

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究
（19KA2001）

令和元年度研究分担報告書

研究分担課題：母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への影響に関する研究

研究分担者 岡 明
埼玉県立小児医療センター

要旨 ダイオキシン類は主に食物を介して摂取され、分解されることが少なく体内に蓄積される。これまでの厚生労働科学研究で、女性の場合に、母体が妊娠するまでに摂取したダイオキシン類が脂肪組織内に蓄積され、出産後に母乳内に分泌され、結果として乳児のダイオキシン類汚染の主な経路となっていることが明らかになっている。科学的に母乳は乳児にとって最適の栄養であることが示されているが、周産期のダイオキシン曝露とその後の発達への影響が注目されてきており、母乳中のダイオキシン濃度に注意する必要がある。平成9年度より厚生労働科学研究班では継続的に母乳内のダイオキシン類濃度を測定するとともに、児の健康発達へ影響調査を行ってきた。この継続的な調査結果により、母乳中ダイオキシン類濃度は1970年代に比して著明に改善していることを明らかになってきている。ただし、第1子が母乳で育てられている場合に、生後1か月の時点でダイオキシン類対策特別措置法にて規定されている耐用一日摂取量（TDI）の基準の10倍以上のダイオキシン類を摂取しており、ダイオキシン類汚染は母乳栄養の上で課題として残されている。本研究では引き続き、乳児への栄養食品という観点でダイオキシン類汚染の状況の評価を行った。初産婦の出産後1か月の母乳中のダイオキシン濃度を測定した母乳中のダイオキシン濃度（PCDDs+PCDFs+Co-PCBsの合計）は、WHO2006年の毒性等価係数を用いた毒性等価量の計算では平均±標準偏差7.11±2.53pg-TEQ/g-fatであった。平均値の経緯をみると平成25（2013）年度以降、横ばいで推移しており、それまで認められた漸減傾向が明らかではなくなっていたが今年度の平均値も昨年度とほぼ同様の値であった。ダイオキシン対策が進んだ中で、母乳中のダイオキシン類濃度が今後さらに低下するかどうか引き続き調査を継続する必要がある。

研究協力者 研究協力者
山口 暁 医療法人成和会山口病院病院長

A. 研究目的

乳児にとって母乳栄養は最適な栄養法であり、厚生労働省では長年にわたり行政として母乳栄養を推進してきている。母乳は栄養価や移行免疫の点で優れている上に、授乳による育児

中の母親および児への心理面での効果も高いことなどがあげられている。厚生労働省では「授乳・離乳の支援ガイド」を作成し、2019年にさらに改訂して、母乳育児が安心して行える環境作りを推進している。

一方で、母乳は母体が摂取した環境からの影響を間接的に受けるため、母体への環境汚染が母乳を介して児に影響する可能性がある。特に脂溶性物質は母体内に蓄積しやすく、脂肪であ

る母乳内に分泌される可能性がある。したがってダイオキシンの様な人体への有害なことが知られている脂溶性物質については母乳を介した汚染に対する特別な注意が必要である。ベトナムの汚染地域でのコホート調査では、周産期のダイオキシン汚染が、その後の言語発達などの影響があることが示されており、乳児期のダイオキシン曝露には特別な注意が必要である。

ダイオキシン類は環境の中でも安定しており、人体での分解処理を受けず、長期間母体内の脂肪組織に蓄積されることが知られている。これまでの厚生労働科学研究での母乳内のダイオキシン類汚染についての調査結果より母体内に妊娠までに蓄積されたダイオキシンは、特に第一子の授乳の際の母乳中に高濃度に分泌されることが明らかとなっており、第二子以降は有意に低濃度となることを示されている。ある意味では母体にとって出産までに蓄積したダイオキシンの排出回路の一つとなっている。

また、第一子の母乳中のダイオキシン分泌量が長期間におよぶ母体中のダイオキシンの蓄積量を反映すると仮定すると、妊娠までの母体の長期のダイオキシン汚染状況を反映するものであり、環境汚染の評価という観点からは、人体が長期間生活していた中で採取したダイオキシン量の総量を評価する指標ともいうことができる。

