

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

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

戸高, 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/10.15017/19731>

出版情報：福岡醫學雜誌. 102 (4), pp.116-122, 2011-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



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—

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⁾, 戸高 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 Related Agents to Fetal Yusho

— Dioxin-like PCBs and PCBs —

Junya NAGAYAMA¹⁾, Takashi TODAKA²⁾, Hironori HIRAKAWA³⁾, Tsuguhide HORI³⁾,
Jumboku KAJIWARA³⁾ and Takesumi YOSHIMURA⁴⁾

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 dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) and PCBs 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 dioxin-like PCBs and PCBs 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, concentrations of three dioxin-like PCBs, that is, #156, #157 and #189 which were 6 to 20 times higher in fetal Yusho patients than in healthy babies were still 4 to 6 times greater in Yusho group than in healthy group about 20 years after the outbreak of Yusho, but could not recognize this characteristic anymore about 30 years after the outbreak. Decreasing rate in concentrations of dioxin-like PCBs and PCBs seemed to higher in Yusho group than in healthy group during this period of time. Therefore, we considered due to heavy exposure to PCDFs some drug metabolizing enzymes such as aryl hydrocarbon hydroxylase were induced and excretion of the related agents to fetal Yusho were enhanced from the bodies of Yusho group. In order to clarify this hypothesis, further more detail studies are needed.

Key words : Fetal Yusho, Umbilical cords, Dioxin-like PCBs, PCBs

はじめに

1968年に福岡県、長崎県を中心として西日本一帯で発生したカネミ油症（油症）中毒事件からすでに43年が経過しようとしている。当初、この中毒事件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)}。当然のことながら胎児性油症の原因物質もPCBsではなくて、PCDFsと考えられるが、つい最近まで、そのことを証明することができな

かった。ところが、わが国では出生時に臍帯を保存しておくという世界の他の国々にはない慣習がある。このわが国特有の慣習により、我々は40年前後も前に油症の母親から生まれた胎児性油症患者の臍帯の化学分析を行うことにより、胎児性油症の原因物質も PCDFs であることが証明できた¹¹⁾。油症および胎児性油症のほとんどの毒性は PCDFs によっているが、その他の毒性物質として、ポリ塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン (PCDDs)、ダイオキシン様 PCBs および PCBs の関与も考えられている。

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、ダイオキシン様 PCBs と PCBs 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. ダイオキシン様 PCBs および PCBs 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¹³Cラ

ベル標識した12種類のダイオキシン様 PCBs 同族体および3～10塩素置換体21種類の PCBs 同族体を内部標準として添加後、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、ダイオキシン様 PCBs と PCBs 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1画分 (10% (v/v) ジクロロメタン/*n*-ヘキサン画分) を減圧濃縮・乾固後アセトンに溶解し、GPC 精製後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^{11)～13)}。

3. 解析方法

各年代における油症群および健常群のダイオキシン様 PCBs 同族体と PCBs 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ダイオキシン様 PCBs と PCBs 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¹¹⁾。胎児性油症患者でも健常者でも、ダイオキシン様 PCBs のうち、3,3',4,4',5-五塩化ビフェニル (pentaCB) (#126) と3,3',4,4',5,5'-六塩化ビフェニル (hexaCB) (#169) は検出されなかった。胎児性油症患者のほうが、健常者よりもダイオキシン様 PCBs も PCBs も高濃度であるが、特に、2,3,3',4,4',5-hexaCB (#156)、2,3,3',4,4',5'-hexaCB (#157) および2,3,3',4,4',5,5'-七塩化ビフェニル (heptaCB) (#189) は6倍から20倍も高濃度であった。これらのダイオキシン様 PCBs は胎児性油症患者だけでなく、現在の油症患者の血中濃度でも健常者よりも5倍前後高濃度であり¹⁴⁾、油症に特徴的なダイオキシン様 PCBs と考えられる。油症患者は PCBs により1,000 ppm という高濃度に汚染されたライスオイルを多量に摂取したにもかかわらず²⁾、PCBs の濃度は健常者よりも1.9倍高いだけであった。同様の傾向は油症患者の臓器や脂肪組織でも認められており⁴⁾、摂取量が健常者よりも何百倍も多かったにもかかわらず、油症患者や胎児性油症患者の体内濃度は高くないことがここでも示された。この

