

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 30 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）

研究協力者 吉田 大悟

（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・助教）

**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。平成 30 年度は、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、血中ダイオキシン類濃度と酸化ストレスや高血糖、不健康な生活習慣により上昇すると考えられている糖化反応最終生成物(Advanced Glycation Endproducts: AGEs)との関連について検討した。AGEs 蓄積量は AGE Reader を用いて AGEs 皮膚蛍光 (Advanced Glycation Endproducts Auto Fluorescence : AGEs-AF) 値を測定し評価した。血中ダイオキシン類濃度を測定した地域住民 495 人のうち 489 人が AF を測定し、その集団における AF の平均値は 2.20 (標準偏差 0.46) であった。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の上昇に伴い、AGEs-AF の粗平均値は有意に上昇した(傾向性 P 値<0.0001)。しかし性別、年齢、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、HbA1c、eGFR、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣を調整した検討では、その有意な関連は消失した(傾向性 P 値=0.07)。地域一般住民における血中ダイオキシン類濃度と糖化反応最終生成物 (AGEs) の蓄積との間に明らかな関連は認められなかった。

### 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。

近年、身体の老化と関連していると報告されている糖化反応最終生成物 (Advanced Glycation Endproducts: AGEs) が注目されている。

本年度は平成 27 年度に地域一般住民 489 人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と AGEs 蓄積量の関連について検討する。

## 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。

断面調査では調査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 AGEs 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。

AGEs 蓄積量は AGE Reader を用いて AGEs 皮膚蛍光 (Advanced Glycation Endproducts Auto Fluorescence: AGEs-AF) 値を測定し評価した。AGE Reader は皮膚組織へ沈着した AGEs が紫外線照射により特有の自己蛍光を発する性質を利用した非侵襲的な検査方法である。測定部位は前腕部であり座位で 1 回測定した値を解析に使用した。

血中ダイオキシン濃度を 3 分位したのち AF との関連を検討した。解析には共分散分析とロジスティック回帰分析を用い、性、年齢、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、HbA1c、eGFR、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣を交絡因子として調整した。

(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

本研究対象者における AGEs-AF 値の分布を図 1 に示す。地域一般住民 489 人の AGEs-AF の粗平均値は 2.20(標準偏差 0.46)であった。男性の AGEs-AF 値の粗平均値は 2.32、女性は 2.13 であり男性でより AGEs-AF 値が高かった ( $p$  値 $<0.0001$ )。さらに、調査参加者の年齢階級別に AGEs-AF の平均値を検討したところ、AGEs-AF 粗平均値は、年齢階級が上がるとともに直線的に上昇した(傾向性  $P$  値 $<0.0001$ ) (図 2)。

表 1 に研究対象者における血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度レベル別の臨床背景を示す。2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇するとともに喫煙習慣がある者の頻度は減少していた。

次に血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度別に AGEs-AF 値の平均値を比較した(表 2)。血中 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇するとともに AGEs-AF の粗平均値は有意に上昇した(傾向性  $P$  値 $<0.0001$ )。しかし性・年齢調整によりこの有意差は消失した(傾向性  $P$  値 $=0.09$ )。さらに BMI、収縮期血圧、中

性脂肪、HbA1c、eGFR、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣を調整した検討でも、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と AGEs-AF 値の間に有意な関連は認められなかった(傾向性  $P$  値 $=0.07$ )。

### D. 考察

福岡県久山町の地域住民 489 人における AGEs-AF の粗平均値は 2.20 であり、年齢階級の上昇に伴い、AGEs-AF の平均値は上昇していた。これは日本人を対象とした先行研究における結果と同様であり、AGEs は加齢とともに蓄積していくとの報告に矛盾しないものであった。

本研究では、AGEs-AF 値の粗平均値は、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の上昇に伴い有意に増加した。しかしながら、2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と AGEs-AF 値はともに加齢に伴い上昇することから、性・年齢調整後にその有な関係は消失した。

AGEs は年齢と独立して酸化ストレス、高血糖、腎機能低下、喫煙や飲酒、運動不足などの不健康な生活習慣によって上昇することが報告されている。本研究では、これらの危険因子を用いて多変量調整して検討した結果、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と AGEs-AF 値との間に明らかな関連を認めなかった。地域住民におけるダイオキシン類濃度は著しく低値であり、皮膚 AGEs の蓄積への直接的な影響は少ないことが考えられる。

