

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590556

研究課題名（和文）ダイオキシン環境暴露が小児の社会情動発達に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effects of environmental exposure of dioxins on infant development of social emotional behavior

研究代表者

西条 旨子 (NISHIJO MUNeko)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40198461

研究成果の概要（和文）：ベトナム共和国ダナン市の高濃度および中等度ダイオキシン汚染地域の地域病院にて出生した新生児 230 名を登録し、生後 4 ヶ月、1 歳、3 歳時に追跡調査を行なった。高暴露児は、認知や運動だけでなく、社会情動・適応行動の点数も低く、社会情動発達にもダイオキシンの影響が示唆された。また、母親の一日ダイオキシン摂取量は低く、母乳中ダイオキシンとの関連はなかったが、食習慣調査より、魚や卵の摂取パターンと暴露との関連性が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：In a dioxin hot spot in Danang, Vietnam, we followed up 230 newborns for 4 months, 1 year and 3 years after birth. Infants whose maternal breast milk contained higher dioxins showed lower neurodevelopmental scores including not only cognitive and motor but also social emotional scales tested by Bayley scales, suggesting that dioxin exposure may influence on social interactions. Although maternal daily dioxin intake was low, food pattern of fish and egg were related to levels of dioxins in breast milk.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医薬学

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：ダイオキシン、小児、脳神経発達、疫学、ベトナム、母乳、社会情動発達

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我々は枯葉剤が散布された南ベトナムにおいて、母乳中ダイオキシンが高い群で子供の成長に影響のある可能性や、先天異常児の親は正常児の親に比べ、血清中ダイオキシン濃度が高いことなどを報告してきた。また、日本においても、母乳中ダイオキシン濃度と新生児の頭囲が負相関の関係にあるが報告され、脳神経の発達へのダイオキシンの影響

が示唆されている。

(2) 我々のラットの研究結果から、ダイオキシン胎内暴露により情動行動や大脳辺縁系の機能に異常が認められることが示唆され、社会情動行動の障害が起こる可能性が示唆されているが、ヒトでの調査は見当たらない。

## 2. 研究の目的

(1) 胎内ダイオキシン高濃度暴露を受けた出

生児の脳神経発達を標準化された発達尺度を用いて経時的に追跡調査し、認知や言語、運動発達だけでなく、社会情動発達や母子関係を含む社会適応行動へのダイオキシン暴露の影響を明らかにする。

(2) ダイオキシン暴露の指標としては、母乳中ダイオキシン異性体濃度とダイオキシン一日摂取量を用いるため、食事調査による一日摂取量の推定を行う。また、頻度調査も併せて実施し、母親の食物摂取と暴露母乳中ダイオキシンとの関連性も検討する。

### 3. 研究の方法

(1) ベトナムダナン市の高濃度ダイオキシン汚染地域と対照地域の地域病院にて出生した新生児 200 名を登録し、コホート集団とし、母子の追跡とデータ収集を行う。

(2) 出生時の身長、体重、頭囲を測定し、出産合併症などを記録し、生後一ヶ月時に母子の家庭訪問を行い、身体測定を行い、母乳の採取、保存を行う。

(3) 生後 4 ヶ月、1 歳、3 歳時に身体測定をした上で、ベアリー脳神経発達尺度を行って、認知・言語、運動、社会情動発達についての評価を行う。

(4) 採取した母乳検体について、脂肪抽出、分離、精製過程からなる前処理をした後、高分解能質量分析装置にてダイオキシンの 17 の異性体の測定を行う。

(5) 各時点でのベアリー脳神経発達尺度の各得点と母乳中ダイオキシン濃度との関連について解析を行う。

(6) 陰膳方式の食事調査（対象家庭に一日 3 食の食事を一人分余分に作ってもらい、2 日間収集）22 家庭を対象に行う。また、アンケート方式の食事調査を全員に行い、母乳中ダイオキシンとの関係を検討する。

### 4. 研究成果

(1) ①出生時の頭囲腹囲比は高度汚染地域の男児で中等度汚染地域に比べ有意に低かった。②出生後 1 ヶ月時の男児の体重および肥満度は、高度汚染地域では、中等度地域に比べ有意に低く、汚染地域の中では、母乳中ダイオキシン異性体や全毒性等価指数 TEQ が高いほど低かった。③出生後 1 ヶ月間の体重の増加量は、母乳中の多くの異性体ダイオキシン濃度および全 TEQ が高くなるにつれ、少なくなることが、男女児共に観察された。

(2) 生後 4 ヶ月時にベアリー発達尺度を行って、認知・言語、情動、および運動発達についての評価を行った結果、①言語発達、特に表出言語の点数が中等度地域と比べ、高度汚染地域で有意に低下していた。②運動機能についても、特に粗大運動のスコアが高度汚染地域で低下していた。③高度汚染地域内では、母乳中全ダイオキシン濃度が高いほど、認知

機能、微細運動のスコアが低かった。

(3) 4 ヶ月までの体格については、高度汚染地域および中等度汚染地域を合わせて検討したところ、全 TEQ が高い群では男児の体重や BMI、体重増加率が低いこと、脳神経発達、特に表出言語発達も低い傾向にあった。しかし、女児については出生時の頭囲が大きかったものの、脳発達についてはダイオキシン濃度との関連を認めず、ダイオキシンの脳発達への影響には、内分泌攪乱作用を背景とした性別による影響の相違があることが明らかになった。

(4) 陰膳方式栄養調査にて、母親の一日ダイオキシン摂取量を推定したが、WHO の定める 4pg/kg/日より、はるかに低く、母乳中ダイオキシンとの関連も認めなかった。

