

## 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 2 世の口腔内色素沈着に影響する因子の検討-

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 副院長 周産期センター長  
研究協力者 加藤 聖子 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 教授  
研究協力者 諸隈 誠一 九州大学大学院医学研究院統合基礎看護学 教授

**研究要旨** 油症発生後に油症患者より出生した児(油症 2 世)の口腔内色素沈着に影響する因子について検討した。対象は油症 2 世 144 例とし、油症検診で得られた歯科検診票データをもとに、口腔内色素沈着所見を -/±、+、++、+++ の 4 群に分類し、臨床的特徴(年齢、性別、油症認定状況、油症曝露状況、油症発生から出生までの期間、喫煙状況)や母児血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo furan (PeCDF) 濃度との関連について検討した。その結果、1) 臨床的な特徴としては、色素沈着が重症化するにつれて、男性と喫煙者の割合が増えてくること、2) 母児血中 PeCDF 濃度との関連では、重症化するにつれて母親血中 PeCDF 濃度が高い値を示すこと、3) 重回帰分析では、口腔内色素沈着の重症度は喫煙(偏回帰係数 0.6431,  $p < 0.0001$ )と母親血中 PeCDF 濃度(偏回帰係数 0.0003,  $p = 0.0027$ )と有意な相関を示すことが分かった。これらの成績から、油症 2 世の口腔内色素沈着に影響する因子として、母親の血中 PeCDF 濃度および喫煙があげられる。しかしながら母親の血中 PeCDF 濃度の偏回帰係数は極めて低いので、色素沈着に影響するのかどうかさらなる評価が求められる。今後次世代研究をすすめていくうえには、コホート研究が必要であると考える。

#### A . 研究目的

油症の特徴的な症状のなかで、ざ瘡様皮疹、皮膚・爪・口腔内の色素沈着などの皮膚・粘膜症状は、油症発生当時は他の症状より顕著に認められ、油症の診断において非常に重要な所見であった<sup>1)</sup>。われわれは、油症検診で得られたデータをもとに、油症 2 世における皮膚・粘膜症状の有症割合について観察し、口腔内色素沈着が最も多く認められる(有所見率 58.3%)ことを報告した<sup>2)</sup>。また、口腔内の色素沈着を認めた油症 2 世では、母親の血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo furan (PeCDF) 濃度は色素沈着がない群と比較して有意に高く、胎児期における高濃度のダイオキシン類曝露が皮膚・粘膜の色素沈着に影響を及ぼすこ

とが示唆された。

本研究では、油症検診で得られたデータをもとに、油症 2 世における口腔内色素沈着の重症度と臨床的特徴や母児血中 PeCDF 濃度との関連について観察することによって、油症 2 世の口腔内色素沈着に影響する因子について検討した。

#### B . 研究方法

- 1 . 対象：油症 2 世 144 例を対象とした。
- 2 . 方法：

油症検診で得られた歯科検診票データをもとに、口腔内色素沈着所見を -/±、+、++、+++ の 4 群に分類し、臨床的特徴(年齢、性別、油症認定状況、油症曝露状況、油症発生から出生までの期間、喫煙状

況) 母児血中 PeCDF 濃度との関連について検討した。

口腔内色素沈着の程度については、口腔内のいずれかの部位に認められた所見のなかで最も重症度の高いものを集計した。また、複数回検診を受診した場合には、いずれかの検診で認められた所見のなかで最も重症度の高いものを集計した。

血中ダイオキシン類濃度は、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には最初に測定した濃度を用いて解析した。また、母親の血中ダイオキシン類濃度は、油症2世の血中濃度測定時期と同じ時期あるいは最も近い時期に測定したものをを用いて解析した。

統計学的解析には、一元配置分散分析法、カイ二乗検定、Bonferroni t-検定、重回帰分析を用いた。

(倫理面への配慮)

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 112) および九州大学医学部地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 29-326)の承認を得た後、実施した。

