九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

胎児性油症原因物質の時系列的濃度変化 : PCDDs と PCDFs

長山, 淳哉
九州大学大学院医学研究院保健学部門環境分子疫学研究室

戸髙, 尊
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

平川, 博仙
福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学科

堀, 就英
福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学科

他

https://doi.org/10.15017/19730

出版情報：福岡醫學雜誌. 102 (4), pp.109-115, 2011-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

胎児性油症原因物質の時系列的濃度変化
―PCDDs と PCDFs―

[1]九州大学大学院医学研究院 保健学部門 環境分子疫学研究室
[2]九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野
[3]福岡県保健環境研究所 保健科学部 生活化学科
[4]福岡県保健環境研究所

長山淳哉[1]，戸髙　尊[2]，平川博仙[3]，
堀　就英[3]，梶原淳睦[3]，吉村健清[4]

Time Serial Changes in the Concentrations of the Etiological Agents of Fetal Yusho
― PCDDs and PCDFs ―

Junya Nagayama[1], Takashi Todaka[2], Hironori Hirakawa[3], Tsuguhide Hori[3], Jumboku Kajiwara[3] and Takesumi Yoshimura[4]

[1]Laboratory of Environmental Molecular Epidemiology, School of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
[2]Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
[3]Division of Food and Drug Hygiene, Department of Health Science, Fukuoka Institute of Health and Environmental Science
[4]Fukuoka Institute of Health and Environmental Science

Abstract　We determined polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) in 6 preserved umbilical cords of fetal Yusho patients and in 11 preserved umbilical cords of Yusho suspected persons who were born to mothers with Yusho from 1970 to 2002, which were Yusho group. As a control, we also analyzed PCDFs and PCDDs in 15 preserved umbilical cords of babies who were born to healthy mothers, which was healthy group, in the same period of time. As a result, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran, true causal agents of fetal Yusho, were only determined in the umbilical cords of fetal Yusho patients, except for one umbilical cords of Yusho suspected persons. Decreasing rate in concentrations of PCDFs and PCDDs seemed to greater in Yusho group than in healthy group during this period of time. Therefore, we considered due to high exposure to PCDFs some drug metabolizing enzymes such as aryl hydrocarbon hydroxylase were induced and the excretion of PCDFs and PCDDs were enhanced from the bodies of Yusho group. In order to clarify this hypothesis, further more detail researches are required.

Key words：Fetal Yusho, Umbilical cords, PCDDs, PCDFs

はじめに

カネミ油症（油症）の原因物質はポリ塩化ビフェニル（PCBs）と考えられていた[1]．しかし，その後の研究により，ポリ塩化ダイベンゾフラン（PCDFs）が原因物質であることが解明された[2)~10)]．このような有害化学物質への感受性が最も高いのは発生・分化や成長の著しい受精卵から胎児の時期である．最近の研究でも，出生前，つまり胎児期にバックグラウンドレベルのポリ塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン（PCDDs），PCDFsやダイオキシン様PCBsに曝露すると，視床下部

―下垂体―性腺系に影響が認められている[11]．当然のことながら，胎児性油症の原因物質もPCDFsであると考えられていたが，つい最近まで，そのことを証明することができなかった．しかしながら，我々は臍帯を保存するというわが国特有の習慣により，このことを証明することができた[12]．

この研究では1972年前後，1986年前後と1997年前後に油症の母親から出生した胎児性油症患者と未認定者およびそれぞれの時期に健康な母親から出生した健常者の保存臍帯について，PCDDsとPCDFs濃度の時系列的変遷を比較・検討することにより，胎児性油症に関わる両化学物質の残留特性を解明する．

研 究 方 法

1．保存臍帯に関する情報

1970年～1973年に油症の母親から出生した胎児性油症患者（男性4名と女性2名）および1966年～1975年に健康な母親から出生した健常者（男性2名と女性3名）の保存臍帯は，それぞれの平均西暦年が1972年であったので，1972年の検体とした．また，1981年～1992年に油症の母親から出生した未認定者（男性4名と女性3名）および1980年～1989年に健康な母親から出生した健常者（男性6名と女性2名）の保存臍帯は，それぞれ平均西暦年が1986年であったので，1986年の検体とした．さらに，1995年～2002年に油症の母親から出生した未認定者（男性4名）および1993年と1996年に健康な母親から出生した健常者（男性2名）の保存臍帯は，それぞれの平均西暦年が1998年と1995年であったので，両者を平均して1997年の検体とした．そして，各年代の検体について油症の母親から出生したグループを油症群とし，健康な母親から出生したグループを健常群とした．