本研究班による母乳中のダイオキシン濃度の測定は、平成9年より厚生省科学研究事業(主任研究者多田裕東邦大学名誉教授)として開始され、すでに20年間継続して母乳でのダイオキシン濃度のデータを蓄積してきている。また、それ以前から凍結保存されていた母乳での測定を含めると昭和48年から38年間に渡るデータを得ている。こうした研究により安全性を評価するとともに、環境中ダイオキシンによる母体の汚染の動向をモニターすることが可能になっている。

昨年度までの研究結果では、母乳中のダイオ

キシン類の汚染は1970年代などに比して格段に改善傾向になり、現在も漸減傾向にあることが示されており、これはダイオキシン対策として平成11年のダイオキシン類対策特別措置法環境以降の改善の施策として行われてきた効果が明確に出てきているものと考えられる。

ただし、完全母乳栄養の児についての母乳から摂取されるダイオキシンの量を計算すると、1か月時にはダイオキシン類対策特別措置法にて規定されている耐用一日摂取量(TDI)の約20倍程度、1年間を通じては10倍程度のダイオキシン類を摂取していることが明らかになっている。胎児や乳幼児などは特にダイオキシン類による影響を受けやすいことがWHOでも指摘されており、母乳栄養を推進する上でもダイオキシン汚染のレベルはいまだに無視できない問題である。

こうした点から、乳児への主要な食品である母乳中のダイオキシン類濃度を継続して測定することは社会的にも重要であると考えられる。

本研究では、こうした観点から継続的に母乳中のダイオキシン濃度を継続して測定している。そして、単に母乳のダイオキシン類汚染の現状を評価するだけでなく、乳児期のダイオキシン類汚染の影響について、身体面の発育と、精神面での発達の両面から影響評価を行ってきている。

この様に本研究は、母乳育児を推進する立場で、母乳中のダイオキシン濃度を測定し、さらにその乳児についてコホートとして発達や発育状況の調査を行い、科学的にその安全性を検証することを目的としている。

B. 研究方法

(1) 初産婦より、産後1か月の母乳の提供を受けダイオキシン類濃度を測定する。生後1か月と採取条件を一定とし、経年的な母乳汚染の変化を判断出来るように計画している。母乳中ダイオキシン類レベルは、初産婦と経産婦でその

分布が異なるため、本研究では原則として初産婦に限定している。母乳採取の際には、同時に母親の年齢、喫煙歴や児の発育状況などの調査用紙への記入を求めた。本年度は、医療法人成和会山口病院にて計 10 人から母乳の提供を受けた。

(2) ダイオキシンとしては、PCDD7 種類、PCDF10 種類、Co-PCB12 種類と、母乳中では脂肪含有量を公益財団法人北九州生活科学センターに委託して測定した。ダイオキシン濃度の毒性等価量は、2006 年の WHO の毒性等価係数を用いた。脂肪 1G 当たりの毒性等価量脂肪重量換算 pg-TEQ/g-fat として表記した。実測濃度が定量下限値未満のものは定量下限値の 1/2 の濃度として算出した。PCDDs (7 種) + PCDFs (10 種) + Co-PCBs (12 種) を総ダイオキシン類濃度と定義し、母乳中ダイオキシン類は PCDDs (7 種)、PCDFs (10 種) および Co-PCBs (12 種) を同一施設の GC/MS で測定し、脂肪 1g あたりの毒性等価量で示した。

(倫理面への配慮) 調査研究は埼玉県立小児医療センター、医療法人成和会山口病院の倫理委員会の承認を得て実施した。調査時には、研究の目的や方法について文書で説明の上で、書面にて承諾を得た。解析については、個人情報を除いて匿名化したデータベースを用いて解析した。

C. 研究結果

(1) 初産婦の出産 1 か月後の母乳中のダイオキシン類濃度：ダイオキシン類として PCDD7 種類、PCDF10 種類、Co-PCB12 種類について測定をした (表 1)。2006 年の WHO の毒性等価係数による総ダイオキシン類量は、平均±標準偏差 7.109 ± 2.530 pg-TEQ/g-fat (中央値 7.578、範囲 3.298~10.995) であった。

