

論文の内容の要旨

論文題目

妊娠期の水酸化 PCBs, PCBs 曝露と母子の甲状腺機能に関する疫学調査

氏名 久田 文

第一章 緒言

近年、成人では問題のない曝露レベルでの化学物質によっても、小児や胎児に影響を及ぼすことが懸念されている。

胎児や小児期の化学物質曝露による影響の一つとして懸念されるのが、認知機能や神経系の発達への影響である。1996年に行われた米国五大湖周辺での疫学調査では、PCBsに汚染された魚を多食した妊婦から生まれた子供のIQの有意な低下が報告されたことから⁽¹⁾、PCBs曝露による認知機能の発達抑制が懸念されてきた。一方で、生後の認知機能発達に関連する要因の一つに甲状腺疾患があり、特に、妊娠初期の妊婦の正常な甲状腺ホルモン環境が、胎児の脳発育に非常に重要であることが示唆されている⁽²⁾。これまでの動物実験では、PCBs曝露による甲状腺機能への悪影響が報告されていることから、疫学調査での母親のPCBs曝露による出生児のIQ低下や発達への影響に関する結果は、PCBsによる甲状腺機能への影響を介したものであると

いう仮説がある⁽³⁾。さらに近年では、動物実験においてPCBsの生物代謝産物である水酸化PCBs(OH-PCBs)が甲状腺機能に影響を及ぼす可能性が指摘されるようになり⁽⁴⁾、甲状腺機能を介した発達影響に関する仮説は、PCBsによるものだけでなく、OH-PCBsによる可能性も予想される。しかし、OH-PCBs曝露による甲状腺機能への影響とともに出生児の発達への影響の懸念についてヒトにおいて検証された例は殆どなく、OH-PCBsと甲状腺機能との関係についての疫学調査が求められている。

そこで本研究では、母親の妊娠中のOH-PCBsおよびPCBsの曝露/体負荷によって、母親もしくは胎児の甲状腺機能への影響を介して出生児の発達に影響を及ぼしているか否かを調査することを目的とし、妊娠初期から小児期の発達までの前向きのコホート調査を実施し、妊娠初期の化学物質曝露による甲状腺機能への影響調査を行った。

第二章 コホート調査体制の構築

本章では、妊娠初期の OH-PCBs, PCBs 曝露による妊婦および出生児の甲状腺機能への影響、および認知、行動機能につながる脳神経系の発達への影響を調査するため、妊娠初期から小児発達までの前向きコホート調査体制の構築を行った。本章で構築した前向きコホート調査の流れを図1に示す。

妊婦の甲状腺機能の評価には、妊娠初期の血清中 fT4, TSH, TBG 濃度を用いた。また、OH-PCBs, PCBs の体負荷量の評価には、妊娠初期の血清中 OH-PCBs, PCBs 濃度を用いた。共変量として考慮したヨウ素の摂取指標には尿中ヨウ素濃度を用いた。

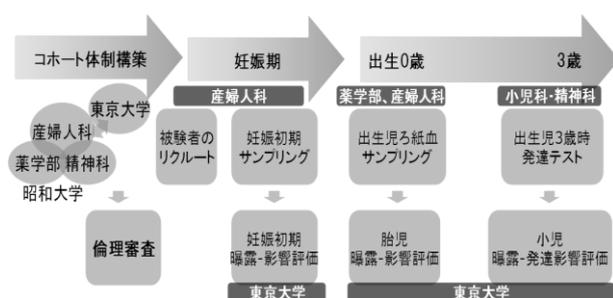


図1 前向きコホートの流れ

第三章 曝露、摂取量評価および影響評価のための分析方法の検討

本章では、OH-PCBs や甲状腺ホルモン類の曝露/影響評価に用いる血液・尿試料中の濃度測定方法を詳述し、その分析精度を確認した。

第四章 OH-PCBs, PCBs 曝露による妊婦の甲状腺機能への影響調査

4.1 目的

妊娠初期における PCBs, OH-PCBs の体負荷量やヨウ素の摂取量、甲状腺機能の指標と

しての甲状腺ホルモン類濃度との関連を把握し、最終的にこれらを総合して OH-PCBs, PCBs の曝露と妊婦の甲状腺機能との関連について調べることを目的とした。

