

環境化学物質の胎児期暴露とDOHaD
研究の関係：環境と子どもの健康に関する北海道ス
タディ

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岸, 玲子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2936

環境化学物質の胎児期暴露と DOHaD 研究の関係：環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(The Hokkaido Study on Environment and Children's Health)

岸 玲子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

1. 出生コホート研究を立ち上げた背景と目的

日本では胎児期の環境影響を前向きに検討する出生コホート研究は存在しなかった。そこで2001年より環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(The Hokkaido Study on Environment and Children's Health)を立ち上げた。北海道スタディの特徴は、①一般的な日常生活で受ける低濃度曝露影響リスク評価、②妊娠中の母体血や臍帯血などを採取保存することによって胎児の器官形成期などの環境要因について測定分析、③先天異常、出生時体格、成長発育、アレルギー感染症、甲状腺、発達障害、思春期発達など様々なアウトカムに対して正確な曝露評価に基づく縦断的なリスク評価、④生活環境要因との関係(妊娠中の葉酸摂取、コチニンなど分析)、⑤遺伝的なハイリスクグループの特定、⑥環境遺伝相互作用やエピゲノムを含むメカニズムの検討である(Kishi et al., Int J Epidemiol 2011)。本シンポジウムでは環境化学物質の胎児期曝露からみた DOHaD 研究との関係について述べる。

2. 北海道スタディの概要

北海道スタディは大小2つの前向きコホートで、一つは地域ベースの37医療機関における大規模コホートで母児20,929人ペアである。妊娠初期(器官形成期)