(2) 経年的な母乳中のダイオキシン類濃度の変化：厚生労働科学研究として Co-PCB12 種類を含めて測定を開始した平成 10 (1998) 年度からの傾向として、平成 25 (2013) 年度までは漸減傾向が認められ、その後平成 27 年度までは

やや漸増傾向が認められた (図 1)。平成 28 年度以降はほぼ横ばいとなっている。

D. 考察

今年度も引き続き乳児へのダイオキシン類汚染の原因として重要な初産婦の母乳中のダイオキシン類濃度の測定を行なった。時期をそろえる必要がある理由として、母乳は、出産後の時期によって母乳内の脂肪成分などの組成も変化し、脂肪中に含まれるダイオキシン量についても影響を受ける可能性があり、出産後 1 か月時に測定時期をそろえて測定を行った。

全体の毒性等価量の傾向としては、平成 9 年度の調査開始以来平成 25 年度まで認められていた長期漸減傾向は、平成 25 年度以降は明らかではなくなっている。令和元年度 (2019 年度) の平均値ではこれまでの測定の中も最も低い 6.87 pg-TEQ/g lipid であったが、本年度も 7.11 pg-TEQ/g lipid と低値であった (表 2)。環境内のダイオキシン汚染が改善しており、すでに基本的に下げ止まってプラトーに達している可能性が考えられるが、今後母乳中に排泄されるダイオキシン量がさらに漸減するかどうかは今後の傾向を見る必要がある。

E. 結論

令和 2 年度 (2020 年度) に提供を受けた初産婦の母乳中のダイオキシン類濃度は、調査開始時からの長期間の漸減傾向の後、平成 25 年以降は同レベルで推移しているが、今年度も昨年と同様に低値を示した。今後母乳中に排泄されるダイオキシン量がさらに漸減するかどうかは今後の傾向を見る必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Morisaki-Nakamura M, Suzuki S, Kobayashi A, Kita S, Sato I, Iwasaki M, Hirata Y, Sato A, Oka A, Kamibeppu K. Development and Validation of a Japanese Version of the TRANSITION-Q. *Pediatr Int.* 2020 Jul 20. doi: 10.1111/ped.14398.

- Nakamura M, Kanda S, Yoshioka Y, Takahashi C, Owada K, Kajihō Y, Harita Y, Oka A. Rituximab-induced serum sickness in a 6-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* 2020 May;9(2):173-176. doi: 10.1007/s13730-020-00449-x.
- Urae S, Harita Y, Udagawa T, Ode KL, Nagahama M, Kajihō Y, Kanda S, Saito A, Ueda HR, Nangaku M, Oka A. A cellular model of albumin endocytosis uncovers a link between membrane and nuclear proteins. *J Cell Sci.* 2020 Jul 6;133(13):jcs242859. doi: 10.1242/jcs.242859. PMID: 32482797.
2. Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414:116808. doi: 10.1016/j.jns.2020.116808. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32276107
 3. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A. Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(17):e19765. doi: 10.1097/MD.00000000000019765. PMID: 32332615
 4. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev.* 2020 Aug;42(7):508-514. doi: 10.1016/j.braindev.2020.04.006. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32360071
 5. Nakano E, Yoshida A, Miyama Y, Yabuuchi T, Kajihō Y, Kanda S, Miura K, Oka A, Harita Y. Incomplete cryptic splicing by an intronic mutation of OCRL in patients with partial phenotypes of Lowe syndrome. *J Hum Genet.* 2020 Oct;65(10):831-839. doi: 10.1038/s10038-020-0773-3. Epub 2020 May 19. PMID: 32427950
 6. Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct;28(10):1414-1421. doi: 10.1038/s41431-020-0655-3. Epub 2020 May 26. PMID: 32457516
 7. Urae S, Harita Y, Udagawa T, Ode KL, Nagahama M, Kajihō Y, Kanda S, Saito A, Ueda HR, Nangaku M, Oka A. A cellular model of albumin endocytosis uncovers a link between membrane and nuclear proteins. *J Cell Sci.* 2020 Jul 6;133(13):jcs242859. doi: 10.1242/jcs.242859. PMID: 32482797
 8. Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, Maruo Y, Hasegawa Y, Suzumura H, Sato S, Kobayashi Y, Murakami N, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Narumi S, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin Epigenetics.* 2020 Jun 16;12(1):86. doi: 10.1186/s13148-020-

