ダイオキシン類と骨代謝

福士純一
九州大学大学院医学研究院整形外科学分野

岩本幸英
九州大学大学院医学研究院整形外科学分野

https://doi.org/10.15017/19723

出版情報：福岡醫學雜誌. 102 (4), pp.69-74, 2011-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

ダイオキシン類と骨代謝

九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野

福　士　純　一，岩　本　幸　英

はじめに

油症は1968年に発生したPolychlorinated biphenyls（PCBs）とPolychlorinated dibenzofurans（PCDFs）による混合中毒で，発生より40年以上が経過した現在でも，多くの被害者が骨・関節の症状を訴えている．なかでも骨粗鬆症は，油症被害者全体の高齢化に伴って顕在化しており，油症との関連が社会的にも注目されている．

骨は，骨形成と骨吸収のバランスによってダイナミックに制御される組織で，そのバランスには性ホルモンや環境因子など，様々な要素が複雑に影響している．PCBに代表される有機塩化物，なかでもダイオキシン類は性ホルモン様の作用を示すことから，骨代謝に及ぼす影響が懸念され，実験室レベルでも，また生体レベルにおいても骨代謝への様々な影響が検討されている．

ここでは，ダイオキシン類を中心とした有機塩化物が骨代謝に及ぼす影響について，近年明らかとなった知見を中心に紹介する．なお本稿ではPCB異性体を，3,3',4,4',5-pentachlorobiphenylであればCB126のように表記する．

１．細胞レベルでの知見

骨密度は骨を作る骨芽細胞と，骨を吸収する破骨細胞の機能のバランスによって調整され，骨吸収が骨形成を上回ると骨量が減少し，ひいては骨粗鬆症へと進展する．ダイオキシン類受容体であるArylhydrocarbon receptor（AhR）は骨芽細胞と破骨細胞の両者に発現しており，培養細胞の増殖や分化におけるダイオキシン類の影響が検討されている．

骨芽細胞においては，2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin（TCDD）はラットおよびマウス骨芽細胞の分化を阻害する[1)2)]．また，AhRリガンドである3-methylcholanthreneは，骨芽細胞の増殖と分化を抑制し[3)]，破骨細胞分化に必要なRANKLの発現を低下させる[4)]．

一方，破骨細胞に対しての作用として，KorkalainenらはTCDDが100fMという低濃度でマウス間葉系幹細胞から破骨細胞への分化を抑制すると報告した[2)]．同程度のTCDD濃度にて骨芽細胞の分化が阻害されることから，培養細胞レベルにおいては，骨形成と骨吸収がともに抑制されることが示唆される．

２．実験動物における長期投与の知見

有機塩化物暴露が骨代謝へ及ぼす影響は，マウスからサルに至るまで様々な動物種において検討されている（表１）[5)~15)]．生体における骨代謝の評価法して，骨密度のほかに，定量的CTを用いた骨の形態測定や骨強度の定量などが行われている．

Nishimuraらは，出生直後のマウスに母乳を介してTCDDを投与し，骨への影響を検討した．生後21日目の評価で，TCDD投与群では脛骨の石灰化が低下し，オステオカルシン，１型コラゲン，およびアル

Junichi Fukushi and Yukihide Iwamoto
Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Effects of Dioxin-Related Compounds on Bone Metabolism

表 1 実験動物における有機塩化物の骨代謝への影響

有機塩化物	動物種	年齢	骨代謝への影響	文献
Aroclor 1254	ラット	1M	髄腔減少，骨密度増加，骨強度低下 *（オス）	5)
CB118	ヒツジ	胎仔	BMC 低下（オス），大腿骨長低下（メス）	6)
CB126	ラット	3M	椎体石灰化低下，骨密度増加（メス）	7)
	ラット	成体	骨密度増加，骨強度低下 *（メス）	8)
CB153	ヒツジ	9M	髄腔減少，骨密度増加（メス），大腿骨長低下（メス）	6)
	ヤギ	9M	髄腔減少，骨密度増加	9)
TCDD	マウス	新生仔	皮質骨石灰化減少（オス）	10)
	ラット	8M	大腿骨長低下，髄腔減少，骨強度低下 *（メス）	11) 12)
	ラット	胎仔	大腿骨長低下，骨強度低下 *	13)
	アカゲザル	胎仔	BMC 増加，横径増大（メス），強度増加（オス）	14)
tetradifon	ラット		類骨増加，骨梁増加（メス）	15)

