

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）  
食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究  
平成 28 年度 分担研究報告書

地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および  
疾病マーカーの関係の検討

研究分担者 二宮 利治

（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）

**研究要旨** ダイオキシン類は細胞に酸化ストレスを与えるため、様々な病態を引き起こすと考えられている。しかしながら、ダイオキシン類による人体影響の実態は未だ不明な点が多い。平成 28 年度は、平成 27 年度に久山町の地域住民 495 人に対して実施した断面調査のデータの整備、データセット化を行った。また、対象者から得られた血液サンプルを用いて、血中ダイオキシン類濃度の測定を行い、平成 28 年 11 月 30 日に全検体（495 検体）の測定を終了し、データのデータクレンジングを実施後、全調査結果のデータセット化を予定通り完了した。地域住民 495 人における 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度は中央値で 10.5 pg/g lipid であった。今後は、血中ダイオキシン類濃度と調査した疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討する。加えて、本調査で得られた地域住民の成績と油症患者の成績を比較することにより、ダイオキシン類が人体に及ぼす影響を明らかにする予定である。

**A. 研究目的**

ダイオキシン類は、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン (PCDD)、ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF)、ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル (DL-PCB) の総称である。主に物が燃焼するとき生成されるため、自然界に環境汚染物質として拡散し、食物連鎖のなかで微量ながらも人体を汚染している。

ダイオキシン類は、ダイオキシン受容体に結合することにより細胞に強

い酸化ストレスを与える。そのため、様々な病態を引き起こすと考えられているが、地域住民におけるダイオキシン類による人体影響の実態は未だつかめていない。

本研究では、平成 27 年度に地域一般住民を対象に実施した断面調査の成績を用いて、地域住民における血中ダイオキシン類濃度の年齢階級別分布を明らかにする。さらに、血中ダイオキシン類濃度と調査した疾患の有

病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討する。加えて、本調査で得られた地域住民の成績と油症患者の成績を比較することにより、ダイオキシン類が人体に及ぼす影響を明らかにする。

## B. 研究方法

本研究では、平成 27 年 10 月 23 日から 11 月 29 日に本研究に同意の得られた福岡県久山町の地域住民 495 人（平均年齢 62 歳）を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。

断面調査では検診票を用いて自覚症状、既往歴、現病歴、生活歴等の調査を行い、内科、眼科、皮膚科の医師の診察により身体所見を検査した。さらに、胸部 X 線写真、心電図、腹部エコー、骨密度測定、皮膚 AGE 検査を実施した。採血では血中ダイオキシン類濃度に加え、血液生化学検査および免疫学的検査、ホルモン学的検査を行った。

血中ダイオキシン類濃度の測定は北九州生活科学センターに依頼した。ダイオキシン類濃度はポリ塩化ジベンゾダイオキシン（PCDD）7 種，ポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）10 種，ノンオルソ PCB 4 種の 21 異性体について測定した。

真空採血管を用い血液を 30 ml 採取し、ダイオキシン類濃度測定まで

冷蔵保存した。血液 5g を凍結乾燥した後、内標準を添加し高速溶媒抽出器（ASE）でダイオキシン類を抽出した。さらに、硫酸処理した後、硝酸銀シリカゲルカラムおよび活性炭カラムを直結して精製した。続いて、ダイオキシン画分を濃縮し、溶媒除去大量試料注入装置（SCLV）を装着した高分解能 GC/MS を用いて測定した。

ダイオキシン類の毒性等価量（TEQ）の計算には WHO が 2005 年に発表した毒性等価係数（TEF：WHO-05）を用いて計算し、検出限界以下の異性体は検出限界値の 1/2 をその濃度として計算した。

（倫理面の配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。また研究対象者から書面にて研究参加への同意を取得した上で実施された。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐ上で細心の注意を払い、その管理に責任を負う。

## C. 研究結果

本年度は、平成 27 年度に久山町の地域住民 495 人に対して実施した断面調査のデータの整備、データセット化を行った。また、対象者から得られた血液サンプルを用いて、血中ダイオキシン類濃度の測定を行い、平成 28 年 11 月 30 日に全検体（495 検体）の測定を終了した。測定されたダイオキシ

