

# Androgen disruption by dioxin exposure in 5-year-old Vietnamese children : Decrease in serum testosterone level

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2019-01-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00053146">http://hdl.handle.net/2297/00053146</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



Form 4A

## Abstract of Degree-Seeking Thesis

### Title of Degree-Seeking Thesis

Androgen disruption by dioxin exposure in 5-year-old Vietnamese children: Decrease in serum testosterone level

(ダイオキシン曝露によるベトナム 5 歳児へのアンドロゲンかく乱 : 血清テストステロン値の低下)

### Author and journal title

Author(s): Nguyen Thi Phuong Oanh, Teruhiko Kido, Seijiro Honma, Yuko Oyama, Le Thai Anh, Hoang Duc Phuc, Nguyen Hoang Viet, Ho Dung Manh, Rie Okamoto, Hideaki Nakagawa, Shoji F. Nakayama, Dang Duc Nhu, Dao Van Tung, Vo Van Chi, Nguyen Hung Minh and Ngo Van Toan

Science of the Total Environment.

Division of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

Graduate Course    Nursing Science  
Field    Public Health and Home Care Nursing  
Student ID number    1529022034  
Name    NGUYEN THI PHUONG OANH  
Principal Academic Advisor    TERUHIKO KIDO  
Academic Advisor    SHIZUKO OMOTE  
Academic Advisor    KEIKO TSUKASAKI

## はじめに

ダイオキシンは人体への潜在的な内分泌かく乱物質であることが疑われている。我々はベトナムの3大ダイオキシン汚染地（ホットスポット）の1つで調査を行った。我々はこれまでに唾液中の dehydroepiandrosterone (DHEA) が3歳のベトナム児で低下していたことや、その値が彼らの母親の母乳中のダイオキシン濃度と有意な負の相関を示したことを明らかにしてきた。本研究は、5歳まで成長したこれらのベトナム児のステロイドホルモン生成、特にアンドロゲンに対して、ダイオキシン曝露の影響を明らかにすることである。

## 対象と方法

本研究の対象者はダイオキシン・ホットスポットの母子35組と非撒布地区の母子50組である。2008年に、出産後4-16週の母親より母乳を提供してもらい、ダイオキシン濃度をガスクロマトグラフィー/高感度質量分析計を用いて測定した。2013年に、5歳児から血清を採取した。7種類のステロイドホルモンを液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計を用いて測定した。

3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD)、17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD)と cytochrome P450 17, 20 lyase (CYP17 lyase)の酵素活性は、血清ステロイドホルモン値を以下の計算式に当てはめて求めた。

$$3\beta\text{-HSD activity (\%)} = 100 \times (\text{A-dione} + \text{T}) / \text{DHEA}$$

$$17\beta\text{-HSD activity (\%)} = 100 \times \text{T} / \text{A-dione}$$

$$\text{CYP17 lyase activity (\%)} = 100 \times (\text{A-dione} + \text{T} + \text{DHEA}) / 17\text{-OH-P4}$$

本研究の実施に当たっては、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を受けた。(No.455)

## 結果

母乳中の大半のダイオキシン同位体とその総毒性当量のダイオキシン濃度はいずれもホットスポットの方が非撒布地区より高かった。DHEA とテストステロンはホットスポットの方が非撒布地区より有意に低く、大半のダイオキシン同位体と有意な負の相関を示した。同様な結果が CYP17 lyase と 17 $\beta$ -HSD の酵素活性で認められた。反対に、androstenedione (A-dione) と 3 $\beta$ -HSD はホットスポットの方が非撒布地区より高く、ダイオキシン濃度と正の相関を示した。その上、テストステロンと 17 $\beta$ -HSD の間に正の相関を認めた。(r = 0.22, p = 0.042) 他のホルモン (コルチゾール、17-OH-P4、プロゲステロン) には両群間で男女別に比べて有意差は見られなかった。重回帰分析の結果、ダイオキシンは DHEA、A-dione やテストステロンと強い関連性を示した。

## 考察

本研究は、ホットスポットの 5 歳児が非撒布地の子と比べて、テストステロンと DHEA が低く、A-dione が高いという重要な知見を明らかにした。さらに、子供の血清中ホルモンと母乳中のダイオキシン同位体に強い相関のあることを示した。これらの結果より、授乳中のダイオキシン曝露が継続的に副腎や精巣／卵巣内のステロイドホルモン生成に影響し、アンドロゲンにのみ内分泌かく乱作用を示していた。

その上、 $17\beta$ -HSD と CYP17 lyase 活性の低下がホットスポットの方にあり、それらとダイオキシン同位体との間に負の相関が認められた。これと反対の傾向が  $3\beta$ -HSD にみられた。酵素の抑制や刺激がアンドロゲンの変動を引き起こしていることが想定された。特に、CYP17 lyase の抑制が (cytochrome b5 のアロステリックな調節作用による効果を通じて) DHEA の低下を生じている。次に、 $3\beta$ -HSD 活性の増加が (Ah レセプターに関連して) 相補的に A-dione の増加を起こす。最終的に、 $17\beta$ -HSD 活性の抑制が ( $17\beta$ -HSD と cyclic AMP の mRNA の発現が低下するために) A-dione からテストステロンの生成が低下する。あるケースでは、 $17\beta$ -HSD の抑制がホットスポットにおける A-dione の蓄積を起こしているかもしれない。

重要な点は、幾つかの高塩素化ダイオキシン同位体が触媒的な酵素活性と同様にホルモンとも強い関連を示していた。これらの結果は、我々の先行研究、すなわち、ダイオキシン同位体と子供の健康影響との関連を評価した疫学研究と一致した。

## 結論

テストステロンと DHEA の低下や A-dione の増加が含まれるアンドロゲンのかく乱はベトナムの 5 歳児において、高塩素化ダイオキシン同位体と関連していた。これらの障害は CYP17 lyase、 $3\beta$ -HSD や  $17\beta$ -HSD のステロイド産生酵素がダイオキシン曝露による刺激や抑制により生じていると思われる。