BMC：bone mineral content
*：骨強度低下と同時に体重減少も伴う

カリフォスファターゼといった骨芽細胞由来の遺伝子発現レベルが減少したと報告している[10]．

ラットにおいては，PCB（Aroclor 1254）投与により低濃度投与群において骨密度が増加，高濃度投与では髄腔面積が減少し骨強度が低下したと報告されている[5]．ダイオキシン様異性体である CB126 も同様に，骨密度を増加させるが，骨強度を低下させることが報告されている[7)8)]．TCDD の作用では成体ラットで髄腔面積の減少と骨強度の低下が[11)12)]，また母体への投与によって，新生仔大腿骨長の短縮と，骨密度および骨強度の低下が報告されている[13]．

ヤギにおいては CB153 の影響が検討されている．CB153 は妊娠および授乳を介して新生仔に投与され，生後 9 ヶ月にて骨への影響が評価された．CB153 投与群では骨密度が増加し，髄腔面積が減少していたが，骨強度の変化はなかった[9]．ヒツジにおいても，ほぼ同様の結果が報告されている[6]．

Hermsen らは，アカゲザルの妊娠初期より生後 90 日までの間，TCDD を低濃度（40ng/kg）と高濃度（400ng/kg）で投与し，生後 7 年時点での骨の変化を検討した．低濃度投与群のメスでは，大腿骨の定量的 CT による計測で石灰沈着の増加と横径の増大を認めた．また低濃度投与群のオスでは骨強度の増大を認めた．一方，高濃度投与群では，変化を認めなかった[14]．低濃度投与群での TCDD 体内濃度は，ヒトでの 2,3,7,8-TCDD toxic equivalent（TEQ）の 10 − 15 倍程度であることから，ヒトにおいても生じうる観察結果であると考察している．

実験動物を用いた研究からは，動物種や化合物の種類，暴露の時期や性別などによって，骨代謝への影響が大きく異なることが分かる．骨髄の髄腔面積の減少は皮質骨部分の増大を意味し，骨密度の増加をもたらすものと考えられる．ラットにおいては骨強度低下の報告が散見されるが，いずれの報告も高濃度暴露による体重減少を生じる条件下での観察であり，結果の解釈には注意を要する．

3．野生動物における知見

ダイオキシンや PCB，dichlorodiphenyl trichloroethane（DDT）といった有機塩化物は，その化学的安定性と生体内への蓄積性，そして毒性から残留性有機汚染物質とも表現される．脂肪に濃縮されることで食物連鎖の高次にある生物ほど体内に蓄積されやすいことから，野生動物を対象とした調査研究が行われている（表 2）[16)~19)]．

Sonne らはグリーンランドのホッキョクグマにおいて，頭蓋骨の骨密度が，脂肪組織中の PCB や DDT 濃度と負に関連すると報告した[16]．対照的に米国フロリダ州においては，農薬工場からの DDT で汚染さ

表2　野生動物における有機塩化物と骨代謝との関連性

有機塩化物	動物種	地域	骨代謝への影響	文献
Σ PCB	ホッキョクグマ	グリーンランド	骨密度と負に関連	16)
Aroclor 1268	オニクイナ	米国ジョージア州	骨中のアパタイト含有量と正に関連	17)
TCDD-TEQ	セグロカモメ	米国五大湖	骨密度との関連なし，骨強度が高 TEQ 群で増加	19)
DDT	アメリカワニ	米国フロリダ州	汚染を受けた湖において，骨密度が増加	18)

れたアポプカ湖のアリゲーターで，他の湖と比して骨密度の上昇が認められており，その機序として DDT 代謝物のエストロゲン様作用による影響が考察されている[18]．