2．PCDDsとPCDFsの測定

保存臍帯の表面に付着した汚れをアセトンで洗浄・除去後，乳鉢にて微粉とした．これに^{13}Cラベル標識した17種類の2,3,7,8位塩素置換体PCDDsとPCDFs内部標準同族体を添加後，アセトン・ヘキサン溶媒系による高速溶媒抽出器（ASE）により，PCDDsとPCDFsを抽出した．この抽出物を硫酸処理後，硝酸銀シリカゲルカラムおよび活性炭カラムで精製した．活性炭カラムの第2画分（トルエン画分）を減圧濃縮・乾固後アセトンに溶解し，溶媒除去大量試料注入装置（SCLV）を装着した高分解能GC/MSにより測定した[12)13)]．

3．解析方法

各年代における油症群および健常群のPCDDsとPCDFs同族体濃度の統計学的有意性はStudent *t* 検定により，検討した．

研究結果および考察

Table 1に1966年～1975年，Table 2に1980年～1992年そしてTable 3には1993年～2002年に出生した油症群および健常群の臍帯に残留するPCDDsとPCDFsの分析結果を示す．

Table 1の油症群はいずれも胎児性油症患者である[12]．これら6名の胎児性油症患者のうち1,2,3,7,8,9-六塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン（HxCDD）が検出されたのは1名のみで，その濃度は9.6 pg/gであった．OCDDは健常群でやや高濃度であった．PCDDs濃度では両群間に有意差はなかった．PCDFsは胎児性油症患者でのみ検出され，健常者では検出されなかった．しかも胎児性油症患者の場合，極めて毒性の高い2,3,4,7,8-五塩化ダイベンゾフラン（PenCDF）と1,2,3,4,7,8-六塩化ダイベンゾフラン（HxCDF）が同程度の高濃度で検出された．

Table 2は今から19年～31年前に出生した未認定者と健常者の臍帯中濃度である．PCDDsの分析結果は次のようであった．7名の未認定者のうち，1,2,3,4,6,7,8-七塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン（HpCDD）が検出されたのは1名のみで，その濃度は19 pg/gであった．OCDDは未認定者7名中2名，健常者8名中1名で検出限界以下であり，健常群のほうが2.4倍高濃度であった．1,2,3,6,7,8-HxCDDは健常者8名中1名で検出され，その濃度は15 pg/gである．PCDDs濃度は健常群が油症群よりも3.8倍も高かった．次はPCDFsの分析結果である．PCDFsが検出されたのは健常群と油症群それぞれ1名ずつであった．健常群では2, 3, 7, 8-四塩化ダイベンゾフラン（TCDF）が検出され，その濃度は13 pg/gであっ

た．また油症群では胎児性油症患者で最も高濃度であった 2,3,4,7,8-PenCDF と 1,2,3,4,7,8-HxCDF がそれぞれ 13 pg/g，9.1 pg/g 検出された．結果として，油症群が健常群よりも２倍高濃度となった．それにしても，Table 1 の胎児性油症患者が生まれて 10～24 年で，油症原因物質である PCDFs の未認定者での濃度の低下は相当のものである．

Table 3 は９年～18 年前に生まれた未認定者４名と健常者２名の臍帯中濃度である．PCDDs では未認定者の１人で OCDD が検出され，その濃度は 33 pg/g であった．また，健常者の１人でも 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD と OCDD が検出され，その濃度はそれぞれ 8.2 pg/g と 17 pg/g であった．結果として，PCDDs 濃度は健常群で 13 pg/g，油症群で 8.1 pg/g となり，健常群が 1.6 倍高かったものの，Table 1 や Table 2 の濃度と比較すると，９分の１～４分の１に低下していた．PCDFs は両群で，いずれの同族体も検出されなかった．