ンデータのデータクレンジングを実施後、平成 29 年 1 月 11 日にデータセット化を完了した。

本研究対象者における血中ダイオキシン類濃度の測定結果を表 1 に示す。測定されたダイオキシン類のうち、油症の主要原因物質とされている

2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度の中央値は 10.5 pg/g lipid、25%タイル値は 7.1 pg/g lipid、75%タイル値は 15.2 pg/g lipid であった(図 1)。油症の診断基準値の 50 pg/g lipid を越える者は 495 人中わずか 4 名(0.8%)であった。この 4 名はいずれも健診時に明らかな臨床症状や自覚症状は認められなかったが、内 2 名が皮膚科受診を希望したため、今後九州大学病院皮膚科を受診してもらう予定である。なお、男女間で、2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布に違いを認めなかった(図 2,3)。

次に調査参加者の年齢階級別に 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度を検討した(図 4)。2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度は、年齢階級が上がるとともに直線的に上昇した。最も濃度が高かった 80 歳以上における 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度は 17.9 pg/g lipid であった。

最後に油症患者との比較研究を行うために、本調査で得られた地域住民から、油症患者群 292 人(40 歳以上)と性・年齢を 1:1 でマッチングさせたコントロール群 292 人を無作為に抽出した。抽出サンプルの平均年齢 63.3 歳、男性 41.1%、平均 Body Mass Index は 23.2 kg/m<sup>2</sup>、平均血圧は 132/74 mmHg であった。

## D. 考察

本年度は、福岡県久山町に在住する地域住民 495 人を対象に血中ダイオキシン類濃度の測定を含む断面調査のデータセット化を計画通りに完了し、その解析を開始した。

久山町地域住民 495 人における血中 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度は、中央値 10.5 pg/g lipid と著しく低かった。一方、年齢階級の上昇に伴い、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇したことから、食事に含まれる極微量なダイオキシン類が年齢とともに集積している可能性が考えられる。しかし、いずれの年齢においても油症の診断基準値に比べ、低値であった。

今後は、本年度整備したデータセットを用いて、血中ダイオキシン類濃度と調査した疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討する。加えて、本調査で得られた地域住民の成績と油症患者の成績を比較することにより、ダイオキシン類が人体に及ぼす影響を明らかにする。

## E. 結論

本研究では、地域住民において血中ダイオキシン類濃度と様々な疾患や疾病マーカーとの関連を検討する。今年度の研究成果により、地域一般住民における血中ダイオキシン類の濃度は、加齢に伴い上昇した。今後、血中ダイオキシン類濃度と各疾患の有病率やバイオマーカー値との関連を検討する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Usui T, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease in Community Dwellers with Chronic Kidney Disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 2016 (in press)
- 2) Ikeda F, Shikata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Combination of Helicobacter pylori Antibody and Serum Pepsinogen as a Good Predictive Tool of Gastric Cancer Incidence: 20-Year Prospective Data From the Hisayama Study. *J Epidemiol* 26: 629-636, 2016.
- 3) Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association Between Diabetes and Hippocampal Atrophy in Elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 39: 1543-1549, 2016.
- 4) Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum Angiopoietin-Like Protein 2 Is a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36: 1686-1691, 2016.
- 5) Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in a Japanese Community: the Hisayama Study. *Circ J* 80: 1857-1862, 2016.

### 2. 学会発表 なし

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1 . 血中ダイオキシン類濃度の測定結果、久山町男女 495 人

