

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）

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。2019 年度は、2015 年に福岡県久山町の環境調査を受診した住民 495 人のうち、心機能障害マーカーである血清 NT-proBNP を測定した 455 人において、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と血清 NT-proBNP の関係を横断的に検討した。その結果、2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と血清 NT-proBNP との間に明らかな関連は認められなかった。

#### A. 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に生成されるため、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。

血清 NT-proBNP は、無症候性の心機能障害のマーカーとして注目されているが、地域住民においてダイオキシン類と血清 NT-proBNP 値との関係を検討した研究は少ない。そこで、本年度は 2015 年度に地域一

般住民 495 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心機能障害マーカーである血清 NT-proBNP の関連について検討した。

#### B. 研究方法

本研究では、2015 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臨床情報の収集を行った。

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。

血清 NT-proBNP の測定は、2012 年に健診時に採取した保存血清を用いて測定した。血清 NT-proBNP 濃度は、Elecsys proBNP Immunoassay を用いて測定した。血清 NT-proBNP 400 pg/ml を無症候性心機能障害と定義した。

本研究では、2015 年に本ダイオキシン研究への参加者 495 人のうち、2012 年に血清 NT-proBNP を測定した 455 人において、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と血清 NT-proBNP の関係を横断的に検討した。幾何平均値の解析には共分散分析を、無症候性心機能障害を有するオッズ比 (OR) の解析にはロジスティック回帰分析を用い、性、年齢を交絡因子として調整した。

(倫理面の配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得て行われた。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

## C. 研究結果

血清 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の上昇に伴い、血清 NT-proBNP の幾何平均値は有意に上昇したが、この関係は性年齢調整後に消失した (表 1)。さらに、無症候性心機能障害の OR を血清 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度別に検討したが、血清 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と無症候性心機能障害を有する OR の間に有意な関連を認められなかった (表 2)。

## D. 考察

本研究では、血清 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と血清 NT-proBNP 値の間に有意な関連を認めなかった。12 のコホート研究の統合解析において、血清ダイオキシン類濃度の上昇に伴い虚血性心疾患による死亡のリスクが上昇するとの報告が見られるが、研究間でその結果は一致していない (Environ Health Perspect 2008,116:1443)。また、測定しているダイオキシン類やその測定法も統一されていない。本研究では、地域一般住民を対象としているため、血清 NT-proBNP 値を用いた無症候性の比較的軽度の心機能障害を評価項目にしたため、明らかな関係が認められなかったのかもしれない。

## E. 結論

地域高齢住民において、血清 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と血清 NT-proBNP 値の間に有意な関連を認めなかった。

## F. 健康危機情報

特になし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Asada M, et al. ○Serum lipopolysaccharide -binding protein levels and the incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. J Am Heart Assoc. 2019; 8: e013628.
2. Nagata T, et al. ○NT-proBNP and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. J Am Heart Assoc. 2019; 8: e011652.
3. Hata J, et al. ○Association between serum beta-alanine and risk of dementia. Am J Epidemiol. 2019; 188: 1637-1645.
4. Ninomiya T, et al. ○Serum ethylamine ILevels as an indicator of I-theanine consumption and the risk of type 2 dDiabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. Diabetes Care. 2019; 42: 1234-1240.
5. Yoshida D, et al. ○Dairy consumption and risk of functional disability in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. Am J Clin Nutr. 2019; 109: 1664-1671.
6. Inaishi J, et al. ○Association

between genetic risk and development of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104: 3213-3222.

7. Ohara T, et al. ○Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study. Ann Neurol. 2019; 85: 47-58.

### 2. 学会発表

1. Nagata T, Ohara T, Hata J, Sakata S, Furuta Y, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Ide T, Kanba S, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜市, 2019.3

## H . 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

**表1: 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別にみた血清 NT-proBNP の幾何平均値**

2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)	対象者数	血清 NT-proBNP の幾何平均値(95%信頼区間) (pg/mL)	
		無調整	性年齢調整
第1分位 ( 8.5)	151	40.1(35.7-45.0)	49.2(43.4-55.7)
第2分位 (8.6-13.3)	152	43.8(39.0-49.1)	43.4(38.9-48.5)
第3分位 ( 13.4)	152	53.6(47.7-60.1)	44.0(38.9-49.8)
傾向性p値		<0.0001	0.27

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。

**表2: 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別にみた血清 NT-proBNP 400 pg/ml を有するオッズ比**

2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)	対象者数	頻度(%)	オッズ比 (95%信頼区間)	
			無調整	性・年齢調整
第1分位 ( 8.5)	151	0.7	1.00 (基準)	1.00 (基準)
第2分位 (8.6-13.3)	152	2.6	4.05 (0.45-36.70)	2.52 (0.25-25.11)
第3分位 ( 13.4)	152	0.7	0.99 (0.06-16.03)	0.30 (0.02-5.85)
傾向性p値			0.99	0.99

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。