次に，Table 1，Table 2 および Table 3 の分析結果を油症群と健常群について，同族体別・化学物質別に時系列で示してみる．すなわち，Fig. 1 には，1,2,3,4,6,7,8- HpCDD，OCDD と PCDDs の，そして Fig. 2 には 2,3,4,7,8-PenCDF，1,2,3,4,7,8-HxCDF と PCDFs の時系列的濃度変化が示されている．これらの図では便宜上，分析年代の変遷が各年代の平均西暦年で表示されている．

1972 年の場合，1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD，OCDD および PCDDs では油症群，健常群ともにほぼ同程度の濃度である．しかし，2,3,4,7,8-PenCDF，1,2,3,4,7,8-HxCDF および PCDFs は油症群にのみ検出されており，胎児性油症患者が胎児期にいかに高濃度の PCDFs に曝露していたかがわかる．1986 年の場合，PCDDs とその同族体では油症群よりも健常群で高濃度となっているが，標準誤差がとても大きい．これは 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD と OCDD がそれぞれ 312 pg/g，261 pg/g と，桁違いに高濃度の健常者が１人いたからである．しかし，この健常者でも PCDFs は検出されなかった．2,3,7,8-TCDF が検出されたのは別の健常者であった．1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD と OCDD が高濃度であった健常者は，

Table 1 Concentrations of PCDD and PCDF congeners in the preserved umbilical cords of healthy babies and babies with fetal Yusho born in 1966 to 1975

Compound	Concentration*, pg/g dry weight		B/A
	Healthy Baby (A)	Baby with Fetal Yusho (B)	
PCDDs			
2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,4,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,6,7,8-	ND	9.2 ± 8.3	−
1,2,3,7,8,9-	ND	1.6 ± 3.9	−
1,2,3,4,6,7,8-	11.5 ± 8.6	16.6 ± 12.2	1.4
OCDD	106 ± 115	96.3 ± 82.4	0.9
Total	117 ± 122	124 ± 88	1.1
PCDFs			
2,3,7,8-	ND	7.3 ± 9.9	−
1,2,3,7,8-	ND	ND	−
2,3,4,7,8-	ND	27.4 ± 12.0	−
1,2,3,4,7,8-	ND	29.4 ± 13.0	−
1,2,3,6,7,8-	ND	2.2 ± 3.6	−
2,3,4,6,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8,9-	ND	ND	−
1,2,3,4,6,7,8-	ND	6.3 ± 7.2	−
1,2,3,4,7,8,9-	ND	ND	−
OCDF	ND	ND	−
Total	ND	73 ± 28	−

* : Mean ± SD
ND : Less than the detection limit (0.02 pg/g dry weight)

Table 2 Concentrations of PCDD and PCDF congeners in the preserved umbilical cords of healthy babies and babies born to mothers with Yusho born in 1980 to 1992

Compound	Concentration*, pg/g dry weight		B/A
	Healthy Baby (A)	Baby born to Mother with Yusho (B)	
PCDDs			
2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,4,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,6,7,8-	1.9 ± 5.3	ND	−
1,2,3,7,8,9-	ND	ND	−
1,2,3,4,6,7,8-	48.1 ± 108	2.7 ± 7.2	0.06
OCDD	70.2 ± 83.2	28.9 ± 40.1	0.41
Total	120 ± 194	31.6 ± 47.0	0.26
PCDFs			
2,3,7,8-	1.6 ± 4.5	ND	−
1,2,3,7,8-	ND	ND	−
2,3,4,7,8-	ND	1.9 ± 5.1	−
1,2,3,4,7,8-	ND	1.3 ± 3.4	−
1,2,3,6,7,8-	ND	ND	−
2,3,4,6,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8,9-	ND	ND	−
1,2,3,4,6,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,4,7,8,9-	ND	ND	−
OCDF	ND	ND	−
Total	1.6 ± 4.5	3.2 ± 8.5	2.0

* : Mean ± SD
ND : Less than the detection limit (0.02 pg/g dry weight)

Table 3 Concentrations of PCDD and PCDF congeners in the preserved umbilical cords of healthy babies and babies born to mothers with Yusho born in 1993 to 2002