## C. 研究結果

### 1. 臨床的特徴との関連:

油症2世の口腔内色素沈着の重症度と臨床的特徴を表1に示す。口腔内色素沈着の重症度でみると、-/+群は57例(39.6%)、+群は59例(41.0%)、++群は24例(16.6%)、+++群は4例(2.8%)であった。口腔内色素沈着の重症度と臨床的特徴(年齢、性別、油症認定状況、油症曝露状況、油症発生から出生までの期間、喫煙状況)とを比較検討すると、色素沈着が重症化するにつれて、男性( $p=0.0454$ )と喫煙者( $p=0.0001$ )の割合が有意に増加した。

### 2. 母児の血中 PeCDF 濃度との関連:

油症2世の血中 PeCDF 濃度の平均値±標準偏差(範囲)は、-/+群で  $9.0 \pm 5.5$  (2.5-31.5) pg/g lipid、+群は  $10.0 \pm 8.1$  (2.2-51.6) pg/g lipid、++群は  $10.4 \pm 10.5$  (1.5-53.5) pg/g lipid、+++群は  $6.7 \pm 2.6$  (4.4-10.2) pg/g lipid であった。各群間に有意な差はなかった( $p=0.7223$ )(図1)。

一方、油症2世の母親の血中 PeCDF 濃度の平均値±標準偏差(範囲)は、-/+群で  $71.6 \pm 98.3$  (9.0-479.9) pg/g lipid、+群は  $104.9 \pm 179.4$  (3.3-851.3) pg/g lipid、++群は  $227.7 \pm 286.1$  (4.4-851.3) pg/g lipid、+++群は  $190.4 \pm 338.4$  (9.8-697.9) pg/g lipid であった。++群は、-/+群および+群に比して有意に(各々  $p=0.0034$ 、 $p=0.0362$ )高値を示した(図2)。

### 3. 口腔内色素沈着の重症度に影響する因子の検討:

口腔内色素沈着の重症度に影響する因子として、年齢、性別、喫煙、血中 PeCDF 濃度について重回帰分析で解析すると、喫煙(偏回帰係数 0.6431,  $p<0.0001$ )と母親血中 PeCDF 濃度(偏回帰係数 0.0003,  $p=0.0027$ )で有意な相関を示すことが分かった(表2)。

## D. 考察

今回、油症2世における口腔内色素沈着に影響する因子について油症検診で得られたデータをもとに検討した。口腔内色素沈着が重症化するにつれて、男性と喫煙者の割合が増え、また母親の血中 PeCDF 濃度が高くなることが示された。さらに、重回帰分析では、油症2世の口腔内色素沈着の重症度は、母親の血中 PeCDF 濃度および喫煙と有意な正の相関を示した。

ダイオキシン曝露と色素沈着との関連については、正常ヒトメラノサイトを用いた in vitro の実験では、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo dioxine (TCDD) 曝露によりメラノサイトの活性化、メラニン色素

の産生亢進を生じ、色素沈着をきたすこと、この機序にはダイオキシン受容体 (AhR; aryl hydrocarbon receptor) の活性化が関与することが報告されている<sup>3)</sup>。一方、タバコの煙は AhR の活性化、microphthalmia-associated transcription factor (MITF) の発現を増強し、メラノサイトの活性化、メラニン色素の産生を亢進することによって色素沈着をきたすことが報告されている<sup>4)</sup>。

これらの成績から、油症 2 世の口腔内色素沈着に影響する因子として、母親の血中 PeCDF 濃度および喫煙があげられる。しかしながら母親の血中 PeCDF 濃度の偏回帰係数は 0.0003 と極めて低いので、色素沈着に影響するのかどうかさらなる評価が求められる。この問題を解決し、今後次世代研究をすすめていくうえには、コホート研究が必要であると考える。

## E . 結論

油症 2 世の口腔内色素沈着の重症度は、母親の血中 PeCDF 濃度および喫煙と有意な正の相関を示した。しかしながら母親血中 PeCDF 濃度の偏回帰係数は極めて低いので、色素沈着に影響するのかどうかさらなる評価が求められる。今後次世代研究をすすめていくうえには、コホート研究が必要であると考える。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし

### 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) Mitoma C, et al. Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. Environ Int. 82:41-48, 2015.
- 2) 月森清巳ほか . 油症曝露による継世代健康影響に関する研究 油症 2 世における皮膚・粘膜症状とダイオキシン類曝露状況との関連- . 平成 30 年度分担研究報告書 . 100-105, 2019 .
- 3) Luecke S, et al. The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 23(6):828-833, 2010.
- 4) Nakamura M, et al. Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. Exp Dermatol. 22(8):556-558, 2013.

