

# A relationship in adrenal androgen levels between mothers and their children from a dioxin-exposed region in Vietnam

著者	レ タイ アイン
著者別表示	Le Thai Anh
journal or publication title	博士論文要旨Abstractおよび要約outline
学位授与番号	13301甲第4699号
学位名	博士（保健学）
学位授与年月日	2018-03-22
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00051286">http://hdl.handle.net/2297/00051286</a>

doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.264



様式4A

## 学 位 論 文 要 旨

### 学位請求論文題名

A relationship in adrenal androgen levels between mothers and their children from a dioxin-exposed region in Vietnam

ベトナムのダイオキシン汚染地区の母親とその子の副腎アンドロゲンの関係

### 著者名・雑誌名

著者名 Le Thai Anh, Teruhiko Kido, Seijiro Honma, Ho Dung Manh, Ikue Koike, Yuko Oyama, Hoang Duc Phuc, Rie Okamoto, Hideaki Nakagawa, Shoji F. Nakayama, Dang Duc Nhu, Nguyen Hung Minh, Ngo VanToan, Le Ke Son

雑誌名 Science of The Total Environment

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻

看護科学 領域  
地域・環境保健看護学 分野  
学籍番号 1529022030  
氏 名 LE THAI ANH  
主任指導教員名 城戸 照彦  
副指導教員名 塚崎 恵子  
副指導教員名 表 志津子

背景：ベトナム戦争中の 1961 年から 1972 年まで、枯葉剤がベトナム南部に散布された。その中に含有されたダイオキシンの汚染が高度な 3 つの元米国空軍基地があり、それらがホットスポット地域である。そのホットスポット近くの住民は、ダイオキシン暴露による健康影響のリスクが高い。ホットスポットで生まれた子どもたちが授乳を通じてダイオキシンの暴露された。以前の研究では、ダイオキシンは 3 歳児の唾液中デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) を減少させた。本研究では、授乳中の母親と子供の副腎ホルモンの関係性を評価する目的で、ホットスポットと対照地区の母子ペアを比較した。

研究方法：2010 年にホットスポット (ビエンホア地区) の 37 母子ペアと 2011 年に対照地区 (北部のキンバン) の 47 母子ペアの母親から母乳と血清を採取した (母親の年齢は 20-30 歳、子供は 4-16 週)。1 年後、子供から唾液を採取した。母乳中の 7 種のダイオキシン同族体と 5 種のフラン同族体は GC/HRMS で測定した。母親の血清中のアンドロステンジオン (A-ジオン)、エストラジオール、コルチゾール、DHEA と子供の唾液中の DHEA、コルチゾールは LC/MS-MS で測定した。ホルモン濃度に基づき、母親と子供の酵素活性 (CYP17lyase と  $3\beta$ -HSD) を計算した。母親と子供のホルモンの関係は単相関係数と重回帰分析で示した。子供の統計モデルでは、唾液中 DHEA と CYP17 lyase を従属変数とし、ダイオキシン、年齢、BMI、および性別を独立変数とした。また、母親の統計モデルでは、血清中 A-ジオンと  $3\beta$ -HSD を従属変数とし、ダイオキシン、年齢、および BMI を独立変数とした。

結果：ホットスポットの母親と子供の年齢は対照地区の年齢より高かったため、年齢を調整した。その上でも、子供の身体測定の結果はホットスポットが対照地区より大きかった。ほとんどのダイオキシン同族体はホットスポットが対照地区より 2-5 倍高かったが、2,3,7,8-TCDF、1,2,3,7,8-PeCDF、1,2,3,7,8,9-HxCDF、2,3,4,6,7,8-HxCDF、OCDF には有意な差がみられなかった。ホットスポットのダイオキシン、フラン、合計の TEQ は対照地区より 2-3 倍高かった。ホットスポットの子供の唾液中 DHEA レベルと母親の血清中 A-ジオンレベルと DHEA レベルは対照地区より高く、他のホルモンに違いは見られなかった。また、ホットスポットではより強い酵素活性が見られた。子供の DHEA レベルと母親の A-ジオンレベルとの間に有意な相関が見られた ( $r = 0.62$ ;  $p < 0.001$ )。但し、子供の DHEA レベルまたはコルチゾールレベルと母親の他のホルモンとの間には有意な相関は見られなかった。単回帰分析で、大部分のダイオキシン同族体と子供の唾液中 DHEA レベルと CYP17 lyase 酵素活性または母親の血清中 A-ジオンレベルおよび  $3\beta$ -HSD 酵素活性との間には有意な関連が認められた。子供の

結果で最も高い相関係数が認められたのは、1,2,3,4,7,8-HxCDF と唾液中 DHEA ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.001$ ) または CYP17 lyase 酵素活性 ( $r = 0.45$ ;  $p < 0.001$ )。母親の結果で最も高い相関係数が認められたのは、1,2,3,4,7,8-HxCDF と血清中 A-ジオン ( $r = 0.71$ ;  $p < 0.001$ ) ; 1,2,3,6,7,8-HxCDF と  $3\beta$ -HSD 酵素活性 ( $r = 0.75$ ;  $p < 0.001$ )。重回帰分析で、ダイオキシン同族体と子供の唾液中 DHEA、CYP17 lyase 酵素活性、または母親の血清中 A-ジオンと  $3\beta$ -HSD 酵素活性の有意な関係が見られた。ダイオキシン類同族体の中で、1,2,3,4,7,8-HxCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF はホルモンレベルまたは酵素活性に最も強い影響を与えた(子供の唾液中 DHEA と  $\beta = 0.55$  及び  $\beta = 0.52$ 、子供の CYP17 lyase 酵素活性と  $\beta = 0.42$  及び  $\beta = 0.40$ 、母親の血清中 A-ジオンと  $\beta = 0.74$  及び  $\beta = 0.71$ 、母親の  $3\beta$ -HSD 酵素活性と  $\beta = 0.76$  及び  $\beta = 0.78$ )。

考察 : CYP17 (lyase と hydroxylase) 酵素活性は cytochrome *b5* によって規制される。本研究で、母乳のダイオキシン同族体は cytochrome *b5* のアロステリック活性に影響を与えた。その後、CYP17 lyase 酵素活性が影響され、唾液中 DHEA の増加につながった。成人では副腎皮質が十分に発達しているのでダイオキシン同族体は CYP17 lyase だけでなく  $3\beta$ -HSD 酵素活性も増加させた。ダイオキシン同族体中、5 つの同族体は、ホットスポットと対照地区とで差異がなかった。対照地区では農薬、除草剤や家庭ごみの燃焼からいくらかのダイオキシン同族体が放出された。ホルモンまたは酵素活性に関連して、塩素元素の多い同族体は 2,4,7,8-TCDD (最も有毒な同族体) より相関係数が高かった。塩素原子がより多くあると脂溶性は強くなる。依って、塩素原子の多い同族体への考慮が大切である。子供の唾液中 DHEA と母親の血清中 A-ジオンが増加していたことより、ダイオキシンは母親と子供の副腎アンドロゲンに同じメカニズムで影響を及ぼしたと考えられる。

結論 : この研究はベトナムの 1 歳児へのダイオキシン暴露の健康影響を調査した最初の研究である。母親と子供のアンドロゲンはダイオキシン同族体の影響を受けていた。ダイオキシン暴露の影響を見るためには、今後も追跡研究が必要である。