4.2 方法

2009年4月から2011年6月までに昭和大学病院産婦人科を受診し、研究内容に対してインフォームドコンセントを得られた日本人妊婦187名のうち、各除外条件に該当した対象者を除き、本章では、129名を対象者とした。OH-PCBs, PCBs による母体の甲状腺ホルモンレベルへの影響を評価するため、従属変数には、甲状腺ホルモン類 (fT4, TSH, TBG) とし、それぞれの従属変数に対し、独立変数を Σ OH-PCBs, Σ PCBs またはそれぞれの異性体濃度、その他共変量(年齢、妊娠直前のBMI、尿中ヨウ素濃度、喫煙(0,1)、出産経験(0,1))を投入し、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。

4.3 結果と考察

本研究対象者の血中 OH-PCBs 濃度は、幾何平均(GM)で 120 pg/g wet wt.、PCBs 濃度は、68 ng/g lipid wt.であり、欧米など諸外国の濃度より低い結果であった。一方、尿中ヨウ素濃度は、一般的にヨウ素摂取量の少ない欧米などの諸外国とは異なり濃度が高く、また、その範囲は広く、本研究対象者の摂取量は非常に多い傾向にあることが明らかになった (GM : 360 μ g/L, 範囲 : 26-20000 μ g/L)。

Σ OH-PCBs, Σ PCBs 及び、いずれの異性体濃度についても甲状腺ホルモン類濃度との間に有意な関連はみられなかった。よって、母体の OH-PCBs, PCBs 曝露は母体の甲状腺ホルモンレベルに影響を及ぼす可能性が低いことを示唆した。曝露レベルが低いことがこの原因の一つとしてあげられる。一方で、母体の血中甲状腺ホルモンレベルには変動は生

じなくても、標的細胞への影響を否定するものではないため、特に成人よりも甲状腺ホルモンの変動に対し感受性が高いとされる胎児への影響を検討する必要があると考えられた。

第五章 OH-PCBs, PCBs 曝露による出生時甲状腺機能および体格への影響調査

5.1 目的

妊娠期の母体側からの甲状腺ホルモン運搬阻害、もしくは児側での直接的な影響によって児の甲状腺機能の発達に影響を及ぼしている可能性を調査するため、母体血中 OH-PCBs 濃度と出生児の甲状腺ホルモンレベルとの関係について調査することとした。また、胎児期の発育の一側面である出生時体格との関係について、調査することとした。

5.2 方法

対象者は、第 4 章における母体甲状腺機能への影響評価の対象者 (129 名) のうち、さらに在胎週数 37 週以上、単胎、試料提供の全てに該当する妊婦とその出生児 77 組とした。

出生児の甲状腺機能の評価には、生後 5 日目に行われるスクリーニング検査時に採取されたろ紙血中の fT4, TSH 濃度とした。出生児の体格の評価には、児の体重、身長、胸囲、頭囲を用いた。

fT4, TSH それぞれと OH-PCBs, PCBs との関係調べる重回帰モデルの独立変数として、母親の年齢、妊娠直前の母体 BMI、出産経験 (0,1)、妊娠直前までの喫煙の有無 (0,1)、妊娠初期の母体甲状腺ホルモン濃度、在胎週数、児の性別、児の出生体重を投入し、重回帰分析を行った。

また、OH-PCBs や PCBs と出生時体格との関係について、 Σ OH-PCBs、 Σ PCBs、又は各異性体濃度をそれぞれ別々のモデルとして独立変数に投入し、さらに母親の年齢、妊

娠直前の BMI、喫煙、出産経験、母体甲状腺ホルモン濃度、在胎週数、母体尿中ヨウ素 (0,1)、甲殻類の摂取頻度 (月 0-2 回 : 0、月 3 回以上 : 1)、児の性別を独立変数として重回帰分析を行った。