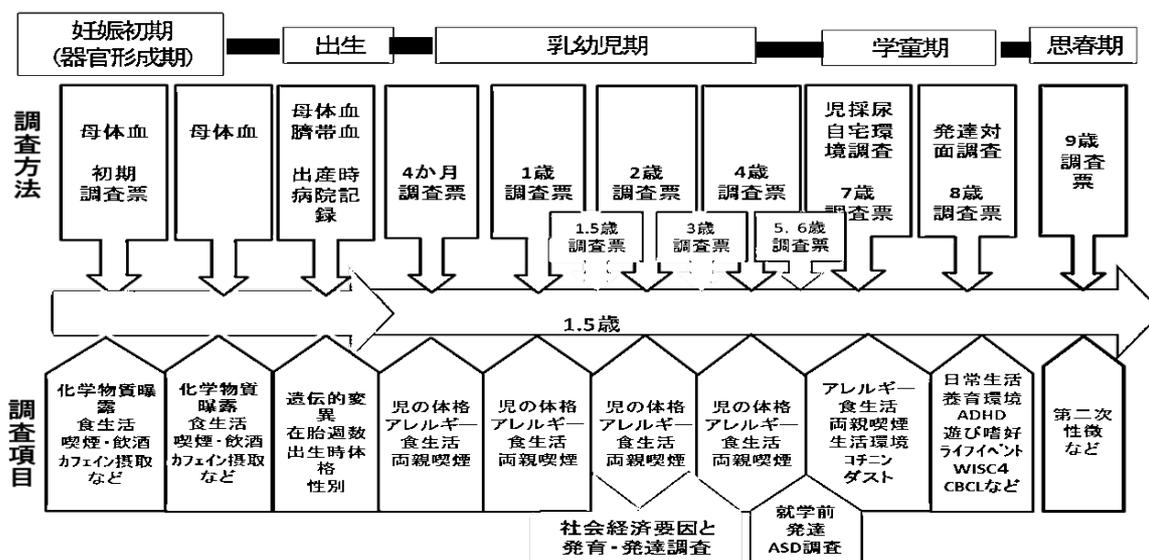


図 1 大規模北海道コーホートの時系列の流れ

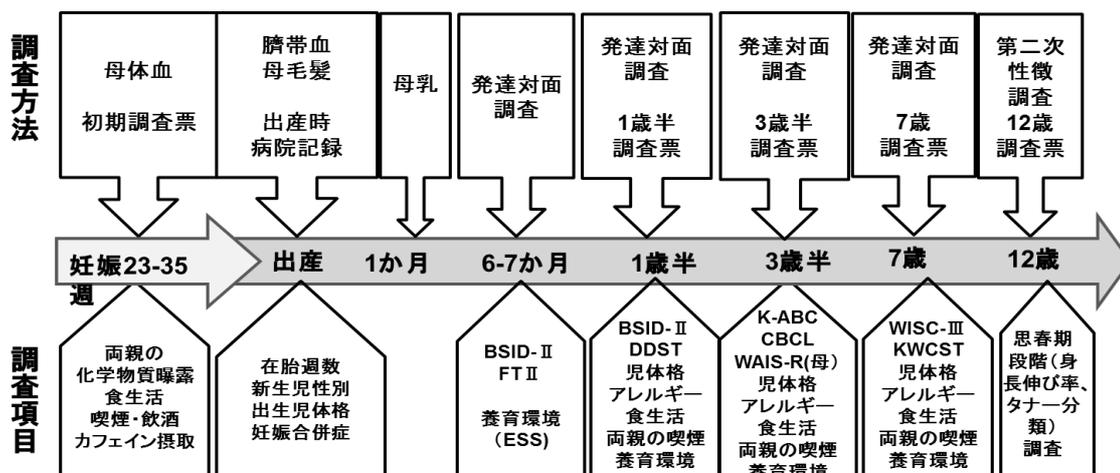


図 2 札幌コーホートの時系列の流れ

12週までに同意を得た妊婦を対象に環境化学物質濃度を測定し、先天異常, Small for Gestational Age (SGA) および低出生体重 (LBW), 免疫アレルギーへの影響と児の神経発達への直接的因果関係を評価する。もう一つは一産科医療機関を受診した妊婦を対象にした母児 514 人ペアで妊娠後期の母の血液, 臍帯血, 母乳, 毛髪水銀, 成長発育, 臍帯血 IgE, に加え, 対面による発達調査を実施している。(図 1, 図 2)

北海道スタディでは日常生活で受ける比較的低レベルの環境化学物質について, 妊娠中母体血および臍帯血の微量な生体試料を用いた曝露評価を実施し, 合わせて全例の葉酸値やコチニン値の測定をしている (Kishi et al., 2013) (表 1)。

表 1 曝露評価 (化学物質, バイオマーカー含む)

項目	測定試料
ダイオキシン(異性体を含む17化合物)、ダイオキシン様PCB(異性体を含む12化合物)、PCB類(異性体を含む58化合物)	母体血、臍帯血、母乳
水銀	母親毛髪
水酸化PCB(OH-PCB) (異性体を含む5化合物)	母体血、臍帯血
有機フッ素化合物(11化合物)	母体血、臍帯血
有機塩素系農薬(29化合物)	母体血
ビスフェノールA(BPA)	母体血、臍帯血
フタル酸エステル類代謝物(8化合物)	母体血、児の尿
コチニン	母体血、児の尿
葉酸	母体血
脂肪酸10種	母体血
甲状腺ホルモン(TSH、FT4)	母体血、児血液
総IgE、IgA	臍帯血
性ホルモン	臍帯血

3. これまでに得られた成果 (概要) _

(1) PCBs・ダイオキシン類曝露による影響

① 出生時体重については、母体血中の総 PCDFs 濃度、総 PCDFs/TEQ 濃度が高いほど出生体重を有意に約 300g 低下させ、男児では総 PCDDs 濃度、総 dioxin TEQ レベルが高いほど体重を下げた。異性体別では、2,3,4,7,8-PeCDF により出生時体重の有意な減少が認められた。しかし、女児では影響は認められなかった (Konishi et al., 2009)。② 神経発達：母体血中 PCDF と PCDD の特定の異性体濃度が高くなると生後 6 か月時の BSID-II (ベイリーテスト) の得点が低く、特に運動発達に顕著で、男児に影響が強かった (Nakajima et al., 2006)。Total dioxin TEQ 値も BSID-II の得点と有意な負の関連が見られた。18 か月時の BSID-II への影響は 6 か月時より小さく成長に伴い胎児期影響が見えづらくなった。③ 免疫アレルギーについては、母のダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血 IgE レベルが低下し (Washino et al., 2007)、生後 18 か月までの中耳炎と関連が認められた。TEQ 値は PCDFs が 1 増加すると中耳炎オッズ比が 1.36 倍と有意に増加した。男児のみ母体血中ダイオキシンレベル増加に伴い中耳炎オッズ比の有意な増加が認められ、日常生活の低濃度曝露においても児の免疫への影響を初めて報告した (Miyashita et al., 2011)。