Rodriguez-Navarro らは，工業廃棄物で汚染された米国ジョージア州の海岸におけるオニクイナの調査を行った．雛鳥の足の骨において，体内の PCB（Aroclor 1268）と骨中のアパタイト結晶量とが正に関連することから，PCB が骨の成熟を促進すると考察している[17]．また米国五大湖のセグロカモメの調査では，TEQ の高い地域のコロニーにおいて大腿骨の骨強度が高いことが報告され，性ホルモンと AhR との相互作用の関与が考察されている[19]．

4．ヒトにおける知見

有機塩化物，なかでも PCB とヒトの骨粗鬆症との関連については，北欧を中心に複数の疫学調査が行われている[20)~24)]．また，DDT の代謝産物である 1,1-dichloro-2,2-bis（p-chlorophenyl）ethylene（p,p'-DDE）については，北欧以外の地域においても調査が行われている[25)26)]．

Hodgson らによるスウェーデン住人 325 名の調査では，ダイオキシン様異性体である CB118 が男性では骨密度と負に関連する一方で，女性においては骨密度と正に関連していた．もっとも濃度の高い非ダイオキシン様 PCB 異性体 3 種（CBs-138，153，180）を合計した値は，男性において骨密度と正に関連していた[20]．また Glynn らの調査では，スウェーデン人男性 115 名において，ダイオキシン様異性体である CB167 と骨密度が，交絡因子を調整した後に正に関連していた[24]．

Cote らはグリーンランドの閉経前後のイヌイット女性 153 名において，超音波法を用いて骨密度を測定し，血中の有機塩化物濃度との関連を検討した．有機塩化物暴露の指標となる CB153 と骨密度は負に関連したが，体重や治療の既往などを考慮した多変量解析を行うと関連を認めなかった．ダイオキシン様 PCB の中では，CB105 と CB118 は骨密度と関連しないが，CB156 は有意に正に関連したと報告している[21]．

Rignell-Hydbom らは，閉経後のスウェーデン女性 908 名において，血清中のカドミウム，CB153 および p,p'-DDE 濃度と骨密度の関連を検討した．カドミウムと CB153 は骨密度との関連を認めなかったが，p,p'-DDE は交絡因子の調整後も，骨密度と正に関連したと報告している[23]．p,p'-DDE については，アメリカ人女性 103 名での調査において，腰椎および橈骨の骨密度との関連がないと[26]，またオーストラリア人女性 68 名の調査においては，骨密度と負に関連したとの報告がある[25]．

ヒトの骨密度に関する知見を表 3 にまとめた．CB153 のように複数の調査で骨密度との関連を認めない異性体がある一方[21)~23)]，CB118 や p,p'-DDE のように，性別あるいは地域によって異なる関連が報告されている化合物もあり[20)~23)25)26)]，一定の結論は得られていない．

5．油症における骨粗鬆症

2005 年に油症認定患者 1257 名を対象として，骨粗鬆症に関するアンケート調査が行われ，身長の縮みの有無，背中の曲がりや痛みなどの有無が調査された．血中ダイオキシン類レベルの判明している 307 名について，有訴割合とダイオキシン類レベルの関連を，多重ロジスティックモデルを用いて解析したところ，血中 2,3,4,7,8-PeCDF レベルの増加と身長の縮みの間に，オッズ比 2.24 の関連を認めた．また血中 CB126 および CB169 レベルの増加は，背中の痛みや背中の曲がりと正に関連していた[27]．

表3　世界における有機塩化物とヒト骨密度との関連

有機塩化物	地域	性別	人数	骨密度との関連	文献
CB118	スウェーデン	男	154	負	20)
	スウェーデン	女	167	正	20)
	グリーンランド	女	153	関連なし	21)
CB153	グリーンランド	女	153	関連なし	21)
	スウェーデン	女	184	関連なし	22)
	スウェーデン	女	908	関連なし	23)
CB156	グリーンランド	女	153	正	21)
CB167	スウェーデン	男	115	正	24)
p,p-DDE	オーストラリア	女	68	負	25)
	アメリカ	女	103	関連なし	26)
	スウェーデン	女	184	関連なし	22)
	スウェーデン	女	908	正	23)

