

研究課題名：内分泌かく乱物質・ダイオキシン類の小児、成人の汚染実態および暴露に関する調査研究

主任研究者名：所属機関 慶應義塾大学医学部病理学教室

氏名 山田 健人

1. 研究目的

ダイオキシン等の化学物質が、日本人にどのように蓄積しているかを明らかにし、その蓄積が臓器等の機能や疾患に与える影響を評価することを目的とする。

2. 研究計画の進捗状況及び得られている成果

248 の剖検症例について、主要臓器（項部脂肪組織（褐色脂肪に相当）、腋窩脂肪組織、腸間膜脂肪組織、腹壁脂肪組織、下垂体、脳、肝、脾、腎、膵、胃粘膜、上行結腸粘膜、乳腺、骨髄）、血液、胆汁を採取し、臨床データ、病理解剖診断についてファイリングした。

臓器・組織中の化学物質（図参照）について測定した。これまでに、

- のべ104 症例（平成16年度は、140 症例を予定）の肝、脂肪、血液、胆汁
- 各20 症例（平成16年度は、40 症例を予定）の腎臓、膵臓、脾臓
- 各7 症例（平成16年度は、30 症例を予定）の中樞神経（大脳）、乳腺について測定が終了した。

その結果、以下の成果が得られた。

- 高速溶媒抽出（ASE 抽出）法は血液のみならず、今回測定した全てのヒト臓器からの抽出法として活用できた。また数グラムの組織からも抽出・測定が可能であることが判明し、今後の測定の迅速化に貢献しうると思われた。
- ダイオキシン類濃度の測定から、血液中と胆汁中の濃度がよく相関すること、肝では脂肪重量あたりの濃度が血液中、胆汁中濃度よりも高いことが明らかとなった。
腎臓、膵臓、脾臓では、TEQ 濃度で、それぞれ 138, 163, 113 pg/g 脂肪（平均値）の蓄積が認められ、同族体ごとの蓄積パターンは他の臓器と同様であった。
- 各7 症例であるが中樞神経および乳腺中のダイオキシン類は、中樞神経では肝と同レベル、乳腺では脂肪組織と同レベルで蓄積していた。
- 年齢、性別と化学物質の蓄積の相関を検討したところ、年齢の増加に伴ってダイオキシン・PCB の蓄積が増加することが明らかとなったが、性差は認められなかった。
- 胆汁からの排泄量は、ダイオキシンの異性体種類により差異が認められた。
- 臭素系ダイオキシン（polybrominated diphenyl ether (PBDE)）は、血液、胆汁、肝臓、脂肪組織でそれぞれ、3682、2953、4001、5399 pg/g 脂肪であった。測定した27 の異性体のうち、2, 2', 4, 4'-tetraBDE(#47)、2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexaBDE(#153) の濃度が高く全体の70%を占めた。

心血と胆汁の濃度の相関および心血と肝組織中の濃度の相関係数はそれぞれ0.64、0.60であり、ダイオキシン類と同様に胆汁からの排泄のあることが示された。

- 有機スズ化合物では、モノブチルスズ、ジブチルスズおよびトリブチルスズは、肝臓湿重量あたりそれぞれ6.0-28、6.5-71、検出限界以下-3.4 ng cation/gであった。また、胆汁では、それぞれ、6.0-21、1.0-13、検出限界以下-3.0 ng cation/gであった。
- 有機塩素化合物の脂肪組織中の残留パターンは、DDTs>PCBs>HCHs¹>CHLs²>HCB³>TCPMe⁴>TCPMOH⁵の順であった。
- 重金属では、肝臓中の水銀、鉛、カドミウムはそれぞれ、0.1-1.5、0.09-1.4、1.1-23 mg/g 乾燥重量であった。
- 東京近郊在住の人における蓄積状況と比較する目的で、愛媛在住の人についてその剖検例の肝臓（3症例）を測定した。TEQ濃度は、東京近郊在住の人と同等であったが、異性体別でみると1,2,3,6,7,8-H6CDDの濃度が高かった。なお、この結果は愛媛県での母乳調査と同様の傾向であった。
- 膵癌、悪性リンパ腫1症例および子宮体癌1症例で、平均値の数倍-10倍以上の化学物質が蓄積している例が見いだされたが、特に膵癌症例（59歳、男性、腺扁平上皮癌）について、H-ras, K-ras 変異を検索した結果、H-ras には変異はない一方、K-ras において、コドン12, 61に新たな変異を見出した。

3. 今後の予定

- 未測定臓器（下垂体、消化管、骨髄）について測定を始める。
- 脳、乳腺について30症例を目標に測定を進める。
- 愛媛在住の人については、その剖検例20症例の肝臓について測定を進める。
- 各臓器等での化学物質の蓄積状況と、高血圧、脳血管障害、冠動脈疾患、糖尿病、痛風、悪性腫瘍、内分泌臓器機能亢進症・低下症などの疾患や病態、臨床化学データ（血中の総蛋白、アルブミン、グルコース、肝逸脱酵素群、アミラーゼ、カルシウム、中性脂肪、コレステロール、クレアチニン、尿素窒素、尿酸など）、血液データ（白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン）との相関関係の有無について評価する。
- なお、これまでの測定結果を広く有効に活用・利用していただくため、慶應義塾大学医学部病理学教室ホームページ上で公開する。

¹ ヘキサクロロヘキサン

² クロルデン

³ ヘキサクロロベンゼン

⁴ tris (4-chlorophenyl) methane

⁵ tris (4-chlorophenyl) methanol

図 測定対象化学物質及び測定を終了した臓器とその症例数

- 測定対象化学物質
- ・ ダイオキシン類
 - ・ 臭素系ダイオキシン (polybrominated diphenyl ether (PBDE))
 - ・ ブチル化スズ化合物
(モノブチルスズ、ジブチルスズ、トリブチルスズ)
 - ・ 有機塩素化合物
(PCB 類、DDTs、ヘキサクロロヘキサン(HCH)、ヘキサクロロベンゼン(HCB)、クロルデン(CHL)、tris (4-chlorophenyl) methane(TCPMe)、tris (4-chlorophenyl) methanol(TCPMOH))
 - ・ 重金属 (水銀、鉛、カドミウム)