ことから、多量の PCBs の場合、消化管での吸収率が極めて低下すると考えられる。

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。Table 1 で検出されなかった #126 と #169 はここでも検出されていない。これらに加えて、胎児性油症患者では健常者よりも 3.7 倍高濃度であった 3,3',4,4'-四塩化ビフェニル (tetraCB) (#77) も未認定者では検出されなかった。3,4,4',5-tetraCB (#81) は胎児性油症患者では健常者よりも 2.5 倍高濃度であったのに、未認定者では健常者の 7 分の 1 に低下している。それでも胎児性油症患者で極めて高濃度であった #156, #157, #189 はまだ、健常者よりも 4～6 倍濃度が高く、ダイオキシン様 PCBs への胎児期曝露の特徴が残っている。油症中毒事件が 1968 年に発生後これらの未認定者は 13 年～24 年後に生まれている。20 年経って生まれても、胎児期曝露の特徴は維持されていると考えられる。PCBs 濃度は両群でほぼ同程度になっており、胎児性油症患者の濃度からの減少率は健常者よりも 2 倍ほど高いことになる。

Table 3 は 9 年～18 年前に出生した未認定者と健常者の臍帯中濃度である。これまで検出されな

かった #126 と #169 に加えて、健常者では #77 と #81 が、そして未認定者では #81 が検出されなかった。しかし、#77 は未認定者の 1 人から検出され、その濃度は 40 pg/g であった。モノオルソダイオキシン様 PCBs では、いずれの同族体でも健常者のほうが未認定者よりも 10%～70% 高濃度であり、Table 1 や Table 2 の結果から考えると、未認定者での濃度低下が極めて顕著である。しかし、PCBs については未認定者のほうが 2.4 倍高濃度になっている。これは 80882 pg/g と、他の 3 人よりも桁違いに濃度の高い未認定者がいたためで、これを除いた平均濃度は 3578 pg/g となり、健常者のおよそ 3 分の 1 の濃度に低下すると、その減少率はダイオキシン様 PCBs について得られたものと矛盾しなくなる。

次に、Table 1, Table 2, 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。まず、Fig. 1 に胎児性油症および油症に特徴的なダイオキシン様 PCBs である #156, #157, #189 の時系列的濃度変化を示す。油症群ではいずれの同族体においても、時系列的に急速に濃度が低下し、1997 年には 1972 年の濃度の 3%～15% になっている。ところが、健

Table 1 Concentrations of dioxin-like PCB congeners and PCBs 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)	
Dioxin-like PCBs			
3,3',4,4'-(#77)	8.7 ± 19.5	32.3 ± 36.5	3.7
3,4,4',5-(#81)	197 ± 237	499 ± 490	2.5
3,3',4,4',5-(#126)	ND	ND	—
3,3',4,4',5,5'-(#169)	ND	ND	—
2,3,3',4,4'-(#105)	528 ± 357	1110 ± 722	2.1
2,3,4,4',5-(#114)	43.4 ± 24.6	161 ± 70.7 ^{b=0.006}	3.7
2,3',4,4',5-(#118)	1032 ± 611	1949 ± 1152	1.9
2',3,4,4',5-(#123)	29.3 ± 18.2	42.0 ± 30.0	1.4
2,3,3',4,4',5-(#156)	101 ± 62.2	642 ± 302 ^{b=0.005}	6.4
2,3,3',4,4',5'-(#157)	23.2 ± 13.4	344 ± 444 ^{b=0.14}	15
2,3',4,4',5,5'-(#167)	39.0 ± 28.4	103 ± 43.6 ^{b=0.02}	2.6
2,3,3',4,4',5,5'-(#189)	3.1 ± 1.8	60.6 ± 32.0 ^{b=0.007}	20
Total	2004 ± 1270	4944 ± 2710	2.5
PCBs	53176 ± 26276	100628 ± 49025 ^{b=0.09}	1.9

* : Mean ± SD

ND : Less than the detection limit (0.02 pg/g dry weight)