骨粗鬆症に関連した愁訴が多いことを背景に，2007 年度に福岡県と長崎県の油症一斉検診時に骨密度測定が行われた．測定に参加したのは男性 146 名，女性 211 名，平均年齢は 62.7 才で，非利き手側の橈骨遠位端部を DXA 法で測定した．測定結果は若年成人（20–44 才）の平均骨密度（YAM）に対する相対値である T スコア，同一年齢の平均骨密度に対する相対値である Z スコアにて評価される．骨粗鬆症と判定される，YAM 70％未満の T スコアの低下を男性 7 名（4.8％），女性では 80 名（37.9％）に認めた．男女ともに年齢が高いほど T スコアは減少し，両者の間には強い負の関連を認めた．Z スコアはばらつきがあるものの平均は男性 0.2480，女性 0.0937 と，ほぼ 0 に等しく，全体としては年齢相応の骨密度であることが示された（図 1）[28]．

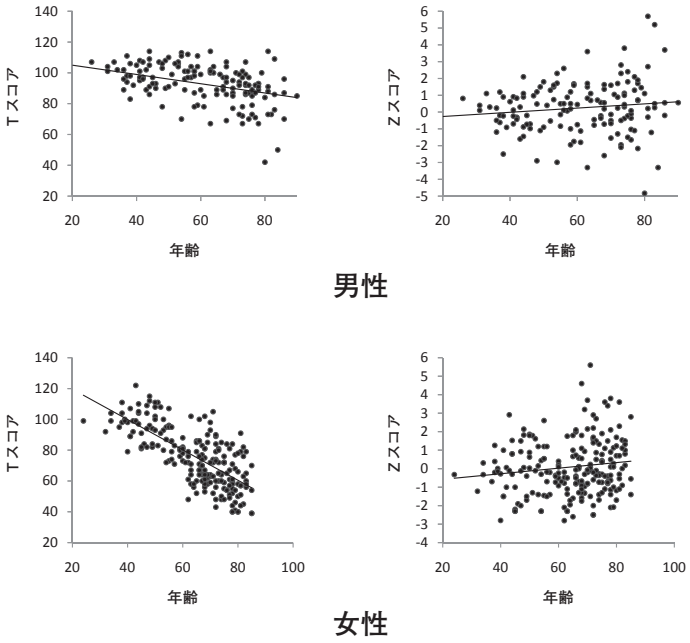

図1　油症一斉検診における T スコアと Z スコアの分布（2007 年）

我々は福岡県の検診受診者 196 名において，ダイオキシン類濃度（2,3,4,7,8-PeCDF，CB126，CB169）と骨密度の関連を検討した．T スコアは，女性で 3 種類のダイオキシン類濃度と，男性で 2,3,4,7,8-PeCDF および CB169 と負に関連していた．一方，Z スコアとダイオキシン類濃度との間には明らかな関連を認めなかった．骨粗鬆症治療歴のない受診者（141 名）において検討したところ，上記と同様の傾向であった[29]．

吉村らは 2008 年度の長崎県での油症一斉検診受診者 194 名を検討し，男性において血中 PCB 濃度と橈骨骨密度値との間に負の関連を認めた．対象群として雲仙地区の住民と比較したところ，踵骨骨密度値には違いを認めないが，骨吸収マーカーである尿中 NTX 値が油症検診者群において有意に低下していたと報告している[30]．

現時点では，油症患者における骨密度低下がダイオキシン類暴露に関連するかの結論は出ていない．骨

密度は年齢や性別，飲酒・喫煙などの生活習慣，閉経など様々な要因によって影響を受けるため，解析には多くの条件を考慮する必要がある．なかでも骨粗鬆症治療薬の内服歴は重要であるため，油症研究班では 2010 年度の一斉検診時に聞き取り調査を行った．各自治体の協力により 465 名から回答を得ており，現在解析を進めている．

おわりに

ダイオキシン類を中心とした有機塩化物が骨代謝に及ぼす影響について紹介した．細胞レベルにおいては，骨芽細胞，破骨細胞ともに分化の阻害効果が報告されている．一方，生体の骨における作用の報告は一様ではなく，骨密度や骨強度が低下するとの報告もあれば，骨髄髄腔面積の減少や骨密度の増加といった，骨形成の促進を示唆する報告もある．化合物の種類のほか，動物種や性別，暴露の時期などによって骨代謝への影響が異なるものと思われるが，それはすなわちダイオキシン類の複合汚染である油症被害を，他の動物種や単一の化合物で得られた知見を用いて解釈することの難しさを意味する．2010 年の全国油症一斉検診ではほとんどの地域にて骨密度の測定が実施されており，骨粗鬆症治療歴の有無などを考慮した詳細な解析の結果が期待される．

参 考 文 献

1） Gierthy JF, Silkworth JB, Tassinari M, Stein GS and Lian JB : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibits differentiation of normal diploid rat osteoblasts in vitro. J Cell Biochem. 54 : 231-238, 1994.

