Decreased serum testosterone levels associated with 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in 7-year-old children from a dioxin-exposed area of Vietnam

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-11-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾山 木綿子, OYAMA Yuko メールアドレス: 所属: 金沢大学, 金沢大学, 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/00067803

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

様式4A

学 位 論 文 要 旨

学位請求論文題名

Decreased serum testosterone levels associated with 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in 7-year-old children from a dioxin-exposed area of Vietnam
(ダイオキシン曝露地域のベトナム7才児におけるテストステロン値の減少と17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性との関連)

著者名・雑誌名

Yuko Oyama, Hoang Duc Phuc, Seijiro Honma, Nguyen Thi Phuong Oanh, Nguyen Xuan Hung, Le Thai Anh, Ho Dung Manh, Dao Van Tung, Dang Duc Nhu, Ngo Minh Tan, Pham Van Thuc, Nguyen Hung Minh, Ngo Van Toan, Rie Okamoto, Shizuko Omote, Hideaki Nakagawa, Vo Van Chi, Teruhiko Kido
Journal of the Science of the Total Environment, 783, 146701, August 2021.

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　1429022029
氏　名　尾山　木綿子
主任指導教員名　表　志津子
副指導教員名　塚崎　恵子
副指導教員名

諸言： ベトナム戦争時の枯葉剤散布から40年以上経過し、ダイオキシンが散布された汚染地域(以下; hotspot) では現在も住民の健康被害が報告されている。ダイオキシンの毒性は、ステロイドホルモンのアンドロゲンに作用し、その合成酵素を阻害する。2008年よりhotspotのPhu Cat地域住民について、ダイオキシンによる内分泌かく乱と疾病の関係について調査されてきた。特に、小児では1～5才まで追跡調査すると内分泌かく乱がDHEAやTestosteroneといったアンドロゲンに観察された。今もなおhotspotの母乳中ダイオキシンは、controlよりも高く、子どもへのダイオキシン曝露による健康影響へのリスクが危惧されてきた。7才児では、副腎皮質性思春期徴候（以下：アドレナーキ）発現という今後の第二次性徴へ向けての重要な時期であり、リスクに対する支援が必要となる。

目的： 本研究は、7才児のダイオキシン曝露によるアンドロゲンかく乱を明らかにし、ステロイドホルモンの生合成機序について検討する。特にDHEAやTestosteroneに焦点を当て、学童期を迎える小児の健康影響は何かを明らかにし、それらに対するリスク支援につなげていく。

方法： 対象者は2008年の出生児より追跡調査している、2015年に7才となった小児96名であった。地域別hotspotとして、ベトナム南部のBind Dinah省Phi Cat県の7才児45名と、非散布地域（以下; control)であるベトナム北部HaNam省KimBang県の7才児51名である。サンプルは、7才児の身体計測値とステロイドホルモン、酵素活性に加えて2008年に母乳より測定したダイオキシン濃度である。測定方法は、対象者へ事前に現地スタッフがアナウンスしていた保健センターで実施した。受付でID確認後、問診、身体計測、血液採取の順に実施した。7才児の身体計測値である身長・体重・頭囲・胸囲は現地のスタッフと共に測定した。7才児の血液採取はホルモンの日内変動が少ない時間帯に現地の保健センタースタッフが実施し、調査メンバーが遠心分離した血清を凍結保存した。後に液体クロマトグラフィータンデム質量分析計を用いて、血清中の7種のステロイドホルモン:Cortisol, Cortisone, 17hydroxyprogesterone (17OH-P4), Progesterone, Dehydroepiandrosterone (DHEA), Androstenedione (A-dione), Testosteroneを測定した。3種の活性酵素は各ステロイドホルモン濃度より算出したものを用いた。分析方法は、各身体計測値より7才児の発育状況をhotspotとcontrolの両地域間で比較した。また同計測値とダイオキシン濃度との関連も分析した。同様に、7種のステロイドホルモンと3種の活性酵素においても、両地域間でホルモン濃度と酵素活性を比較し、ダイオキシンとの関連も分析した。

結果： hotspotのtestosterone濃度は、controlに比べて有意に低かった。controlの男児のtestosteroneは女児の1.5倍であったが、hotspotでは男女間に差はなかっ

た。testosterone の生成酵素である 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD) は、男児においてのみ control より有意に低かった。また、control において男児の 17β-HSD は女児の 2 倍以上高かったが、hotspot の男女児は同レベルであった。男児の testosterone および 17β-HSD 活性は、いずれも母親の母乳中の PCDD/Fs 総量 (TEQ) と逆相関していた。hotspot の男女児の DHEA は、control の DHEA レベルと大きな差はなかった。

