

表 4. 環境化学物質曝露による DNA メチル化への影響（重回帰分析）

	N	IGF2 DMR methylation (%)			H19 CTCF1 methylation (%)			LINE1 methylation (%)		
		$\beta$	(95% CI)	p	$\beta$	(95% CI)	p	$\beta$	(95% CI)	p
<b>Smoking</b>										
Crude	267	0.34	(-0.13, 0.80)	0.155	<b>-0.28</b>	<b>(-0.60, 0.03)</b>	<b>0.079</b>	0.04	(-0.13, 0.22)	0.610
Adjusted <sup>a</sup>	265	0.26	(-0.21, 0.73)	0.272	<b>-0.30</b>	<b>(-0.62, 0.02)</b>	<b>0.062</b>	-0.02	(-0.19, 0.14)	0.771
<b>PFOS (log<sub>10</sub>)</b>										
Crude	235	-1.69	(-3.45, 0.07)	0.059	0.01	(-1.19, 1.21)	0.984	-0.09	(-0.74, 0.56)	0.786
Adjusted <sup>b</sup>	233	-1.16	(-2.97, 0.66)	0.210	-0.12	(-1.36, 1.13)	0.852	0.04	(-0.58, 0.66)	0.897
<b>PFOA (log<sub>10</sub>)</b>										
Crude	235	<b>-1.78</b>	<b>(-3.16, -0.40)</b>	<b>0.012*</b>	-0.58	(-1.52, 0.36)	0.227	-0.03	(-0.54, 0.48)	0.904
Adjusted <sup>b</sup>	233	<b>-1.61</b>	<b>(-3.00, -0.22)</b>	<b>0.023*</b>	-0.59	(-1.55, 0.37)	0.226	-0.16	(-0.64, 0.32)	0.511
<b>MEHP (log<sub>10</sub>)</b>										
Crude	258	-0.08	(-1.32, 1.17)	0.903	<b>-0.81</b>	<b>(-1.65, 0.03)</b>	<b>0.058</b>	-0.19	(-0.65, 0.27)	0.412
Adjusted <sup>b</sup>	256	0.02	(-1.23, 1.26)	0.978	<b>-0.86</b>	<b>(-1.70, -0.02)</b>	<b>0.045*</b>	-0.16	(-0.58, 0.27)	0.477
<b>Dioxin-TEQ (log<sub>10</sub>)</b>										
Crude	239	0.20	(-1.84, 2.24)	0.848	0.25	(-1.09, 1.60)	0.713	0.39	(-0.36, 1.14)	0.304
Adjusted <sup>c</sup>	221	-0.08	(-2.33, 2.17)	0.947	-0.18	(-1.67, 1.32)	0.815	0.17	(-0.64, 0.97)	0.683
<b>ΣPCBs (log<sub>10</sub>)</b>										
Crude	239	0.82	(-0.92, 2.56)	0.353	<b>1.09</b>	<b>(-0.05, 2.23)</b>	<b>0.060</b>	<b>0.67</b>	<b>(0.03, 1.30)</b>	<b>0.039*</b>
Adjusted <sup>c</sup>	221	0.48	(-1.54, 2.51)	0.638	0.51	(-0.83, 1.86)	0.451	0.35	(-0.38, 1.07)	0.346
<b>Me-Hg (log<sub>10</sub>)</b>										
Crude	247	0.16	(-1.64, 1.96)	0.864	0.77	(-0.46, 2.00)	0.219	0.64	(-0.02, 1.31)	0.059
Adjusted <sup>d</sup>	246	0.17	(-1.68, 2.02)	0.857	0.38	(-0.86, 1.62)	0.545	<b>0.75</b>	<b>(0.11, 1.39)</b>	<b>0.023*</b>

<sup>a</sup> Adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, Annual household income, infant's sex

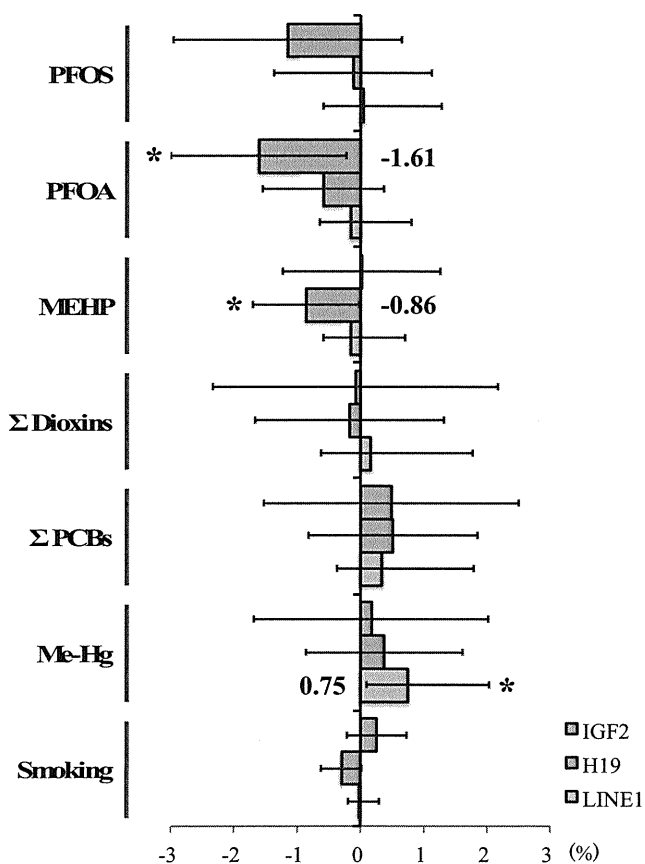
<sup>b</sup> Adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, Annual household income, infant's sex, smoking during pregnancy, blood sampling period