表 1 油症 2 世の口腔内色素沈着の重症度と臨床的特徴

項目	口腔内色素沈着				P 値*
	(-/+)	(+)	(++)	(+++)	
症例数	57/144 (39.6%)	59/144 (41.0%)	24/144 (16.6%)	4/144 (2.8%)	
油症検診時年齢(才)	35.9±7.8 (12-47)	34.3±10.4 (5-47)	33.5±10.2 (11-47)	38.5±5.2 (31-43)	0.5679
性別					
男性	21/57 (36.8%)	31/59 (52.5%)	13/24 (54.2%)	4/4 (100%)	<b>0.0454</b>
女性	36/57 (63.2%)	28/59 (47.5%)	11/24 (45.8%)	0/4 (0%)	
油症認定状況					
油症認定患者数	7/57 (12.3%)	13/59 (22.0%)	8/24 (33.3%)	2/4 (50%)	0.1946
同居家族認定	4/57 (7.0%)	2/59 (3.4%)	0/24 (0%)	0/4 (0%)	
未認定	46/57 (80.7%)	44/59 (74.6%)	16/24 (66.7%)	2/4 (50%)	
油症曝露状況					
両親曝露(両親油症認定患者)	17/57 (29.8%)	21/59 (35.6%)	8/24 (33.3%)	3/4 (75.0%)	0.3503
母親曝露(母親油症認定患者)	31/57 (54.4%)	24/59 (40.7%)	10/24 (41.7%)	0/4 (0%)	
曝露なし(両親未認定)	9/57 (15.8%)	14/59 (23.7%)	6/24 (25.0%)	1/4 (25.0%)	
油症発生から出生までの期間(年)					
10年以内	42/57 (73.7%)	38/59 (64.4%)	19/24 (79.2%)	3/4 (75.0%)	0.1274
10-20年	13/57 (22.8%)	11/59 (18.6%)	1/24 (4.2%)	1/4 (25.0%)	
20年以降	2/57 (3.5%)	10/59 (16.9%)	4/24 (16.7%)	0/4 (0%)	
喫煙状況					
喫煙あり	17/56 (30.4%)	28/54 (51.9%)	20/22 (90.9%)	4/4 (100%)	<b>0.0001</b>
血中PeCDF濃度測定時年齢(才)					
油症2世	33.5±7.6 (12-46)	30.6±10.2 (5-45)	30.9±10.0 (5-43)	32.3±7.5 (21-36)	0.2100
母親	61.4±9.5 (40-87)	58.2±9.8 (36-75)	58.0±10.4 (37-76)	60.3±11.9 (45-74)	0.2836