Compound	Concentration*, pg/g dry weight		B/A
	Healthy Baby (A)	Baby born to Mother with Yusho (B)	
PCDDs			
2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,4,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,6,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8,9-	ND	ND	−
1,2,3,4,6,7,8-	4.1 ± 5.8	ND	−
OCDD	8.6 ± 12	8.1 ± 16	0.94
Total	13 ± 18	8.1 ± 16	0.62
PCDFs			
2,3,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8-	ND	ND	−
2,3,4,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,4,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,6,7,8-	ND	ND	−
2,3,4,6,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,7,8,9-	ND	ND	−
1,2,3,4,6,7,8-	ND	ND	−
1,2,3,4,7,8,9-	ND	ND	−
OCDF	ND	ND	−
Total	ND	ND	−

* : Mean ± SD
ND : Less than the detection limit (0.02 pg/g dry weight)

そのために 2,3,7,8-四塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン（TCDD）換算（TEQ）濃度も高く，4.7 pg-TEQ/g であった．健常者の臍帯では通常 1 pg-TEQ/g 以上になることはないので，胎児期に何か特別な曝露があった可能性が示唆される．しかし，この異常に高濃度の 1 人を除いても，1,2,3,4,6,7,8-HpCDD，OCDD および PCDDs の濃度は健常者のほうがそれぞれ 3.9 倍，1.5 倍，1.7 倍高かった．

これらの図から PCDDs にしても PCDFs にしても，油症群のほうが，健常群よりも時系列的濃度低下が大きいように思える．このような傾向は

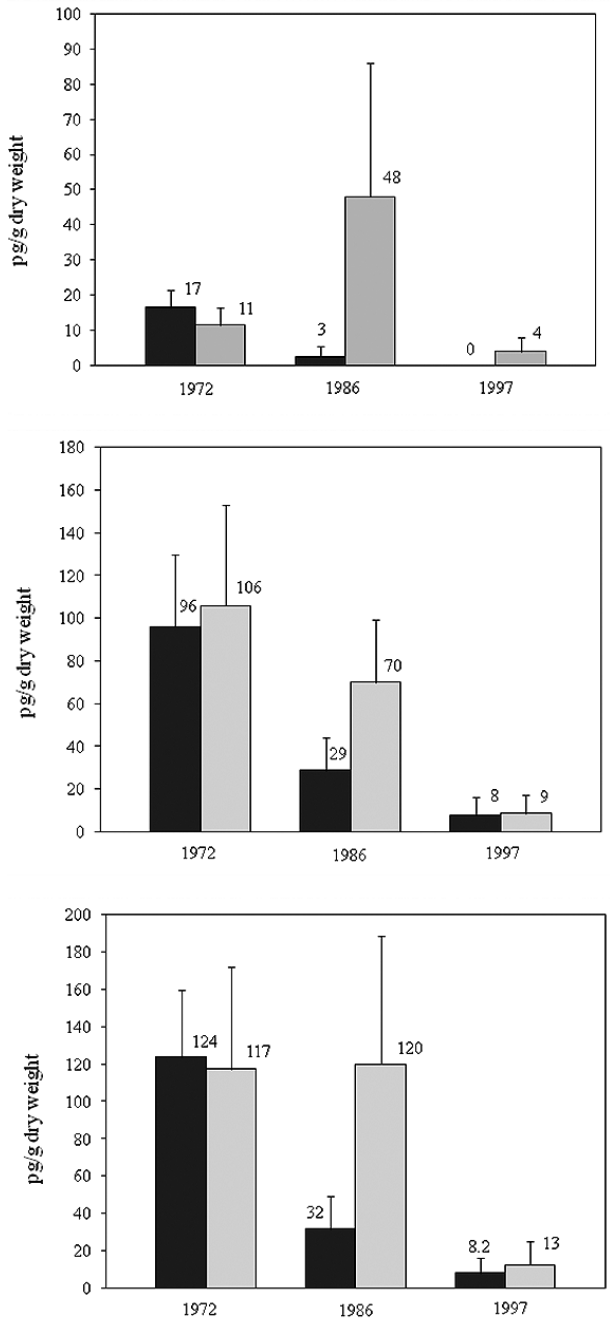

Fig. 1 Time serial changes in concentrations of 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD (upper), OCDD (middle) and PCDDs (lower).
■ : Yusho group, □ : Healthy group.
Each bar indicates the mean ± SEM. 0 : Less than the detection limit of 0.02 pg/g dry weight.