## E. 結論

地域一般住民における血中ダイオキシン類濃度と糖化反応最終生成物 (AGEs) の蓄積との間に明らかな関連は認められなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hatabe Y, Shibata M, Ohara T, Oishi E, Yoshida D, Honda T, Hata J, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T. Decline in handgrip strength from midlife to late-life is associated with dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Epidemiol*. 2018 (in press)
- 2) Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, Inoue T, Hirakawa Y, Kusakabe T, Shibata M, Teraoka T, Kitazono T, Kanba S, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study. *Ann Neurol*. 2018 (in press)
- 3) Mukai N, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Yoshida D, Nakamura U, Kitazono T, Ninomiya T. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in a Japanese community, 1988-2012: the Hisayama Study. *Diabetol Int* 2018 (in press)
- 4) Honda T, Kishimoto H, Mukai N, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Ohara T, Kumagai S, Ninomiya T. Objectively measured sedentary time and diabetes mellitus in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig* (in press)
- 5) Honda T, Yoshida D, Hata J, Hirakawa Y, Ishida Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T. Development and validation of modified risk prediction models for cardiovascular disease and its subtypes: the Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 2018;279:38-44.
- 6) Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Inoue T, Kusakabe T, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:225-232.
- 7) Yubi T, Hata J, Ohara T, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Gotoh S, Hirabayashi N, Furuta Y, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Prevalence of and risk factors for cerebral

- microbleeds in a general Japanese elderly community. *Neurol Clin Pract.* 2018;8:223-231.
- 8) Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Oshima Y, Hashimoto S, Yoshitomi T, Kiyohara Y, Ishibashi T, Ninomiya T, Sonoda KH. Prevalence and risk Factors for polypoidal choroidal vasculopathy in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Semin Ophthalmol.* 2018;33:813-819.
- 9) Ohara T, Honda T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Hirakawa Y, Shibata M, Kishimoto H, Kitazono T, Kanba S, Ninomiya T. Association between daily sleep duration and risk of dementia and mortality in a Japanese community. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:1911-1918.
- 10) Shibata M, Ohara T, Yoshida D, Hata J, Mukai N, Kawano H, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T. Association between the ratio of serum arachidonic acid to eicosapentaenoic acid and the presence of depressive symptoms in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Affect Disord.* 2018;237:73-79.
- 11) Furuta Y, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Secular trends in the incidence, risk factors, and prognosis of transient ischemic attack in Japan: the Hisayama Study. *Atherosclerosis.* 2018;273:84-90.
- 12) Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, Hirakawa Y, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Albuminuria increases the risks for both Alzheimer disease and vascular dementia in community-dwelling Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:pii: e006693.
- 13) Iida M, Ikeda F, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Mukai N, Yoshida D, Yonemoto K, Esaki M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Development and validation of a risk assessment tool for gastric cancer in a general Japanese population. *Gastric Cancer.* 2018;21:383-390.
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

