

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16559

研究課題名(和文) ヒトにおける残留性有機汚染物質等の汚染・蓄積の実態及び疾患との関連性の解明

研究課題名(英文) Relative elucidation with the disease and the actual situation of pollution, the accumulations such as POPs in the human

研究代表者

立石 悠基 (Tateishi, Yuki)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：60736429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：世界的に残留性有機汚染物質(POPs)が問題になっている。これまで環境を経由したPOPs等の汚染・蓄積などについての研究は皆無である。有機物質であるPOPs等を確認するためヒトにおけるPOPs等が最も蓄積していると考えられる剖検症例の各種組織サンプルを採取し凍結保存し、その汚染・蓄積の実態の解析を実施した。測定は質量分析器による高感度分析を実施した。分析の結果、主なPOPsであるポリ塩化ビフェニル、ポリ臭素化ジフェニルエーテル、有機塩素系農薬類、ヘキサブロモシクロドデカが解析した幅広い年齢の症例の皮下脂肪からいずれにおいても検出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトにおいても環境を経由したPOPs等の汚染・蓄積が明らかとなった。野生生物レベルでは、POPsが生殖器の異常や奇形の発生、免疫や神経への影響を及ぼすことが明らかとなっており、今後はヒトでの検討を進めるための基本的となるデータである。また、「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs条約)」の採択により規制が進んでいる古典的なPOPsであるPCB等だけでなく、これらの代替品である新規POPsやPOPs代替物質(PBDEs およびHBCDsなど)も今後の規制が必要かの基本的データとなる。

研究成果の概要(英文)：Persistent organic pollutants (POPs) are global problem. There is no study for pollution and accumulation of POPs via the environment. For checking the POPs, which are organic matter, we started to extract various autopsy tissue samples which are thinkable most accumulated tissue and analyzed the pollution and accumulation of POPs.

We performed high-sensitivity analysis using a mass spectrometer for measurement. In analysis results, we cloud detect main POPs, Polychlorobiphenyls (PCBs), polybrominated biphenyl ethels (PBDEs), organochlorine pesticide (OCPs) and hexabromocyclododecane HBCDs) in the wide ranged ages subcutaneous adipose tissue.

研究分野：病理学

キーワード：人体病理学 残留性有機汚染物質

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 様々な化学物質が使用されておりその中でも世界的に残留性有機汚染物質が問題になっているがヒトでの研究は皆無である。そこで残留性有機汚染物質が最も蓄積していると考えられる剖検症例の組織を用いて残留性有機汚染物質の汚染・蓄積を解析し、最終的には疾患との関連性を検討する。

(2) 近年、医学・工業・農業など様々な分野で新規化学物質が開発され、その数は、指数対数的に増加しており、現在は1億件を超える。その多くの毒性評価は、不十分な点が多く、特に中長期のばく露や環境動態を加味した詳細な評価はほとんど実施されていない。化学物質には、難分解性・生体内への易蓄積性の性質を持ち、環境にも影響を及ぼすおそれがある化学物質が存在し、このような性質を持つ化学物質は残留性有機汚染物質(Persistent Organic Pollutants)(以下、POPs)といわれ、古典的には、ダイオキシン類やPCB(ポリ塩化ビフェニル)、DDTが挙げられる。また、POPsの多くは脂溶性であるため、野生生物の体内に取り込まれると、脂肪組織に蓄積される。継続的に摂取し続けることにより体内のPOPsの濃度は漸増し、生態系での食物連鎖を経て体内のPOPs含有量は生物濃縮される。さらに、母乳には、脂肪成分が多いため、POPsが移行しやすく、幼少期から長期にわたりPOPsにばく露されることとなる。生態系における頂点捕食者であるヒトでは、幼少期より他の生態系の動植物よりも高濃度のPOPsにばく露されることとなる。

(3) 野生生物レベルでは、POPsが生殖器の異常や奇形の発生、免疫や神経への影響を及ぼすことが明らかとなっているが、ヒトにおける調査は、生体からの検体採取ならびに有機毒性評価方法の技術的な困難さゆえに、研究が進んでいない。さらに、古典的なPOPsであるダイオキシン類、PCB、DDTは「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs条約)」が採択され、規制が進んでいる一方、これらの代替品である新規POPsやPOPs代替物質(PBDEsおよびHBCDsなどの有機ハロゲン化合物)が開発されたが、これらに関するデータはほとんどなく、ヒト組織検体での研究は皆無である。