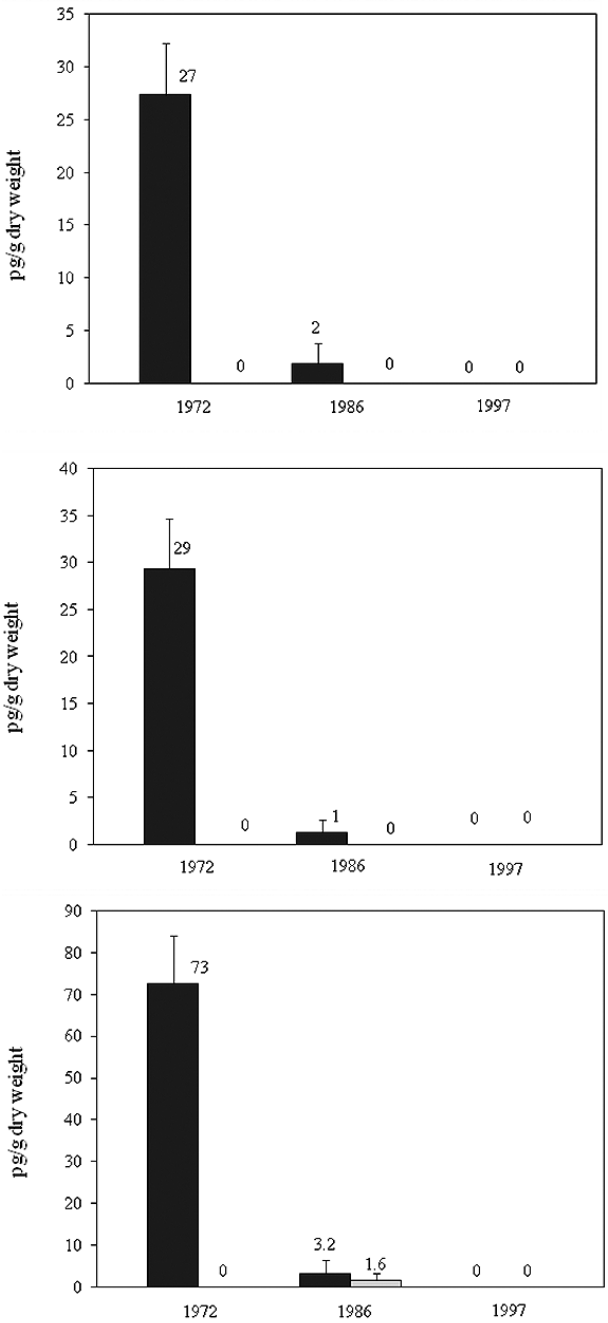

Fig. 2 Time serial changes in concentrations of 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF (upper), 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF (middle) and PCDFs (lower).
■ : Yusho group, □ : Healthy group.
Each bar indicates the mean ± SEM. 0 : Less than the detection limit of 0.02 pg/g dry weight.

ダイオキシン様 PCBs と PCBs でも認められる[14]．この原因の一つとして，母体や胎児の薬物代謝酵素活性が，高濃度の PCDFs により誘導的に高められ，有害化学物質の体外への排泄が促進された可能性がある．PCDFs は動物よりも人間の細胞で薬物代謝酵素の一つである芳香族炭化水素水酸化酵素（AHH）誘導活性が高い[15)16)]．油症の原因物質である 2,3,4,7,8-PenCDF と 1,2,3,4,7,8-HxCDF の人リンパ球細胞での AHH 誘導活性は，ダイオキシン類の中で最高毒性を示す 2,3,7,8-TCDD のそれと同程度であり[16)]，人への毒性も極めて高い可能性がある．これらの結果を検証し，信頼性の高い結論を得るために，分析検体数を増やすなど，さらなる研究が求められる．