2】 Korkalainen M, Kallio E, Olkku A, Nelo K, Ilvesaro J, Tuukkanen J, Mahonen A and Viluksela M : Dioxins interfere with differentiation of osteoblasts and osteoclasts. Bone. 44 : 1134-1142, 2009.

3） Naruse M, Ishihara Y, Miyagawa-Tomita S, Koyama A and Hagiwara H : 3-Methylcholanthrene, which binds to the arylhydrocarbon receptor, inhibits proliferation and differentiation of osteoblasts in vitro and ossification in vivo. Endocrinology. 143 : 3575-3581, 2002.

4） Naruse M, Otsuka E, Ishihara Y, Miyagawa-Tomita S and Hagiwara H : Inhibition of osteoclast formation by 3-methylcholanthrene, a ligand for arylhydrocarbon receptor : suppression of osteoclast differentiation factor in osteogenic cells. Biochem Pharmacol. 67 : 119-127, 2004.

5） Andrews JE : Polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) induced changes in femur morphometry calcium metabolism and nephrotoxicity. Toxicology. 57 : 83-96, 1989.

6） Gutleb AC, Arvidsson D, Orberg J, Larsson S, Skaare JU, Aleksandersen M, Ropstad E and Lind PM : Effects on bone tissue in ewes (Ovies aries) and their foetuses exposed to PCB 118 and PCB 153. Toxicol Lett. 192 : 126-133, 2010.

7） Alvarez-Lloret P, Lind PM, Nyberg I, Orberg J and Rodriguez-Navarro AB : Effects of 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB126) on vertebral bone mineralization and on thyroxin and vitamin D levels in Sprague-Dawley rats. Toxicol Lett. 187 : 63-68, 2009.

8） Lind PM, Larsson S, Oxlund H, Hakansson H, Nyberg K, Eklund T and Orberg J : Change of bone tissue composition and impaired bone strength in rats exposed to 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB126). Toxicology. 150 : 41-51, 2000.

9） Lundberg R, Lyche JL, Ropstad E, Aleksandersen M, Ronn M, Skaare JU, Larsson S, Orberg J and Lind PM : Perinatal exposure to PCB 153, but not PCB 126, alters bone tissue composition in female goat offspring. Toxicology. 228 : 33-40, 2006.

10） Nishimura N, Nishimura H, Ito T, Miyata C, Izumi K, Fujimaki H and Matsumura F : Dioxin-induced up-regulation of the active form of vitamin D is the main cause for its inhibitory action on osteoblast activities, leading to developmental bone toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 236 : 301-309, 2009.

11） Jamsa T, Viluksela M, Tuomisto JT, Tuomisto J and Tuukkanen J : Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlor-odibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. J Bone Miner Res. 16 : 1812-1820, 2001.

12） Herlin M, Kalantari F, Stern N, Sand S, Larsson S, Viluksela M, Tuomisto JT, Tuomisto J, Tuukkanen J, Jamsa T, Lind PM and Hakansson H : Quantitative characterization of changes in bone geometry, mineral density and biomechanical properties in two rat strains with different Ah-receptor structures after long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicology. 273 : 1-11, 2010.