### 2. 研究の目的

(1) ヒトにおけるPOPs等の汚染・蓄積の実態及び疾患との関連性の解明を目的とする。これまで医学の中では癌、認知症などの疾患や遺伝子異常などにも注目され環境を經由したPOPs等の汚染・蓄積などについての研究は皆無である。また、野生生物等を対象にした研究からPOPs等の汚染・蓄積が研究され、問題視されてきたがヒトへの調査については尿などの一部の検体を除くと研究にはヒトの検体を扱うことの困難さがあり、皆無である。

(2) これまで剖検の主目的である死因の特定や悪性腫瘍、循環器疾患、生活習慣病及び認知症など特定の疾患に関する研究がなされてきており、現在も進行中である。その為九州大学では久山町研究及び院内・院外症例を合わせて毎年約100体近くの剖検を実施しており、日本でも有数の症例数を誇る。剖検数は全国的に減少傾向にあり開胸開腹のみで開頭をしない症例が多く全国では約20%しか開頭も含めた剖検をしていない。一方、九州大学ではそのうちの約半数が久山町の症例であることもあり、開胸開腹のみならず開頭も実施する症例は60%以上であり多くの症例で脳を含めた全身臓器を採取することが可能である。

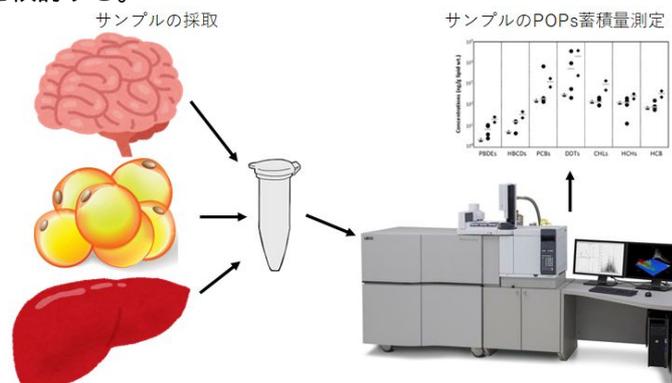
(3) これまでの研究で、海洋生態系の頂点に位置する鯨類では既存POPsを体内に高蓄積していることが知られており、その健康影響が懸念されている。しかしながら、鯨類における新規POPsの蓄積特性に関する研究は、愛媛大学のグループが報告した事例を除けば、依然として少なく、POPs代替物質については皆無である。PCBs汚染地帯の一つであるバルト海沿岸域に棲息するネズミイルカの研究では、免疫機能に重要な役割を果たす胸腺や脾臓の形態異常とPCBsレベルの間に有意な相関が認められている。また、新規POPsやPOPs代替物質をはじめとする未知汚染物質による毒性寄与が近年上昇した可能性も考えられている。これら物質による鯨類のリスクを評価した研究は愛媛大学のグループが環境省の委託業務として死亡漂着鯨類での座礁・漂着鯨類における新規POPsおよびPOPs代替物質の蓄積特性とリスク評価に関する研究が実施されている。一方、ヒトに関する研究は皆無であり、本研究でヒトのサンプルを用いて汚染・蓄積を検討し、さらに疾患との関連性を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) ヒトでの実際の汚染・蓄積についてのデータがないため今回はもっとも蓄積が多いと考えられる剖検症例で検体の採取及び測定を行う。また、全国平均とほぼ同じ年齢・職業分布を持っており、偏りのほとんどない平均的な日本人集団である久山町住民を対象とすることで日本における汚染・蓄積の実態を反映できる。