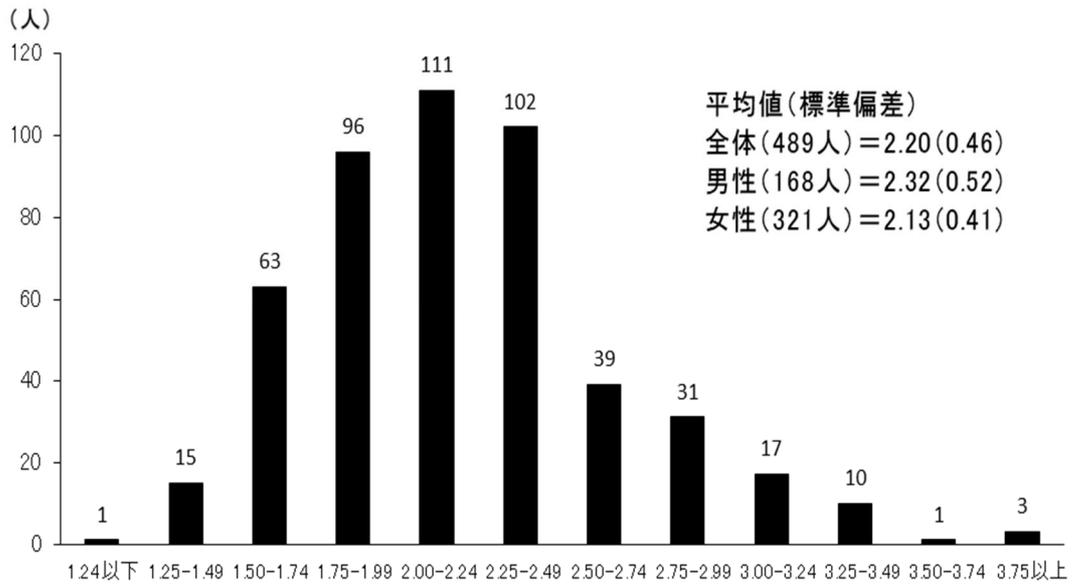


図1 . AGes-AF 値の分布, 久山町男女 489 人

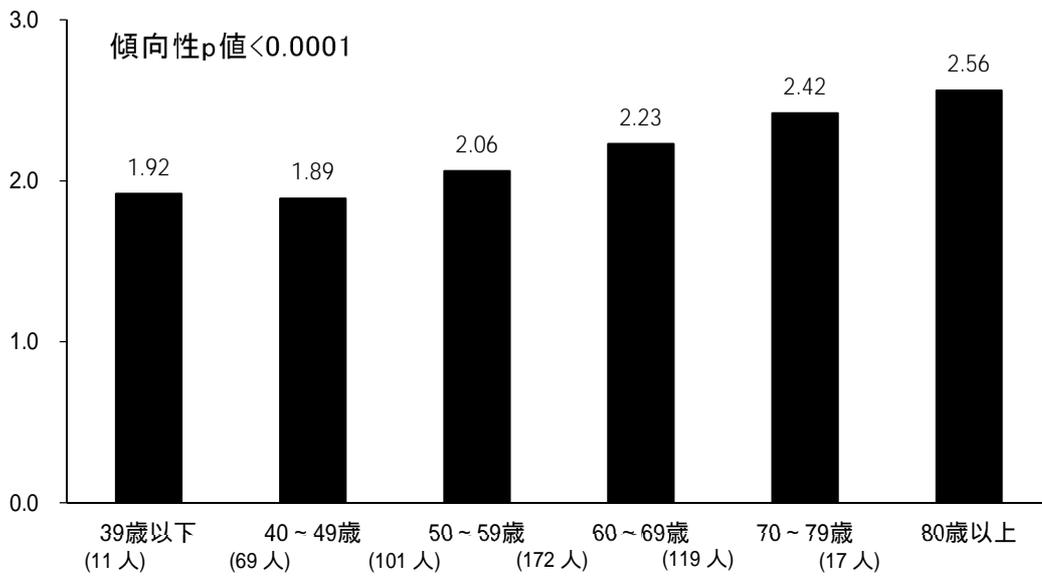


図2 . 年齢階級別の AGes-AF 値の分布, 久山町男女 495 人

表 1. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別の対象者の臨床背景因子、久山町男女 489 人、性年齢調整

臨床背景因子	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性 p 値
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-13.0)	Q3 (13.1-170.7)	
	n=161	n=161	n=167	
収縮期血圧 (mmHg)	133	129	133	0.96
拡張期血圧 (mmHg)	75	75	74	0.46
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8	22.7	23.0	0.65
中性脂肪 (mg/dL)	108	110	113	0.66
HbA1c (%)	5.6	5.7	5.7	0.21
eGFR (ml/分/1.73m <sup>2</sup> )	74	73	76	0.27
運動習慣 (%)	53.9	58.5	63.9	0.16
喫煙習慣 (%)	14.4	5.4	4.7	0.005
飲酒習慣 (%)	45.8	51.4	47.5	0.86

性・年齢調整後の平均値または%を示す。

表 2. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別にみた AGEs-AF 平均値の比較、久山町男女 489 人

	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性 p 値
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-12.9)	Q3 (13.0-170.7)	
	n=161	n=161	n=167	
粗	2.03	2.21	2.34	<0.0001
性・年齢調整	2.15	2.20	2.25	0.09
多変量調整 <sup>1</sup>	2.15	2.19	2.25	0.07

2,3,4,7,8-PeCDF は、定量下限値(1.0 pg/g lipid)未満の場合は0.9を代入した。

<sup>1</sup>性、年齢、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、HbA1c、eGFR、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣を調整した。