総　　括

1966 年～2002 年，つまりこの 36 年間に油症の母親から出生した胎児性油症患者（6 名）と未認定者（11 名）（以上，油症群）および健康な母親から出生した健常者（15 名）（健常群）の保存臍帯に残留する PCDDs と PCDFs 濃度を時系列的に比較・検討することにより，胎児性油症関連物質の残留特性の解明を試みた．その結果，胎児性油症の原因物質である 2,3,4,7,8-PenCDF と 1,2,3,4,7,8-HxCDF は胎児性油症患者と未認定者の 1 人以外のいずれの臍帯からも検出されず，胎児性油症患者が胎児期にいかに高濃度の 2,3,4,7,8-PenCDF と 1,2,3,4,7,8-HxCDF に曝露していたかということが示された．また，これらの胎児性油症原因物質や PCDDs の減少率は油症群のほうが健常群よりも高く，油症群では高濃度の PCDFs により，AHH などの薬物代謝酵素活性が誘導的に高まり，これら有害化学物質の体外への排泄が促進された可能性が示唆された．

参 考 文 献

1) Kuratsune M, Yoshimura T, Matsuzaka J and Yamaguchi A : Epidemiological study on Yusho, a poisoning caused by ingestion of rice oil contaminated with a commercial brand of polychlorinated biphenyls. Environ. Health Perspect. 1 : 119–128, 1972.
2) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M : Chlorinated dibrnzofurans in Kanechlors and rice oil used by patients with Yusho. Fukuoka Acta Med. 66 : 593–599, 1975.
3) Nagayama J, Kuratsune M and Masuda Y : Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and “Yusho oil”. Bull. Environ. Contam. Toxicol. (U.S.) 15 : 9–13, 1976.
4) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M : Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with ‘Yusho’. Food Cosmet. Toxicol. 15 : 195–198, 1977.
5) Kashimoto T, Miyata H, Kunita S, Tung T-C, Hus S-T, Chang K-J, Tang S-Y et al. : Role of polychlorinated dibenzofurann in Yusho (PCB Poisoning). Arch. Environ. Health 36 : 321–326, 1981.
6) Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K and Nagayama J : PCB and PCDF congeners in the blood and tissues of Yusho and Yu-Cheng patients. Environ. Health Perspect. 59 : 53–58, 1985.
7) Miyata H, Fukushima S, Kashimoto T and Kunita N : PCBs, PCQs and PCDFs in tissues of Yusho and Yu-Cheng patients. Environ. Health Perspect. 59 : 67–72, 1985.
8) Kashimoto T, Miyata H, Fukushima S, Kunita N, Ohi G and Tung T-C : PCBs, PCQs and PCDFs in blood of Yusho and Yu-Cheng patients. Environ. Health Perspect. 59 : 73–78, 1985.
9) Kunita N, Hori S, Obana H, Otake T, Nishimura H, Kashimoto T and Ikegami N : Biological effect of PCBs, PCQs and PCDFs present in the oil causing Yusho and Yu-Cheng. Environ. Health Perspect. 59 : 79–84, 1985.
10) Kunita N, Kashimoto T, Miyata H, Fukushima S, Hori S and Obana H : Causal agents of Yusho. Am. J. Ind. Med. 5 : 45–58, 1984.
11) Cao O, Winneke G, Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Furst P et al . : Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns: results from the Duisburg cohort study. Int. J. Hyg. Environ. Health 211 : 30–39, 2008.
12) Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T and Furue M : Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. Chemosphere 80 : 513–518, 2010.
13) Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yoshimura T and Furue M : Evaluation on toxic contribution of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs determined in the preserved umbilical cords of Yusho patients. Organohal. Comp. 70 : 410–413, 2008.
14) 長山淳哉，戸高尊，平川博仙，堀就英，梶原淳睦，

吉村健清：胎児性油症関連物質の時系列的濃度変化―ダイオキシン様 PCBs と PCBs―．福岡医誌　印刷中．

15） Nagayama J, Kuroki H, Masuda Y, Handa S and Kuratsune M : Genetically mediated induction of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in mice by polychlorinated dibenzofuran isomers and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Arch. Toxicol. 56 : 226-229, 1985.

16） Nagayama J, Kiyohara C, Masuda Y and Kuratsune M : Genetically mediated induction of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lymphoblastoid cells by polychlorinated dibenzofuran isomers and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Arch. Toxicol. 56 : 230-235, 1985.

(Received for publication March 10, 2011)