00865-x. PMID: 32546215

9. Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatari M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol.* 2020 Jul 7;4:20. doi: 10.1038/s41698-020-0125-y. eCollection 2020. PMID: 32656360
10. Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushima S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes. *Virology.* 2020 Aug 3;17(1):120. doi: 10.1186/s12985-020-01390-2. PMID: 32746933
11. Kubota Y, Seki M, Kawai T, Isobe T, Yoshida M, Sekiguchi M, Kimura S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Hata K, Tanaka Y, Takita J. Comprehensive genetic analysis of pediatric germ cell tumors identifies potential drug targets. *Commun Biol.* 2020 Sep 30;3(1):544. doi: 10.1038/s42003-020-01267-8. PMID: 32999426.
12. Kimura S, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatarai M, Seki M, Yoshida K, Isobe T, Shiozawa Y, Suzuki H, Hoshino N, Hayashi Y, Oka A, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Association of high-risk neuroblastoma classification based on expression profiles with differentiation and metabolism. *PLoS One.* 2021 Jan 19;16(1):e0245526. doi: 10.1371/journal.pone.0245526. eCollection 2021. PMID: 33465163
13. Kashima K, Kawai T, Nishimura R, Shiwa Y, Urayama KY, Kamura H, Takeda K, Aoto S, Ito A, Matsubara K, Nagamatsu T, Fujii T, Omori I, Shimizu M, Hyodo H, Kugu K, Matsumoto K, Shimizu A, Oka A, Mizuguchi M, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi N. Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data. *Sci Rep.* 2021 Feb 9;11(1):3381. doi: 10.1038/s41598-021-83016-3. PMID: 33564054

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願，登録状況

なし。

H. 健康危機情報

なし。

(図表)

表1 母乳中ダイオキシン類濃度 (令和2 (2020) 年度)

| ダイオキシン類 (pg-TEQ/g lipid) | 平均 | 標準偏 差 | 中央値 | 最大 | 最小 |
|-----------------------------|-------|----------|-------|--------|-------|
| PCDDs-TEQ | 3.050 | 0.887 | 3.197 | 4.446 | 1.570 |
| PCDFs-TEQ | 1.427 | 0.426 | 1.452 | 2.109 | 0.770 |
| PCDDs/PCDFs-TEQ | 4.477 | 1.295 | 4.725 | 6.555 | 2.340 |
| Non-ortho PCBs-TEQ | 2.455 | 1.253 | 2.595 | 4.923 | 0.899 |
| Mono-ortho PCBs-TEQ | 0.177 | 0.086 | 0.195 | 0.355 | 0.060 |
| Coplanar PCBs-TEQ | 2.632 | 1.338 | 2.792 | 5.278 | 0.958 |
| Total-TEQ | 7.109 | 2.530 | 7.578 | 10.995 | 3.298 |

表2 平成25 (2013) 年度から令和2 (2020) 年度の母乳中のダイオキシン類濃度の動向 (初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度の平均値をWHO2006年の毒性等価係数を用いて毒性等価量を計算。単位 pg-TEQ/g-fat)

| 年度 | 2013年 度 | 2014年 度 | 2015年 度 | 2016年 度 | 2017年 度 | 2018年 度 | 2019年 度 | 2020年 度 |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| PCDDs-TEQ | 3.00 | 3.06 | 4.45 | 3.40 | 3.85 | 3.49 | 2.74 | 3.05 |
| PCDFs-TEQ | 1.86 | 2.18 | 2.09 | 1.63 | 1.93 | 1.77 | 1.48 | 1.43 |
| Coplanar PCBs-TEQ | 2.43 | 2.98 | 3.24 | 2.96 | 3.48 | 2.84 | 2.65 | 2.63 |
| Total-TEQ | 7.30 | 8.22 | 9.78 | 8.00 | 9.27 | 8.10 | 6.87 | 7.11 |

図1 1998年度から2020年度の母乳中のダイオキシン類濃度の年度別変化

図1 母乳中のDioxin濃度の年度別変化