一方、hotspot 女児の身長・体重・頭囲は control よりわずかであるが有意に低下しており、一部のダイオキシンと負の相関が認められていた。

考察： hotspot 男児の Testosterone 濃度は、control 男児より有意に低下していた。要因として testosterone 生成に関わる活性酵素や機序との関連が推察された。Testosterone の生成酵素である 17β-HSD 活性がダイオキシンにより抑制されたこと、さらに精巣でほとんどの男性作用を発現する 17β-HSD 活性を、きわめて低い濃度のダイオキシンがこの酵素へ直接影響したことが示唆された。

一方、DHEA 濃度において 7 才児の hotspot では急激な上昇が観察され、control とほぼ同レベルとなった。7 才では、これまでの 3、5 才児で見られたダイオキシンによる DHEA の低下を認めなかった。これは、加齢による DHEA 産生の年齢変化により、6-7 才以降の DHEA 上昇との関連や DHEA 生成が胎児型から成人型へ分化完了する副腎の組織分化との関連が推察された。これらより、7 才児の DHEA レベルが回復した機序が明らかになった。

7 才はアドレナーキの発現という重要な時期であり、思春期よりも先行した性成熟の最初の段階となる。7 才児の健康影響において、男児の Testosterone が低下し、男児のアンドロゲン優位性が遅延しているということ、DHEA の回復という早期の健康影響の指標のみで判断するにはまだ関連要因との検討が必要である。女児の身体計測値からも成長発達にダイオキシンが影響した可能性は考えられるが、生後の成長発達は栄養状態とも関連することから現時点では結論づけることはできないゆえ今後の経過をみていく必要がある。

結論： ダイオキシン曝露による 7 才男児のアンドロゲンかく乱は、testosterone 生合成に関する 17β-HSD 活性が抑制されたことにより testosterone の発現が遅延された。健康影響としてアドレナーキの発現の抑制が認められた。今後の成長発達への可能性として家族への情報提供はもちろん、第二次性徴、成人型への変化を追跡し早期の受診やリハビリなどの支援につなげる。

令和　4年　2月　21日

博士論文審査結果報告書

学籍番号　1429022029

氏　　名　尾山木綿子

論文審査員

主　査（職名）　教授　塚崎　恵子　印

副　査（職名）　教授　藤野　陽　印

副　査（職名）　教授　表　志津子　印

論文題名　Decreased serum testosterone levels associated with 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in 7-year-old children from a dioxin-exposed area of Vietnam（ダイオキシン曝露地域のベトナム7才児におけるテストステロン値の減少と17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性との関連）

論文審査結果

【論文内容の要旨】

本研究の目的は，ベトナム戦争時の枯葉剤散布による汚染地域(以下; hotspot) の，7才児の dioxin によるアンドロゲンかく乱を明らかにし，出生時の母親の dioxin の影響及びステロイドホルモンの生合成経路について考察することである。

対象者は2008年の出生児より追跡調査している，ベトナム南部の Phu Cat 県(hotspot)の45名と非散布地域 (以下; control)である北部KimBang県の51名である。サンプルは身体計測値とステロイドホルモン，酵素活性，2008年に母乳より測定した dioxin 濃度である。

hotspot の testosterone 濃度は，control に比べて有意に低かった。control の男児の testosterone は女児の1.5倍であったが，hotspot では男女間に差はなかった。testosterone の生成酵素である17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD) は，男児においてのみ，control より有意に低かった。また，control において男児の17β-HSD は女児の2倍以上高かったが，hotspot の男女児は同レベルであった。男児の testosterone および17β-HSD 活性は，いずれも母親の母乳中の PCDD/Fs 総量 (Toxic equivalents) と逆相関していた。一方，hotspot の男女児の Dehydroepiandrosterone (DHEA) は，control の DHEA レベルと大きな差はなかった。hotspot の7才男児における，成長に伴う testosterone 抑制機序は，生合成の最終工程に関与する17β-HSD 活性を dioxin が抑制させた結果であることが示された。

dioxin は，胎児副腎の胎児網状層の分化を誘導する Aryl hydrocarbon receptor (AhR) を介して作用したと推測された。7才では DHEA の抑制が観察されず，control レベルまで回復したと推察された。

【審査結果の要旨】

本研究は，hotspot のダイオキシン暴露による7才男児の，成長に伴う testosterone 抑制機序を初めて明らかにしたものであり，ベトナムのみならず日本や諸外国のダイオキシンの健康影響や支援の検討に貢献できる。公開審査では現地での検体採取や運搬，分析方法，結果の読み取り，成果の還元と今後の発展に関して質疑され，適切な応答がなされた。

以上，学位請求者は本論文の論文審査及び最終試験の状況に基づき，博士（保健学）の学位を授与するに値すると評価する。