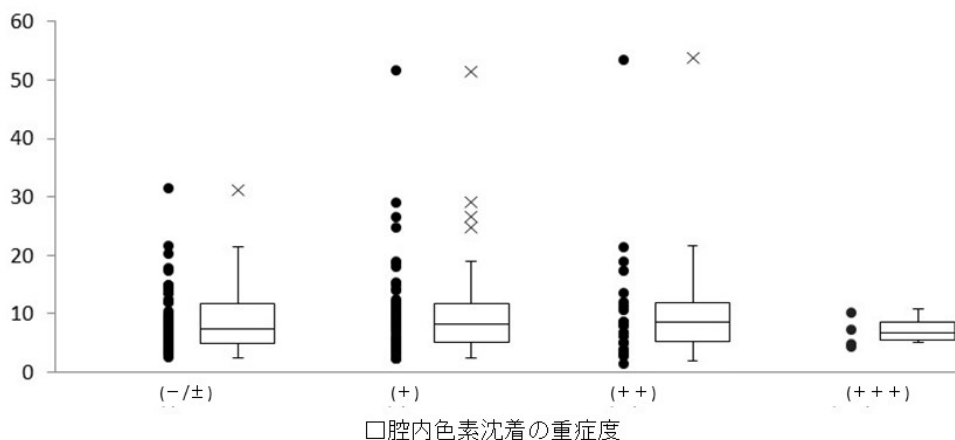
データは、n/N(%)あるいはMean±SD(range)で示す。

\*: 統計学的解析には一元配置分散分析法、カイニ乗検定を用いた。

表 2 油症 2 世の色素沈着の重症度に影響する因子の重回帰分析

変数名	油症2世				母親(油症患者)			
	偏回帰係数 B	標準誤差	標準偏回帰係数 $\beta$	P 値	偏回帰係数 B	標準誤差	標準偏回帰係数 $\beta$	P 値
年齢	-0.0088	0.0087	-0.0799	0.3158	-0.0111	0.0085	-0.1007	0.1931
性別	-0.2193	0.1302	-0.1354	0.0947	-0.2080	0.1243	-0.1284	0.0966
喫煙	<b>0.6889</b>	<b>0.1327</b>	<b>0.4257</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.6431</b>	<b>0.1276</b>	<b>0.3974</b>	<b>&lt;0.0001</b>
血中PeCDF濃度	0.0017	0.0084	0.0162	0.8384	<b>0.0010</b>	<b>0.0003</b>	<b>0.2324</b>	<b>0.0027</b>
定数項	0.8763	0.3218		0.0073	0.8742	0.3076		0.0052
回帰式	自由度調整済み決定係数R <sup>2</sup> =0.1948 (P<0.0001)				自由度調整済み決定係数R <sup>2</sup> =0.2484 (P<0.0001)			

血中PeCDF濃度  
(pg/g lipid)



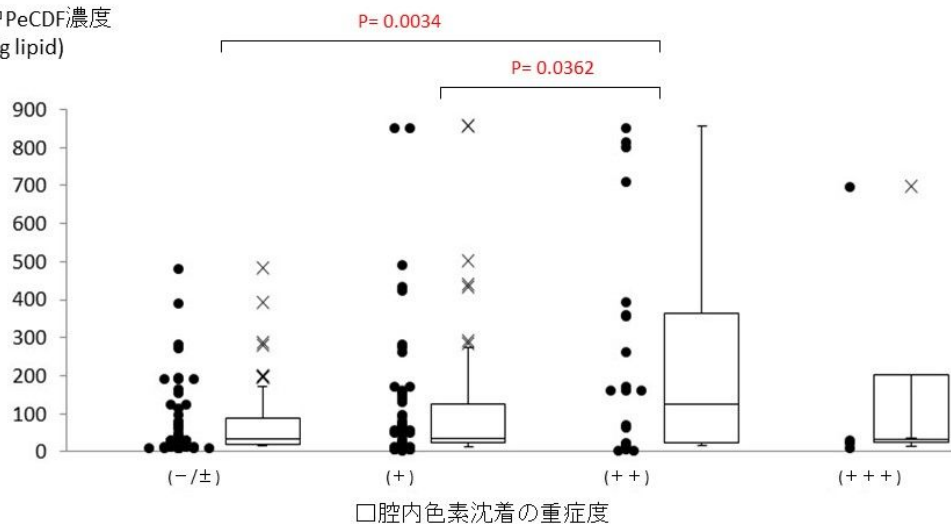
項目	口腔内色素沈着				P値*
	(-/±)	(+)	(++)	(+++)	
2世血中PeCDF値(pg/g lipid)	9.0±5.5 (2.5-31.5)	10.0±8.1 (2.2-51.6)	10.4±10.5 (1.5-53.5)	6.7±2.6 (4.4-10.2)	0.7223

データは、Mean±SD(range)で示す。

\*: 統計学的解析には一元配置分散分析法を用いた。

図 1 油症 2 世における色素沈着の重症度と血中 PeCDF 濃度との関連

血中PeCDF濃度  
(pg/g lipid)



項目	口腔内色素沈着				P値*
	(-/±)	(+)	(++)	(+++)	
母血中PeCDF値(pg/g lipid)	71.6±98.3 (9.0-479.9)	104.9±179.4 (3.3-851.3)	227.7±286.1 (4.4-851.3)	190.4±338.4 (9.8-697.9)	<b>0.0052</b>

データは、Mean±SD(range)で示す。

\*: 統計学的解析には一元配置分散分析法を用いた。また、群間の多重比較にはBonferroni t検定を用いた。

図 2 油症 2 世における色素沈着の重症度とその母親の血中 PeCDF 濃度との関連