Table 2 Concentrations of dioxin-like PCB congeners and PCBs 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)	
Dioxin-like PCBs			
3,3',4,4'-(#77)	2.2 ± 6.3	ND	—
3,4,4',5'-(#81)	36.3 ± 103	5.5 ± 14.6	0.15
3,3',4,4',5'-(#126)	ND	ND	—
3,3',4,4',5,5'-(#169)	ND	ND	—
2,3,3',4,4'-(#105)	110 ± 111	89.2 ± 110	0.81
2,3,4,4',5'-(#114)	11.1 ± 14.4	24.3 ± 31.1	2.2
2,3',4,4',5'-(#118)	234 ± 213	301 ± 140	1.3
2',3,4,4',5'-(#123)	6.8 ± 7.8	6.8 ± 7.5	1.0
2,3,3',4,4',5'-(#156)	34.0 ± 23.0	158 ± 175 ^{b=0.11}	4.6
2,3,3',4,4',5'-(#157)	8.5 ± 7.0	49.5 ± 58.8 ^{b=0.12}	5.8
2,3',4,4',5,5'-(#167)	16.3 ± 11.5	16.7 ± 14.6	1.0
2,3,3',4,4',5,5'-(#189)	4.6 ± 1.8	19.0 ± 17.5 ^{b=0.07}	4.1
Total	463 ± 489	671 ± 620	1.4
PCBs	15571 ± 23983	14145 ± 19820	0.91

* : Mean ± SD

ND : Less than the detection limit (0.02 pg/g dry weight)

Table 3 Concentrations of dioxin-like PCB congeners and PCBs 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)	
Dioxin-like PCBs			
3,3',4,4'-(#77)	ND	9.9 ± 20	—
3,4,4',5-(#81)	ND	ND	—
3,3',4,4',5-(#126)	ND	ND	—
3,3',4,4',5,5'-(#169)	ND	ND	—
2,3,3',4,4'-(#105)	56 ± 3.8	33 ± 21	0.59
2,3,4,4',5-(#114)	10 ± 7.1	6.0 ± 6.9	0.60
2,3',4,4',5-(#118)	170 ± 16	74 ± 55	0.44
2',3,4,4',5-(#123)	3.4 ± 0.8	3.0 ± 2.0	0.88
2,3,3',4,4',5-(#156)	46 ± 14	34 ± 30	0.74
2,3,3',4,4',5'-(#157)	16 ± 17	9.5 ± 11	0.59
2,3',4,4',5,5'-(#167)	20 ± 6.6	5.4 ± 2.7	0.27
2,3,3',4,4',5,5'-(#189)	14 ± 8.0	9.3 ± 11	0.66
Total	335 ± 42	184 ± 104	0.55
PCBs	9691 ± 1676	22904 ± 38726	2.4

* : Mean ± SD

ND : Less than the detection limit (0.02 pg/g dry weight)

常群ではこのような急激な濃度の低下は認められない。#156 と #157 では 1997 年の濃度のほうが 1986 年の時よりもやや上昇し、それぞれ 1972 年の濃度の 46% と 70% になっている。また、#189 では時系列的に濃度が上昇し、1997 年には 1972 年の濃度の 4.5 倍になっている。そして、Table 3 で示したように、1997 年にはいずれのダイオキシン様 PCBs についても、健常群のほうが油症群よりも高濃度となる。

このような傾向は胎児性油症や油症に特徴的ではないダイオキシン様 PCBs についても認められるのであろうか。ここで、そのようなダイオキシン様 PCBs である #118, #123, #167 について時系列的濃度変化を Fig. 2 に示す。この図から明らかのように、油症群ではいずれのダイオキシン様 PCBs も Fig. 1 の時と同様の急激な濃度の低下が認められ、1997 年の濃度は 1972 年の濃度の 4%~7% になっている。一方、健常群でも濃度は下がっているが、#118 と #123 は 1972 年当時のそれぞれ 16% と 12% に留まっており、#167 では 50% しか低下していない。このような傾向は Fig. 3 に示したダイオキシン様 PCBs についても同様であり、1997 年にはやはり、健常群のほうが油症群よりも 1.8 倍高濃度となっている。

以上のような油症群における急激な濃度低下は PCDDs と PCDFs についても認められている¹⁵⁾。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、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¹⁶⁾¹⁷⁾。油症原因物質である 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) 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 2,3,7,8-四塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン (TCDD) のそれと同程度であり¹⁷⁾、人への毒性も 2,3,7,8-TCDD 同様に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ている。