<sup>c</sup> Adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, Annual household income, infant's sex, smoking during pregnancy, blood sampling period, **fish consumption**

<sup>d</sup> Adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, Annual household income, infant's sex, smoking during pregnancy, **fish consumption, hair permanent**

図 1. 環境化学物質のメチル化への影響

(表 4) の重回帰分析の  $\beta$  の値 (曝露濃度 10 倍ごとのメチル化率の変化) を棒グラフで示した。  
エラーバーは 95%信頼区間を表す。  
アスタリスク (\*) がついているものが本研究で有意であった結果を表す。



## フタル酸エステル類およびビスフェノール A (BPA) 曝露による 先天異常への影響に関する文献レビュー

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

研究分担者 荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師

### 研究要旨

フタル酸エステル類、およびビスフェノール A (BPA) の胎児期曝露による児の先天異常などに関するこれまでの疫学研究をレビューすることを目的に、PubMed を用いて文献検索を行った。フタル酸エステル類、および BPA を曝露要因として、出生した児の先天異常をアウトカムとする疫学研究のうち、英文の原著論文をレビュー対象とした。検索された文献は、フタル酸エステル類 136 編。そのうち、疫学研究は 10 編の総説を含む 29 編で、3 編がレビュー対象となる条件に該当した。BPA 曝露に関する文献は 30 編。そのうち、疫学研究は 8 編の総説を含む 28 編で、2 編が本研究のレビュー対象となる条件に該当した。肛門性器間距離 (AGD) については、フタル酸エステル類曝露に関する文献が 87 編。そのうち、疫学研究は 2 編の総説を含む 7 編で、新たに 4 編がレビュー対象となる条件に該当した。また、BPA については、AGD に関する文献は 2 編の総説を含む 23 編で疫学研究はなかった。最終的に本研究のレビュー対象となった文献は、フタル酸エステル類 7 編、BPA 2 編であった。フタル酸エステル類曝露による児の先天奇形との関連についての疫学研究は、停留精巣に関する報告が 1 編、尿道下裂に関する報告が 2 編、児の AGD に関する報告が 4 編と、限られた先天異常あるいは AGD のみの検討であった。また、サンプルサイズが小さいこと、母集団に偏りがあること、胎児期のフタル酸エステル曝露の指標となる生体試料の採取時期が適切でなく曝露評価の妥当性に問題があるなどの研究の限界が見られた。さらに、AGD については性差についての検討がされていた報告は 1 編のみであった。また、アウトカム評価の妥当性に問題が見られるなど、更なる検討が必要である。BPA については報告数も少なく、コーホートやコーホート内症例対照の研究デザインでの検討も必要である。

### 研究協力者

アイツバマイ ゆふ

(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)

### A. 研究目的

フタル酸エステル類は食品容器やおもちゃなどのプラスチック製品となるポリ塩化ビニルなどに柔軟性を与えるために添加される可塑剤やパーソナルケア製品に使用されている化学物質である。ビスフェノール A (BPA) はプラスチック製品となるポリカーボネートや食品缶詰の内面塗装となるエポキシ樹脂などの原料として使用されている化学物質である。これらの物質は経

口摂取後、その大部分が消化管から吸収されグルクロン酸抱合体となり速やかに尿中へ排泄されるが、様々な製品に汎用されているため、恒常的かつ長期的な曝露による健康影響が懸念されている。

動物実験では、フタル酸エステルで仔の発育率低下、体重減少、臓器重量の増加、停留精巣、尿道下裂、肛門—性器間距離 (AGD) の短縮 (雄)、精巣毒性、性腺機能への影響、ステロイドホルモンレベルの変化、肝細胞がん、無排卵などが報告されている。BPA では、生存仔率の減少、仔の思春期早発、神経発達への影響などが示されている。