5.3 結果と考察

出生児のろ紙血中 fT4, TSH 濃度は、幾何平均 (範囲) でそれぞれ、2.21 ng/dL (1.45-3.47 mg/dL)、1.38 μ IU/mL (0.26-5.90 μ IU/mL)であり、正常レベルからの逸脱はなかった。出生児の TSH 濃度を従属変数とした場合、OH-PCBs の複数の異性体と、母体 TBG 濃度が有意な説明変数として選択された。有意な変数として選択された OH-PCBs 異性体はいずれも TSH と正の関連であった : 4'-OH-CB165 (3-OH-CB153) ($\beta=0.251$, $p=0.025$)、3'-OH-CB138 ($\beta=0.242$, $p=0.031$)、4'-OH-CB130 ($\beta=0.269$, $p=0.017$)、OH-HpCB isomer B ($\beta=0.279$, $p=0.012$)。これは、OH-PCBs によって fT4 が低下し、フィードバック機構が働いて fT4 を正常に維持するために TSH が上昇した結果が反映したものと考えられ、妊娠初期の環境レベルでの OH-PCBs 曝露であっても出生児の甲状腺ホルモンレベルに影響を及ぼす可能性が示唆された。出生児の fT4 を従属変数とした場合、2 つの OH-PCB 異性体で、児の fT4 濃度と正の関連を示した : 3-OH-CB118 ($\beta=0.241$, $p=0.037$)、3-OH-CB187 ($\beta=0.232$, $p=0.045$)。これは、これら OH-PCB 曝露により低下した fT4 レベルを TSH の分泌によって維持しようとしたため、fT4 濃度が上昇した結果が反映されたものと考えられた。

一方、出生時体格への影響評価では、OH-PCBs, PCBs, 各異性体濃度のいずれとも出生時体格と有意な関連はみられなかった。その理由に、OH-PCBs, PCBs の血中レベルが低いこと、PCBs の主な曝露源である魚摂

取により、魚に含まれる栄養成分による胎児期の発育にプラスの影響を及ぼし、PCBs による出生児の発育への影響を抑制した可能性も考えられる。以上より、環境曝露レベルでの OH-PCBs 曝露は、出生時体格に影響を及ぼす可能性は低い、出生児の甲状腺機能へ影響を及ぼす可能性が示唆された。

第六章 OH-PCBs, PCBs 曝露による出生児発達への影響調査

6.1 目的

妊娠期/胎児期の OH-PCBs, PCBs 曝露が出生児の脳神経系の発達に影響を及ぼしているかについて調査を行うことを本コホート調査での最終目的としている。しかし、出生児の発達調査は現在進行途中であり、発達調査の結果が得られた対象児は少数のため、本章では今後完了する調査のパイロット研究として結果を述べる。

6.2 方法

進行中のコホート調査のうち、現在までに発達評価ブラゼルトン新生児行動評価 (NBAS)、乳幼児発達スケール (KIDS) 調査の結果が得られたそれぞれ 33 組を対象とした。本調査では、対象者数が少ないため、重回帰分析の実施を避け、NBAS, KIDS 調査の結果はそれぞれ、妊婦の血中 OH-PCBs または PCBs 濃度と単相関分析を行った。

6.3 結果と考察

生後 3-4 日目で実施した NBAS 評価のうち、運動系、状態の組織化、状態の調整指標と、複数の OH-PCB 異性体濃度と有意な負の関連がみられ、OH-PCBs 曝露が胎児期の神経系の生理学的な発達に影響を及ぼす可能性が示された。また、出生児 1 歳半での KIDS 評価では、概念、対成人 (社会性) 指標と OH-PCB

異性体濃度と有意な正の関連がみられた。

本章に示した結果は、現在進行中の胎児期の OH-PCBs, PCBs 曝露と出生児の発達との関係についての調査の予備的結果であり、対象者数が少ない点、共変量・交絡因子等の考慮が出来ていない点で不十分である。しかし、今回の予備検討で、複数の OH-PCBs 異性体で発達指標との有意な関連がみられたことから、今後はより詳細な調査を実施する必要性を示すことができた。

第七章 結言

日本人の環境レベルの妊娠期の OH-PCBs, PCBs 曝露は、母体の甲状腺ホルモンレベルには影響を及ぼさないが、出生児の甲状腺機能に影響を及ぼす可能性を示唆し、出生後の発達との関係調査を行う必要性を示すことができた。

本研究は、疫学調査では研究例の少ない妊婦の OH-PCBs 曝露に着目した調査である。また仮に、OH-PCBs による脳神経系への影響が認められれば、ヒト集団として大きな影響を及ぼす可能性があり、今後は本コホート調査のみならず、同様の疫学調査によるデータの積み重ねが重要であると考えられる。その際、本研究で得られた甲状腺機能および児の体格、発達指標との関係に関する知見が、今後の調査に必ず役立つと考えられる。

参考文献

- (1)Jacobson and Jacobson, 1996, *New Engl J Med* 335:783-789.
- (2)Haddow et al., 1999, *New Engl J Med* 341:549-555.
- (3)Zoeller et al., 2002, *Environ Health Persp* 10:355-361.
- (4)Meerts et al., 2004, *Toxicol Sci* 82: 207-218.