

【5C-1251】ダイオキシン類曝露による継世代健康影響と遺伝的感受性要因との関連に関する研究 (H24~H26; 累計予算額 62,970 千円)

和氣 徳夫 (九州大学)

1. 研究実施体制

- (1) ダイオキシン類曝露による継世代健康影響及び血中ダイオキシン類濃度との関連に関する研究 ((地独) 福岡市立病院機構福岡市こども病院・感染センター)
- (2) ダイオキシン類の曝露量と継世代移行量の評価に関する研究 (福岡県保健環境研究所)
- (3) ダイオキシン類曝露による継世代的健康影響の発症機序に關与するゲノム研究 (九州大学)

2. 研究開発目的

本研究では、ダイオキシン類曝露が次世代の健康にどのような影響をいかに及ぼすのかという継世代的な健康影響とその機序を明らかにすることを目的とする。この主旨に沿って、ヒトがダイオキシン類に曝露した事例である油症患者を対象として、油症曝露世代、次世代、次々世代の3世代にわたる健康影響を明らかにする。ついで、これら実態調査により明らかとなった継世代的な健康影響の機序について、血中ダイオキシン類濃度、ダイオキシン受容体 (Arylhydrocarbon receptor, AhR) を介する細胞内毒性シグナル伝達機構の個体差をゲノム多様性及びエピジェネティックな遺伝子発現制御の破綻の観点から明らかにする。

3. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

ダイオキシン類曝露による曝露世代、次世代、次々世代にわたる継世代影響については、国際的にもわが国においてもほとんど検討がなされていない。今回の検討では、皮膚色素沈着を発症した群では母体血中ダイオキシン類濃度が高く、母体の高濃度のダイオキシン類曝露による児の健康影響のひとつとして皮膚色素沈着が示された。また、母体が高濃度のダイオキシン類に曝露した場合には、次々世代、なかでも女系 (母親) 曝露においては男児出生割合が低下する可能性が示唆された。一方、油症患者より出生した児の気管支喘息の発症頻度は一般頻度よりも高く、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息の発症リスクに影響を及ぼさないことから、ダイオキシン類曝露による児の気管支喘息の発症機序には曝露した量的な問題ばかりでなく、ダイオキシン類に対する感受性が関与している可能性があることが考えられた。

AhR-130bp には C/T SNP が存在する。T/T 型では C/C 型と比較し 1.75 倍のプロモータ活性の亢進が認められる。AhR 転写及び蛋白発現もそれぞれ 1.75、2 倍亢進する。T/T 型では NF1C 転写抑制因子の結合サイトが消失するためである。

ダイオキシン類高濃度曝露に伴い出現する健康影響に關与する AhR 下流シグナルを明らかにするためヒト絨毛間質細胞を用い TCDD 存在下及び非存在下での遺伝子発現変化を C/C 型、T/T 型細胞別にマイクロアレイ法による解析を行った。マイクロアレイ法により TCDD 応答性発現変化を示した IL24、EDNRB、SERPINB2、FAM43A、TIPRRARP 及び NPTX1 は様々な病態形成に關与することが知られているため Real-time RT-PCR により発現変化の再確認を行った。

ダイオキシン類高濃度被曝例として油症患者に着目した。2011 年油症患者一斉検診時に採血した 32 例の C/C 型及び 32 例の T/T 型油症患者について IL24 血中濃度及び各種ダイオキシン類濃度の測定を行った。遺伝子解析は九州大学倫理審査委員会の手承及び油症患者に対する説明と合意のもとに実施した。IL24 血中濃度は T/T 型で 180.9 ± 43.2 pg/m³、C/C 型で 59.1 ± 15.8 pg/m³ と T/T 型で有意に高値であることが示された。PCDD、PCB、PCDF 及び TEQ 濃度と IL24 血中濃度には有意な正の相関は示されなかった。マイクロアレイ法の感度が低いこと及び IL1 β が IL24 発現調節をしていることから IL1 β 遺伝子発現をヒト絨毛間質細胞を TCDD 処理し Real-time RT-PCR にて解析した。T/T 型で TCDD 応答性

IL1 β 遺伝子発現は有意に亢進していた。しかし C/C 型油症患者での血中ダイオキシン類濃度は T/T 型に比し高値であったため T/T 型油症患者における IL1 β 血中濃度は C/C 型と比較し有意差は低値を認めた。以上の結果から、血中ダイオキシン類が高濃度ではないダイオキシン類曝露次世代及び次々世代に発生する健康影響は AhR-130bp C/T SNP 及び AhR 下流の IL1 β 及び IL24 により発症が誘導されることが強く示唆された。

(2) 環境政策への貢献（研究者による記載）

高濃度のダイオキシン類に曝露した油症患者より出生した児で観察された健康影響のなかには、母体のダイオキシン類曝露量と関連するものと関連しないものが存在すること、さらに次々世代にも影響、すなわち継世代的な影響があるものがあることが示された。今後さらなる調査によって、継世代健康影響と曝露評価、遺伝的感受性との関連で十分なデータが得られれば、環境政策上意義のある結果が得られると考えられる。本研究により高濃度のダイオキシン類に曝露した油症患者より出生した児で観察された健康影響のなかには、母体のダイオキシン類曝露量と関連するものと関連しないものが存在すること、さらに次々世代にも影響、すなわち継世代的な影響があるものがあることが示された。今後さらなる調査によって、継世代健康影響と曝露評価、遺伝的感受性との関連で十分なデータが得られれば、環境政策上意義のある結果が得られると考えられる。

本研究によりヒトにおけるダイオキシン類への個体感受性に AhR-130bp C/T SNP が深く関与することが明らかとなった。AhR T/T 型では C/C 型と比較しプロモータ活性は 1.75 倍、AhR mRNA、蛋白量はそれぞれ 1.75 倍、2 倍に発現亢進する。発現亢進した AhR 蛋白は下流の IL1 β 及び IL24 発現を亢進する。油症患者血清を用い、ELIZA 法で IL24 血中濃度を測定した結果、T/T 型油症患者では 180.9 ± 43.2 pg/ml と C/C 型 (59.1 ± 15.8 pg/ml) と約 3 倍の高値が示された。さらに PCDD, PCB, PCDF 及び TEQ 濃度と IL24 血中濃度には有意な正の相関がなく、AhR による IL1 β の活性化とは異なるシグナルにより IL24 発現亢進を示すことが明らかになった。これらのことから AhR/IL24 シグナルはダイオキシン類への個体感受性に深く関与し T/T 型一般健常人におけるダイオキシン類摂取量に対する安全基準の設定が必要であることを示唆する。さらにダイオキシン類曝露に伴い発生する病態の早期予知に IL24 血中濃度が有効なバイオマーカーとして活用できる可能性がある。個体別のダイオキシン類摂取のリスク評価や摂取量の耐用量設定は日本の将来を担うこどもの安全な環境の提供に極めて重大な意義を有し、環境政策の立案に反映されねばならないことである。

4. 委員の指摘及び提言概要

ダイオキシン類、PCBs に曝露されたカネミ油症患者を三代にわたって健康影響を調べた研究であり、これまでに得られていないデータを報告されていることは評価できる。しかしながら、継世代の健康影響として明確になったものは限定的であり、政策への活用にはまだ時間がかかると思われる。3つのサブテーマ間でわかったことを連携して分析したり、ダイオキシン類に含まれない PCB 類やその代謝物による影響の視点も含めて評価したりすれば、さらに重要な知見が得られたと思われる。

5. 評点

総合評点：B