	有効データ数	中央値	25%値	75%値	四分位範囲
2,3,7,8-TetraCDD	495	1.3	0.9	1.7	0.8
1,2,3,7,8-PentaCDD	495	5.5	3.9	7.7	3.8
1,2,3,4,7,8-HexaCDD	495	2.5	1.9	3.4	1.5
1,2,3,6,7,8-HexaCDD	495	18	12.7	26.5	13.8
1,2,3,7,8,9-HexaCDD	495	3	1.9	4.5	2.6
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD	495	30.5	23	42.7	19.7
OctaCDD	495	491.4	352.5	699	346.5
2,3,7,8-TetraCDF	495	0.9	0.9	1.4	0.5
1,2,3,7,8-PentaCDF	495	0.9	0.9	0.9	0
2,3,4,7,8-PentaCDF	495	10.5	7.1	15.2	8.1
1,2,3,4,7,8-HexaCDF	495	3	2.3	4	1.7
1,2,3,6,7,8-HexaCDF	495	3.3	2.4	4.5	2.1
2,3,4,6,7,8-HexaCDF	495	1.9	1.9	1.9	0
1,2,3,7,8,9-HexaCDF	495	1.9	1.9	1.9	0
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF	495	1.9	1.9	2.6	0.7
1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF	495	1.9	1.9	1.9	0
OctaCDF	495	3.9	3.9	3.9	0
TriCB-77	495	9.9	9.9	9.9	0
TriCB-81	495	9.9	9.9	9.9	0
PentaCB-126	495	49.8	28.9	78.5	49.6
HexaCB-169	495	55.6	35.4	80.2	44.8
PentaCB-123	495	156.9	84.7	250.3	165.6
PentaCB-118	495	9414.3	5594.5	15831	10236.5
PentaCB-114	495	958.5	511.8	1621.5	1109.7
PentaCB-105	495	1654	1042.7	2760.9	1718.2
HexaCB-167	495	1770.3	1047.6	2794.9	1747.3
HexaCB-156	495	4577.4	2865.3	7075.5	4210.2
HexaCB-157	495	1034.2	653.7	1725.1	1071.4
HeptaCB-189	495	610.1	368.4	891.2	522.8
Total PCDDs	495	552.4	400.1	780.3	380.2
Total PCDFs	495	25.6	19.8	33.2	13.4
Total PCDDs/PCDFs	495	576.7	422.2	809.1	386.9
Total Non-ortho PCBs	495	118.6	80	172.3	92.3
Total Mono-ortho PCBs	495	20754.1	12393.7	32700.9	20307.2
Total Coplanar PCBs	495	20862.7	12475.3	32897.6	20422.3
Total	495	21556.5	12901.5	33485.7	20584.2
PCDDs-TEQ	495	9.6	6.4	13.1	6.7
PCDFs-TEQ	495	6.2	4.3	8.8	4.5
PCDDs/PCDFs-TEQ	495	15.8	10.8	21.9	11.1
Non-ortho PCBs-TEQ	495	5.6	3.3	8.6	5.3
Mono-ortho PCBs-TEQ	495	4.5	2.8	7.2	4.4
Coplanar PCBs-TEQ	495	10.2	6.4	16.3	9.9
Total TEQ	495	26.5	17.9	38.3	20.4
PCDDs-TEQ	495	9.7	6.5	13.2	6.7
PCDFs-TEQ	495	4.1	2.9	5.7	2.8
PCDDs/PCDFs-TEQ	495	13.7	9.4	19	9.6
Non-ortho PCBs-TEQ	495	6.7	4.2	10.3	6.1
Mono-ortho PCBs-TEQ	495	0.6	0.4	1	0.6
Coplanar PCBs-TEQ	495	7.3	4.5	11.5	7
Total TEQ	495	21.5	14.6	30.7	16.1

