所	保健科学部 部長
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事

研究要旨

油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を明らかにした。平成 23 年度 (2011 年) は、未認定者 202 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 76 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 23 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ (WHO2005) は 73pg/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 23 年の 11 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 703 名で、油症認定患者 (1972 名) の約 36% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 337 名、女性 366 名、平均年齢は 68.1 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 140pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

A. 研究目的

油症は昭和 43 年 (1968 年) に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000 人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年 (1984 年) までに汚染油の摂食歴、臨床症状および血液中に残留する PCB 濃度の特徴、PCQ 濃度を基準に約 1,860 人が油症患者として認定された。その後、分析技術の進歩に伴い、油症原因物質がダイオキシン類であることが明らかになり、平成 16 年 (2004 年) に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 値が新たな診断基準に加えられ、事件発生から 38 年以上経過した平成 16-23 年に新たに 99 名の患者が認定されている。

全国油症追跡研究班では、油症認定患者には治療と追跡調査のために、また油症未認定者には油症患者診定委員会の資料作成のために毎年全国で油症一斉検診を行っている。我々も当所で開発した微量高感度のダイオキシン類分析法を用いて、油症一斉検診受診者の内、平成 13 年度は福岡県の受診者中の希望者、14-18 年度の 5 年間は全国の検診受診者中の全希望者、19 年度からは未認定者と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン濃度を測定した。未認定者の測定結果は油症診定委員会の判定資料に供し、油症認定患者に対しては血液中ダイオキシン類濃度の経年推移の解析と油症認定患者中のダイオキシン濃度分布の解明を目指した。また、平成 18 年度からは漢方薬等による治療研究、平成 19 年度からはコレステラミンによる治療研究、平成 22 年度からはクロレラによるダイオキシン類排泄の効果判定のため血液中ダイオキシン類濃度の測定も対象に加え、油症治療のための基礎資料作成を行っている。

本年度は、平成 23 年度油症一斉検診を受診した未認定者と検査対象の認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、油症診定会議の判定資料の作成及び油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析を行った。また、平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に測定した 703 名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を、対照群 (福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人、平成 16 年度に採取) と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の特徴を性別、年齢群別に解析した。

B. 研究方法

1. ダイオキシン類分析法及び信頼性確保

血液中ダイオキシン類の測定は、平成 13 年度 (2001 年) に当所で開発した超高感度分析法で行った。油症一斉検診に対応できる分析体制を構築するため、抽出、精製及び検出測定の分析操作全般にわたって最新の機器と技術を導入し、様々な改善を行っている。一方、試料の少量化、検査の高感度化に伴って、分析結果の信頼性を確保するため分析試料 22 件につき操作ブランク試験 1 件、内部精度管理としてコントロール血清 1 件の分析を行い、分析データの信頼性を確保した。また、平成 19 年以降は国内分析機関に同一試料を配布し、クロスチェックを実施し信頼性の確保に努めている。

2. 血液中ダイオキシン類検査試料

平成 23 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 202 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者で血液中ダイオキシン類検査の希望者 76 名から血液を採取した。平成 23 年度に初めて血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は 22 名であった。

血液はヘパリン入り真空採血管を用いて採血し、検査まで 4℃以下で冷蔵保存した。平成 24 年度（2012 年）調査（408 名）については現在、分析中である。

3. 油症認定患者血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に、血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は 1983 名分であるが、複数回受診した油症認定患者が存在するため、実数は 703 名であった。これら血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。男女の内訳は男性 337 名、女性 366 名であった。患者の年齢は平成 23 年末時点での年齢を用い分類した。血液中ダイオキシン類濃度は、経年変化を解析したところ短期間ではほとんど変化しなかった¹⁾ので、1 度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した濃度（最新の濃度）を、その認定患者の血液中ダイオキシン濃度として解析した。