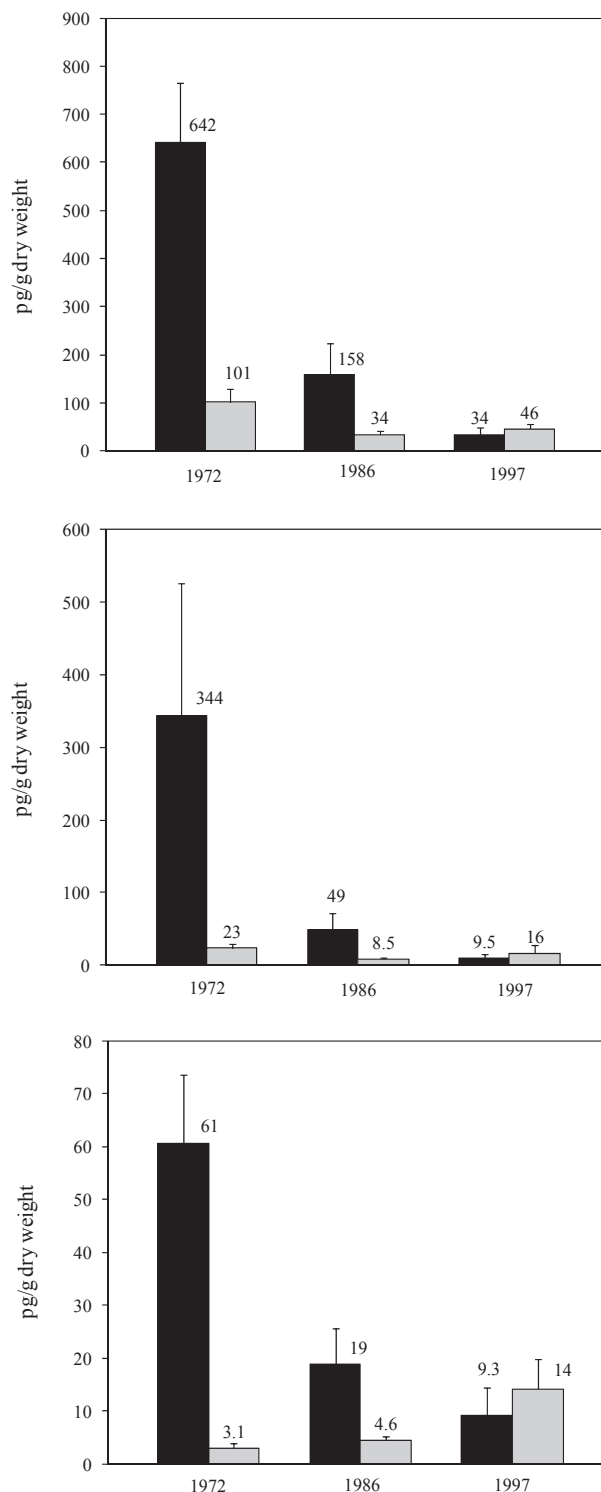


Fig. 1 Time serial changes in concentrations of 2,3,3',4,4',5-hexaCB (#156)(upper), 2,3,3',4,4',5'-hexaCB (#157)(middle) and 2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (#189) (lower).
 ■ : Yusho group, □ : Healthy group.
 Each bar represents the mean $\pm$ SEM.