(2) POPs等は有機物質でありホルマリン固定標本ではホルマリン中へ漏出してしまい汚染・蓄

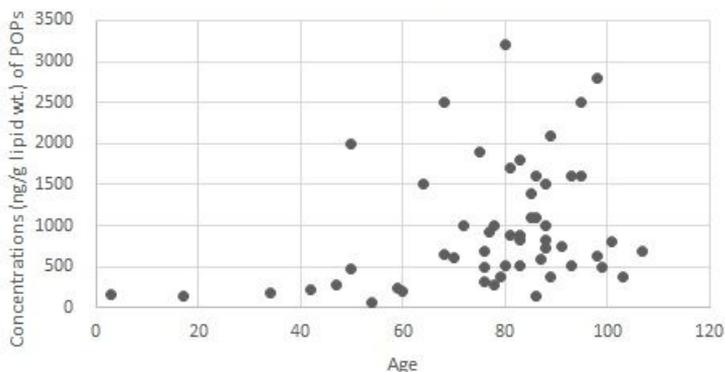
積を確認できないためサンプルを採取し凍結保存する。臓器としては皮下脂肪、脳、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、消化管、血液、生殖器などとする。まずは少数症例、少数臓器でヒトの検体から POPs 等の検出ができるかを確認する。測定は質量分析器 (GC×GC-HRToFMS など) による高感度分析を実施する。次に少数症例、多数臓器ないし多数症例、少数臓器で POPs 等の汚染・蓄積を解析し、検出される物質及び臓器の検討を行う。最終的には検出される物質と臓器を絞った上で、多数症例の測定を行う。汚染・蓄積状況と生前に得られた検診や認知機能検査等のデータ及び剖検で得られた疾患との関連性を検討する。



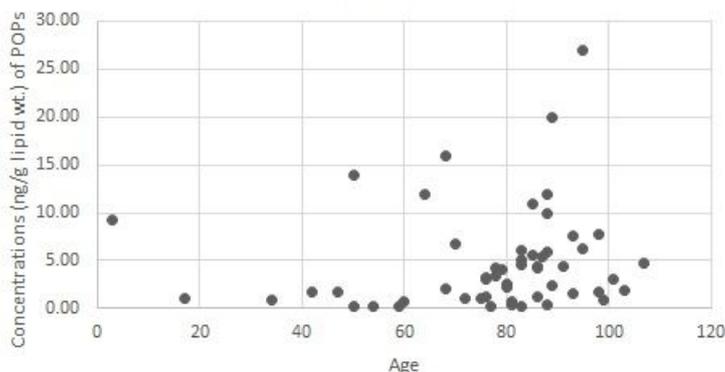
#### 4. 研究成果

世の中では様々な化学物質が使用されており、その中でも世界的に残留性有機汚染物質 (POPs) が問題になっている。また、これまで医学の中では癌、認知症などの疾患や遺伝子異常などにのみ注目され環境を経由した POPs 等の汚染・蓄積などについての研究は皆無である。さらに、野生生物等を対象にした研究から POPs 等の汚染・蓄積が問題視されてきたがヒトへの調査については尿などの一部の検体を除くとヒトの検体を扱うことの困難さがあり、皆無である。POPs 等は有機物質でありホルマリン固定標本ではホルマリン中へ漏出してしまい汚染・蓄積を確認できないため各種組織サンプルを採取し凍結保存することとした。ヒトでの実際の汚染・蓄積についてのデータがないため本研究ではヒトにおける残留性有機汚染物質等が最も蓄積していると考えられる剖検症例の組織サンプルを採取し残留性有機汚染物質の汚染・蓄積の実態の解析を実施した。臓器としては当初予定していた皮下脂肪、脳、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、消化管のみならず血液や生殖器などをそれぞれ約 100 症例で採取した。まずは特に高齢の少数症例の脂肪組織検体から POPs 等の検出を確認した。次に幅広い年代の多数症例で検出できるかを確認することとし、測定は質量分析器 (GC×GC HRToFMS など) による高感度分析を実施した。分析の結果、主な POPs であるポリ塩化ビフェニル (PCBs)、ポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDEs)、有機塩素系農薬類 (OCs)、ヘキサプロモシクロドデカン (HBCDs) が解析した約 50 症例いずれにおいても検出できることを確認した。

PCBs in adipose tissue



PBDEs in adipose tissue



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuki Tateishi, Yuichi Yamada, Masato Katsuki, Takuya Nagata, Hidetaka Yamamoto, Kenichi Kohashi, Yutaka Koga, Mikiko Hashisako, Daisuke Kiyozawa, Taro Mori, Yusuke Kuboyama, Ayumi Kakinokizono, Yoshiko Miyazaki, Aina Yamaguchi, Hiroyuki Tsutsui, Toshiharu Ninomiya, Hironobu Naiki, Yoshinao Oda	4. 巻 227
2. 論文標題 Pathological review of cardiac amyloidosis using autopsy cases in a single Japanese institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathol Res Pract.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 立石悠基、山田裕一、甲木雅人、永田拓也、小田義直
2. 発表標題 九州大学の病理解剖症例における心アミロイドーシスの臨床病理学的検討
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------