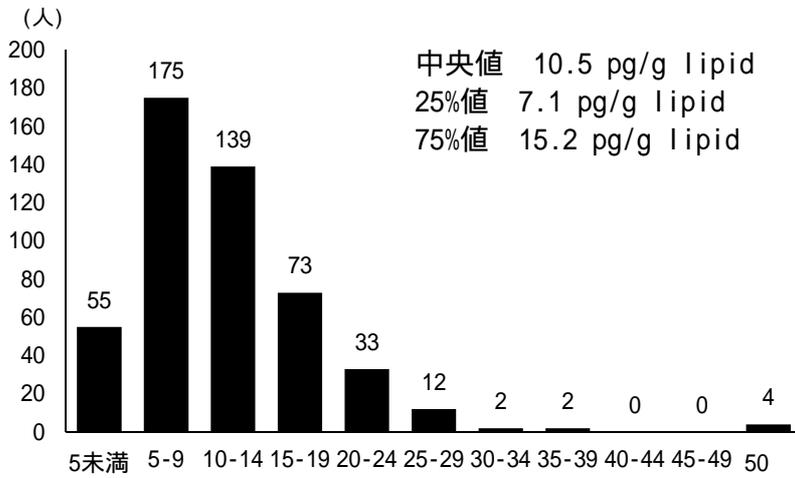


図1 . 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布, 久山町男女 495 人

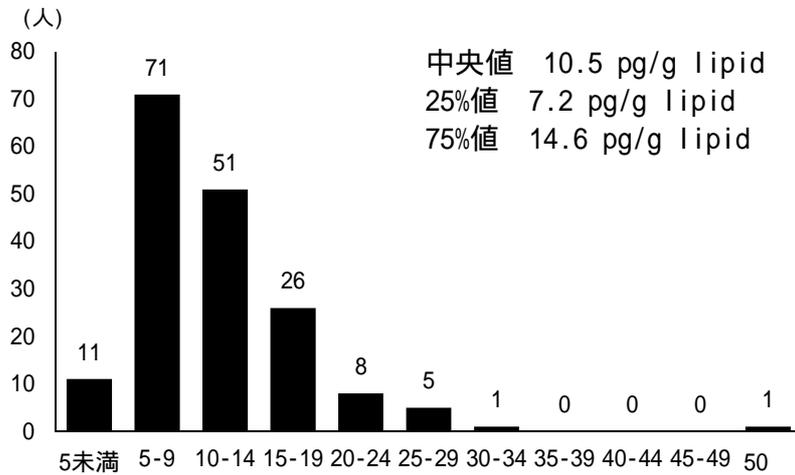


図2 . 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布, 久山町男性 174 人

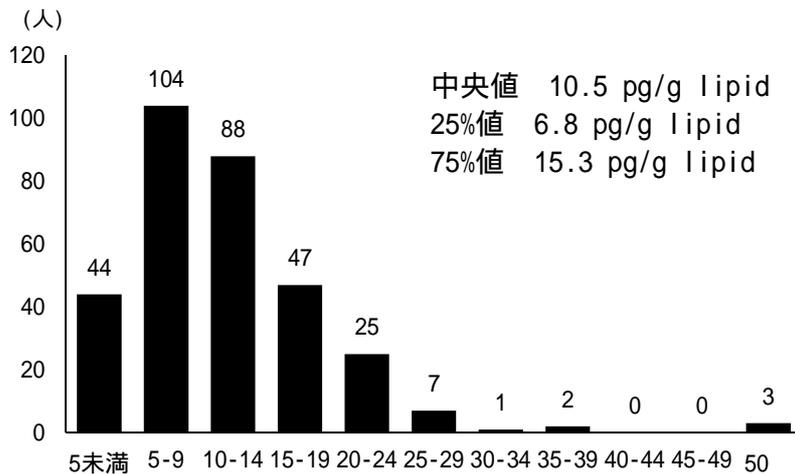


図3 . 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布, 久山町女性 321 人

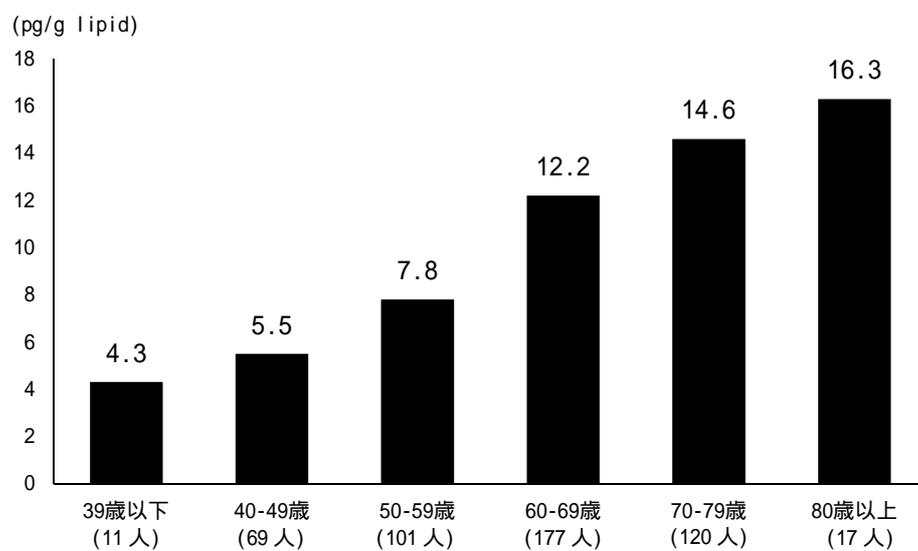


図4. 年齢階級別 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布, 久山町男女 495 人