(5) 汚染地域については、母親の職業、収入、井戸水の使用、食習慣と母乳中ダイオキシン濃度との関係を検討し、ダイオキシン濃度の高い母親は、井戸水の使用経験があり、魚や卵の摂取パターンに特徴のあることを見出した。しかし、最も寄与の高い因子は居住歴であり、現在の食物摂取より、長年の蓄積が母乳中濃度には大きく寄与していることが明らかとなった。

(6) 3 歳時検査では、総 TEQ が高い児の脳神経発達検査の内、認知や運動の点数が有意に低く、社会情動・適応行動に関する質問票の結果からも、概念的行動や学習に関する項目の点数が低く、日常生活行動にも影響が生じていることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 5 件）

- ① Pham The Tai, Muneko Nishi jo, Hideaki Nakagawa, et al. Dioxin exposure and infant neurodevelopment; a follow up study in Vietnamese infants, Organohalogen Compounds, 査読無、74 巻、2012、1369-1372
- ② Muneko Nishi jo, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of dioxins exposure on social emotional behavior of children living in a hot spot area, Vietnam, Organohalogen Compounds, 査読無、74 巻、2012、1332-1335
- ③ Muneko Nishi jo, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, et al. Impact of perinatal dioxin exposure on infant growth: A cross-sectional and longitudinal studies in dioxin contaminated areas in Vietnam, PLoS ONE, 査読有、7 巻、2012、e40273、DOI:10.1371/journal.

- pone.0040273
- ④ Pham The Tai, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers; - A survey after four decades from the end of spraying herbicides-. Environ Sci Tech, 査読有、45 巻、2011、6625-32、DOI: 10.1021/es201666d
  - ⑤ Muneko Nishijo, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot area, Vietnam, Organohalogen Compounds, 査読無、73 巻、2011、1745-48

[学会発表] (計 12 件)

- ① Nguyen Thi Nguet Anh, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Relationships between food and dioxin concentrations in breast milk of mothers living in a hot spot of dioxin contamination in Vietnam. 第 83 回日本衛生学会総会 2013 年 3 月 26 日、金沢大学保健学科(金沢市)
- ② Tran Ngoc Nghi, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of perinatal exposure to dioxins on neurodevelopment in Vietnamese children at 3 years of age. 第 83 回日本衛生学会総会 2013 年 3 月 26 日、金沢大学保健学科 (金沢市)
- ③ Muneko Nishijo, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, et al. Dioxin health effects on infant growth and neurodevelopment in Vietnam. The 9th Vietnam Scientific Conference on Physiology. 2012 年 12 月 1 日、フエ (ベトナム)
- ④ Pham The Tai, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of dioxin exposure in breast milk of nursing mothers on neurodevelopment of infants in Vietnam. 2012 年 12 月 1 日、フエ (ベトナム)
- ⑤ Pham The Tai, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Dioxin exposure and infant neurodevelopment; a follow up study in Vietnamese infants, 32th International Symposium on Halogenated persistent. Organic Pollutants, 2012 年 8 月 26 日、ケアンズ (オーストラリア)
- ⑥ Muneko Nishijo, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of dioxins exposure on social emotional behavior of children living in a hot spot area, Vietnam, Organic Pollutants, 2012 年 8 月 26 日、ケアンズ (オーストラリア)
- ⑦ Pham The Tai, Muneko Nishijo, Hideaki

Nakagawa, et al. Dioxin concentrations in breast milk of Vietnamese nursing mothers: A survey four decades after the herbicide spraying, 第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 27 日、学術総合センター (東京)

- ⑧ Nguyen Thi Nguet Anh, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. The effects of dioxin on infant growth in dioxin contaminated areas in Danang City - Dioxin Hot Spot in Vietnam, 第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 27 日、学術総合センター (東京)
- ⑨ Muneko Nishijo, Pham The Tai, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of dioxins exposure on infant growth in a hot spot area, Vietnam, 31th International Symposium on Halogenated persistent Organic Pollutants, 2011 年 8 月 25 日、ブリュッセル (ベルギー)
- ⑩ Pham The Tai, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of Perinatal Exposure to Dioxins (PCDDs/PCDFs) on Neurodevelopment in Vietnamese infants at 4 Months of Age. 第 84 回日本産業衛生学会、2011 年 5 月 19 日、シーサイドホテル (東京)
- ⑪ Nguyen Thi Nguet Anh, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Individual Daily Intake (IDI) of Dioxin in Mother and Infant Pairs in Danang City - Dioxin Hot Spot in Vietnam. 第 84 回日本産業衛生学会、2011 年 5 月 19 日、シーサイドホテル (東京)
- ⑫ Pham The Tai, Muneko Nishijo, Hideaki Nakagawa, et al. Effects of dioxins (PCDDs/PCDFs) on infant neurodevelopment whose mothers live in an area around a storage of orange agents during Vietnam war, 第 21 回日本疫学会、2011 年 1 月 22 日、北海道立道民活動センター (札幌)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西条 旨子 (NISHIJO MUNeko)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：4 0 1 9 8 4 6 1

### (2) 研究分担者

中川 秀昭 (NAKAGAWA HIDEAKI)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：0 0 0 9 7 4 3 7

(3)連携研究者

森河裕子 (MORIKAWA YUKO)  
金沢医科大学・看護学部・教授  
研究者番号：20210156

中村幸志 (NAKAMURA KOUSI)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：80422898

櫻井 勝 (SAKURAI MASARU)  
金沢医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：90397216

本田克久 (HONDA KATSUHISA)  
愛媛大学・農学部・教授  
研究者番号：10314973