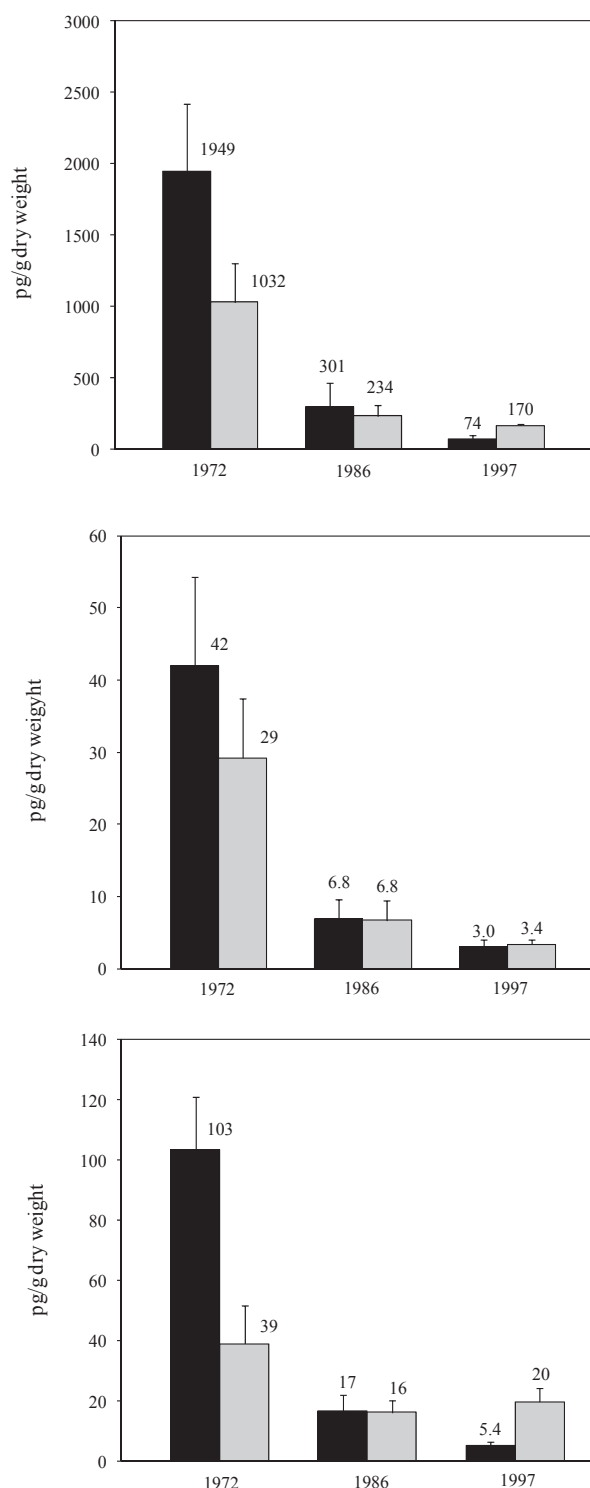


Fig. 2 Time serial changes in concentrations of 2,3',4,4',5-pentaCB (#118) (upper), 2',3,4,4',5-pentaCB (#123) (middle) and 2,3',4,4',5,5'-hexaCB (#167) (lower).
 ■ : Yusho group, □ : Healthy group.
 Each bar represents the mean $\pm$ SEM.

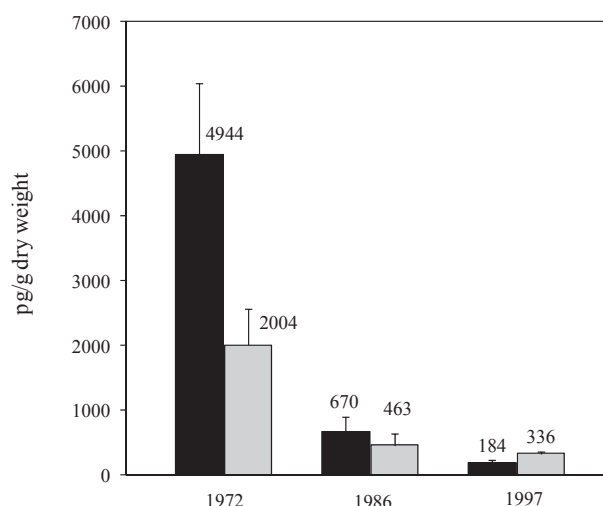


Fig. 3 Time serial changes in concentrations of dioxin-like PCBs.
 ■ : Yusho group, □ : Healthy group.
 Each bar represents the mean $\pm$ SEM.

総 括

1966 年～2002 年、つまりこの 36 年間に油症の母親から生まれた胎児性油症患者（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ダイオキシン様 PCBs と PCBs 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、胎児性油症患者で極めて高濃度であったダイオキシン様 PCBs #156, #157 および #189 は事件発生後 20 年ではその特性が認められるが、30 年には最早認められなかった。また、これらの胎児性油症関連物質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 dibenzofurans 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) 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.
 - 12) 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 patient. *Organohalo. Comp.* 70 : 410-413, 2008.
 - 13) 堀就英, 飛石和大, 芦塚由紀, 中川礼子, 戸高尊, 平川博仙, 飯田隆雄 : ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析法 (HRGC/HRMS) による血中 PCB 異性体別分析. *福岡医誌* 96 : 220-226, 2005.
 - 14) 堀就英, 安武大輔, 戸高尊, 平川博仙, 井上英, 梶原淳睦, 中川礼子, 芦塚由紀, 飯田隆雄, 吉村健清 : 福岡県油症検診 (2006 年度) 受診者における血液 PCB 濃度と性状. *福岡医誌* 98 : 176-181, 2007.
 - 15) 長山淳哉, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 吉村健清 : 胎児性油症原因物質の時系列的濃度変化—PCDDs と PCDFs—. *福岡医誌* 印刷中.
 - 16) 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.
 - 17) 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)