(2) 有機フッ素化合物 (PFAAs) 曝露の影響

母体血 PFOS 濃度は女児の出生体重を有意に低下させた。また、その影響は女児でより顕著であった (Washino et al., 2009)。免疫アレルギーについて、PFOA は高濃度になるほど臍帯血 IgE を低下させた。北海道大規模コーホートについては近年 PFOS/PFOA 濃度は規制が強まったため血中 PFNA と PFUnDA の母体血の濃度は年ごとにそれぞれ 4.7% および 2.4% 増加の増加が認められた (Okada et al., 2013)。⑥ 出生体重について母体血中 PFNA および PFUnDA が高いほど有意に女児の体重を低下させた (Kashino et al., 2013)。⑦ 免疫アレルギーについては 2 歳時では、女児のみに母体血中 PFUnDA, PFTrDA 濃度が高いほど、2 歳児の湿疹の発症リスクが量反応的に低下し (Okada et al., 2014)、免疫抑制の可能性が示唆された。引き続き母体血中 PFCs 濃度と 4 歳のアレルギー疾患および感染症との関連を検討し、胎児期 PFCs 曝露が出生後の免疫アレルギーへ及ぼす影響について解析している。

興味深いことに、母体血の PFOS 濃度はリノール酸・ α -リノレン酸・アラキドン酸・DHA など 8 種類の母体血中脂肪酸の濃度が低下し、脂肪酸組成は濃度依存性に強く関連した (Kishi et al., 2015)。これは世界でも初めての重要なデータである。また胎児期の環境化学物質曝露は、抗アンドロゲン作用を示す可能性が示唆された。特に男児において、有機フッ素化合物などの環境化学物質の胎児期曝露により、精巢の Leydig 細胞および Sertoli 細胞の機能を表す性ホルモン濃度の低下が示された。(Araki et al., 2014) 今後、胎児期の環境化学物質が寄与するホルモン環境や性ホルモンが関与する生後の健康影響との関連について検討する必要がある。

(3) 遺伝的感受性素因、エピゲノム解析など

母親が喫煙者で、多環芳香族炭化水素の代謝に関わる *AHR*, *CYP1A1*, および *GSTM1* 遺伝子多型 (Sasaki et al., 2006) や、発がん性物質ニトロソアミン類の代謝に関わる *NQO1* および *CYP2E1* 遺伝子多型 (Sasaki et al., 2008) について特定の組み合わせをもつと、児の出生体重はより大きく低下した。これらの遺伝子多型の組み合わせは、妊婦の母体血中ダイオキシン類濃度や毒性等価量 (TEQ) に影響を及ぼすことを明らかにした (Kobayashi et al., 2013)。受動喫煙の影響については、母体血漿中のコチニン濃度を高感度で測定し (検出限界 0.12ng/mL), 能動, 受動, 非喫煙の 3 群に分類したところ, 母親が受動喫煙者で, *CYP1A1*, *EPHX1* および *NAT2* 遺伝子多型について特定の組み合わせをもつと, 児の出生体重はより大きく低下した (Brahimoh et al., 2011)。栄養の影響については, 葉酸は胎児の成長に不可欠で, 1 日 400 μ g の摂取は推奨されるが, 葉酸還元酵素 (*5, 10-MTHFR*) 遺伝子多型によっては, 出生体重が低下し, 喫煙によってさらに影響が強まった (Yila et al., 2012)。

(4) 今後の課題

①子どもが学童期を迎えた今、成長にかかわる環境因子も化学物質のみならず社会経済要因の寄与役割が高くなってきている。今後は②ASD や ADHD などの軽度発達障害がより明確になる学童期以降の追跡、③性腺機能の発達の時期などに焦点をあてた研究、④生後の曝露測定と胎児期曝露の意義の明確化、⑤原因解明と予防に結びつくエピゲノム作用の検討などが必要と考えている。

【謝辞】本研究は、厚生労働科学研究、文部科学省科学研究などの研究助成を受けて実施している。参加者、協力医療機関関係者、多くの共同研究者など、皆様に多大なご協力をいただいている。ここに厚く感謝申し上げます。

【参考文献】

1. Kishi R., Sasaki S., Yoshioka E., et al. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol.* 40 (3):611-618, 2011.
2. Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., et al. Ten Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile - Updated 2013. *Environ Health Prev Med.* 18 (6):429-450, 2013.

【略歴】

1971 年北海道大学医学部卒 (医学博士)。89 年ハーバード大学公衆衛生大学院で MPH 取得。札幌医科大学助教授を経て 97 年 9 月より北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野教授。2010 年同大環境健康科学研究教育センター長、2012 年、同センター特任教授。2015 年特別招聘教授。2002 年に日本産業衛生学会賞「産業職場における潜在的な神経障害の発見とリスク評価手法の確立」、2009 年日本医師会医学賞「環境リスクによる潜在的な健康障害の解明—特に次世代影響に関する

研究」、2012 年日本衛生学会賞「出生コホート研究による次世代影響解明など生涯を通じた人々の健康増進のための環境疫学研究」など。2015 年 4 月から WHO Collaborating Centre for Environmental Health and prevention of Chemical Hazards の Director。日本学術会議会員 (20 期 21 期)。