13） Miettinen HM, Pulkkinen P, Jamsa T, Koistinen J, Simanainen U, Tuomisto J, Tuukkanen J and Viluksela M : Effects of in utero and lactational TCDD exposure on bone development in differentially sensitive rat lines. Toxicol Sci. 85 : 1003–1012, 2005.
14】 Hermsen SA, Larsson S, Arima A, Muneoka A, Ihara T, Sumida H, Fukusato T, Kubota S, Yasuda M and Lind PM : In utero and lactational exposure to 2,3,7,8–tetrachlorodibenzo–p–dioxin (TCDD) affects bone tissue in rhesus monkeys. Toxicology. 253 : 147–152, 2008.
15） Badraoui R, Abdelmoula NB, Sahnoun Z, Fakhfakh Z and Rebai T : Effect of subchronic exposure to tetradifon on bone remodelling and metabolism in female rat. C R Biol. 330 : 897–904, 2007.
16） Sonne C, Dietz R, Born EW, Riget FF, Kirkegaard M, Hyldstrup L, Letcher RJ and Muir DC : Is bone mineral composition disrupted by organochlorines in east Greenland polar bears (Ursus maritimus)? Environ Health Perspect. 112 : 1711–1716, 2004.
17） Rodriguez–Navarro AB, Romanek CS, Alvarez–Lloret P and Gaines KF : Effect of in ovo exposure to PCBs and Hg on Clapper Rail bone mineral chemistry from a contaminated salt marsh in coastal Georgia. Environ Sci Technol. 40 : 4936–4942, 2006.
18） Lind PM, Milnes MR, Lundberg R, Bermudez D, Orberg JA and Guillette LJ, Jr : Abnormal bone composition in female juvenile American alligators from a pesticide–polluted lake (Lake Apopka, Florida). Environ Health Perspect. 112 : 359–362, 2004.
19） Fox GA, Lundberg R, Wejheden C, Lind L, Larsson S, Orberg J and Lind PM : Health of herring gulls (Larus argentatus) in relation to breeding location in the early 1990s. III. Effects on the bone tissue. J Toxicol Environ Health A. 71 : 1448–1456, 2008.
20】 Hodgson S, Thomas L, Fattore E, Lind PM, Alfven T, Hellstrom L, Hakansson H, Carubelli G, Fanelli R and Jarup L : Bone mineral density changes in relation to environmental PCB exposure. Environ Health Perspect. 116 : 1162–1166, 2008.
21】 Cote S, Ayotte P, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Petersen HS, Gingras S and Dewailly E : Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements : a cross–sectional study in peri–and postmenopausal Inuit women from Greenland. Environ Health. 5 : 33, 2006.
22】 Wallin E, Rylander L, Jonssson BA, Lundh T, Isaksson A and Hagmar L : Exposure to CB–153 and p,p'–DDE and bone mineral density and bone metabolism markers in middle–aged and elderly men and women. Osteoporos Int. 16 : 2085–2094, 2005.
23】 Rignell–Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh CH, Elmstahl S, Bjellerup P, Junsson BA, Strumberg U and Akesson A : Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women. Environ Res. 109 : 991–996, 2009.
24】 Glynn AW, Michaelsson K, Lind PM, Wolk A, Aune M, Atuma S, Darnerud PO and Mallmin H : Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. Osteoporos Int. 11 : 1036–1042, 2000.
25） Beard J, Marshall S, Jong K, Newton R, Triplett–McBride T, Humphries B and Bronks R : 1,1,1–trichloro–2, 2–bis (p–chlorophenyl)–ethane (DDT) and reduced bone mineral density. Arch Environ Health. 55 : 177–180, 2000.
26） Bohannon AD, Cooper GS, Wolff MS and Meier DE : Exposure to 1,1–dichloro–2,2–bis(p–chlorophenyl)ethylene (DDT) in relation to bone mineral density and rate of bone loss in menopausal women. Arch Environ Health. 55 : 386–391, 2000.
27） 岩本幸英，福士純一：油症骨・関節病変の臨床的研究．熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究　平成 18 年度　総括・分担研究報告書．30–33，2007.
28】 岩本幸英，福士純一：油症患者における骨・関節症状の実態．古江増隆 et al. eds. 油症研究 II　治療と研究の最前線．115–119，九州大学出版会．福岡，2010.
29） 岩本幸英，福士純一，徳永章二：福岡県油症患者における骨密度の解析．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 21 年度　総括・分担研究報告書．39–43，2010.
30） 吉村俊朗，中野治郎：カネミ油症患者の血清アルドラーゼ，血清 CK 年次変化と骨代謝マーカー．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 21 年度　総括・分担研究報告書．49–58，2010.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です．）