（倫理面への配慮）

血液中ダイオキシン類の測定は、本人の同意が得られた者のみを対象とした。研究成果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである（受付番号第 21-3 号(1)平成 22 年 5 月 10 日承認）。

C. 研究結果・考察

1. ダイオキシン類分析の信頼性確保

1-1. ブランク補正

平成 23 年度の油症ダイオキシン類検査では 14 ロットの分析を行い、そのつどブランク試験を行った。ブランク試験結果と血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアルの定量下限値と比較すると、2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD、OCDD、2, 3, 7, 8-TCDF、1, 2, 3, 7, 8-PeCDF、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、PCB#77 はブランク値が定量下限値の 40%以上となっており、分析ロットごとにブランク補正を行った。

1-2. コントロール血清の分析

各分析ロットに対してコントロール血清（コンセーラ L）5g を分析した。表 1 にコントロール血清のダイオキシン類実測値を示した。2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD、1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD 等では CV 値が 10%以上であるが、その他の異性体濃度の CV 値は 10%以下と良好な結果であった。特に、油症診定基準に採用されている 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の CV 値は 9.4%で、今年度も血液中ダイオキシン類濃度の各分析ロット間の分析精度のばらつきは非常に小さく抑えることができている。

2. 平成 23 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン濃度分析

表 2 に平成 23 年度の油症一斉検診の油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。平成 19 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定している。平成 23 年度の油症認定患者の血液中ダイオキシン類測定対象者は 76 名であり、前年の

ほぼ 1/3 であったが、未認定者は 202 名と 2 年連続で 200 名を超えている。油症認定患者、未認定者の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 73、31pg/g lipid であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ (WHO2005) は 37 pg/g lipid であり、平成 23 年度の受診認定患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民より約 2 倍高く、未認定者はほぼ同等であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別の構成を比較すると受診認定患者は一般住民と比べて、PCDF 類の濃度が高い。同属体別では 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の 3 つの PCDF 同属体が特に高く、油症認定患者に特徴的な同属体パターンを示している。また、未認定者の中に 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid を超える受診者が 10 名存在した。

3. 油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者 703 名の平成 23 年末現在の平均年齢は 68.1 歳 (33-99 歳) で、内訳は男性 337 名、女性 366 名であった。これは全認定患者 (1972 名) の約 36% であり、平成 18 年までに追跡調査で生存が確認された油症認定患者 1374 名の約 51.2% に相当する。従って、生存している油症認定患者の 50% 超の血液中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。

表 3 に油症認定患者 703 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の男女別血液中ダイオキシン類濃度を示した。油症認定患者 (男性, 女性) の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 55、100pg/g lipid であった。対照群の一般住民 (男性, 女性) の Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 34、

36 pg/g lipid であり、油症認定患者の Total TEQ (WHO2005) は一般住民より男性で約 1.6 倍高く、女性では約 2.8 倍高かった。また、油症認定患者の男女間で比較すると女性は男性の約 2 倍高濃度であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別に見ると、一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169) の 4 化合物であった。この内、一般住民と比較して最も濃度が高い血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は油症診断基準に採用されている。図 1 に血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1800pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の認定患者は 50pg/g lipid 以下であった。

油症患者の血液中濃度が高かった 4 化合物 (2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169)) の男女間の血液中濃度を比較すると、女性は男性のそれぞれ 2.9、3.5、2.3 及び 1.2 倍高い濃度であった。一方、一般住民では男女間の血液中ダイオキシン類濃度の差は小さく、油症認定患者でも一般住民との濃度差の小さい化合物では男女間の濃度差も小さかった。従って、一般住民と比べ油症認定患者の血液中高濃度の 4 化合物は油症認定患者の男性より女性の血液中濃度が高い傾向にあることがわかった。

油症認定患者の血液中濃度が高かった 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169) の 4 化合物について、表 4 に男女別各年齢群の血液中濃度を示した。年齢群は油症事件が昭和 43 年 (1968 年) に