先天異常発生への影響検討した動物実験

は、1970年代から報告がある。妊娠ラットに高濃度(1,000 mg/kg/day 以上)の DnBP, DiBP, BBzP, DEHP などのフタル酸エステル類を曝露させた動物実験では、仔の神経管欠損<sup>1</sup>、口蓋裂<sup>2-4</sup>、肋骨や肋骨分節<sup>2,4</sup>、頸椎<sup>4</sup>などの骨奇形、腎盂肥大<sup>4,5</sup>、停留精巣<sup>6</sup>、AGD 減少<sup>6</sup>の泌尿・生殖器奇形が報告されている。また、中濃度(500~1,000 mg/kg/day)の BBzP, DEHP, DiNP やその代謝物の曝露で、口蓋裂<sup>7,8</sup>、骨奇形<sup>7,8</sup>、乳頭・乳輪奇形<sup>9</sup>、腎盂肥大<sup>7,8</sup>、睪丸萎縮、停留精巣<sup>10</sup>、尿道下裂<sup>10</sup>、前立腺發育不全<sup>10</sup>、AGD 減少<sup>9,11</sup>など泌尿・生殖器奇形が報告されている。さらにこれらの物質の低濃度(500 mg/kg/day 未満)の曝露では、骨化遅延<sup>12</sup>、停滞乳頭<sup>13</sup>、AGD 減少<sup>14,15</sup>が報告されている。

一方、これまで多くの疫学研究では、フタル酸エステル類と BPA はともに、精子の質の低下、性ホルモン異常、不妊、早産、乳がんなどの生殖機能についての報告や、出生児の低体重、精神行動発達、喘息やアレルギー、思春期早発などの発達機能、肥満や糖尿病などの代謝異常などとの関連が示されている。しかし、児の先天異常についてはほとんど焦点が当てられておらず、これらの環境化学物質曝露によるヒトでの先天異常への影響については未だ明らかにされていない。

本研究の目的は、妊娠期のフタル酸エステル類および BPA の曝露による児の先天異常への影響を検討した疫学研究をレビューすることである。

## B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献は PubMed により検索した。先天奇形とマーカー奇形を先天異常のアウトカムとするため、検索 Key word を“(malformation [MeSH Terms]) AND phthalate”、および“(malformation [MeSH Terms]) AND

bisphenol A”とした。Limits は “English” と “Humans” 。妊娠中のフタル酸エステル類、およびビスフェノール A (BPA) 曝露を曝露要因とし、出生時の先天異常をアウトカムとする疫学研究で原著論文をレビューの対象とした。さらに、これらの検索結果に漏れがないことを確認するため、北海道スタディで症例数の多かったマーカー奇形の停留精巣、水腎症、Down 症候群、尿道下裂、多指症、口蓋裂をフタル酸エステル類と BPA について “hypospadias”, “hydronephrosis”, “down syndrome”, “cryptorchidism”, “polydactylysm”, “cleft palate” を [MeSH Terms] で検索し、確認した。

AGD は日本産婦人科医会 (JAOG) の定める先天異常に分類されていない。しかし、新生児の AGD の短縮には胎児期の環境化学物質曝露による抗アンドロゲン作用が寄与していることから、近年、胎児期の環境化学物質曝露による AGD 減少が注目されている。このため、本研究でも“(anogenital distance) AND phthalate” および“(anogenital distance) AND bisphenol A” について追加検索を行った。

## C. 研究結果

検索されたフタル酸エステル類曝露に関する文献は 136 編。そのうち、疫学研究は 10 編の総説を含む 29 編で、3 編がレビュー対象となる条件に該当した。BPA 曝露に関する文献は 30 編。そのうち、疫学研究は 8 編の総説を含む 28 編で、2 編が本研究のレビュー対象となる条件に該当した。AGD についての追加検索では、フタル酸エステル類曝露に関する文献は 87 編。そのうち、疫学研究は、2 編の総説を含む 7 編で、新たに 4 編がレビュー対象となる条件に該当した。また、BPA については、AGD に関する文献は 2 編の総説を含む 23 編だったが、疫学研究はなかった。

さらに、マーカ奇形の停留精巣、水腎症、Down 症候群、尿道下裂、多指症、口蓋裂について検索を行ったが、新たにフタル酸エステル類および BPA との関連に該当する文献はなかった。最終的にフタル酸エステル類については 7 編、BPA については 2 編を本研究のレビュー対象とした。

## 1. フタル酸エステル類曝露による先天異常への影響との関連

フタル酸エステル類曝露による児の先天奇形との関連についての疫学研究は、検索の結果 AGD との関連を含めて 7 編<sup>16-22</sup>が該当した。停留精巣に関する報告が 1 編<sup>19</sup>、尿道下裂に関する報告が 2 編<sup>17, 20</sup>、児の AGD に関する報告が 4 編<sup>16, 18, 21, 22</sup>であった。

### a. 停留精巣との関連

Main ら (2006)<sup>19</sup> は、妊婦の産後 1-3 ヶ月時の母乳中フタル酸代謝物濃度と児の停留精巣との関連をコーホート内症例対照のデザインで検討した (Danish-Finnish cohort study)。Danish-Finnish cohort study は、デンマークおよびフィンランドのそれぞれ 1 大学病院でリクルートされた妊婦と出生後の児の停留精巣の地域性や生殖器奇形に影響するリスクファクター (ライフスタイルや環境化学物質曝露) を明らかにすることを目的に行われた 2 国共同コーホートである。児の停留精巣は出生時および生後 3 ヶ月で診断された。デンマークでは、症例の停留精巣児は 29 名、対照児は出生コーホートからランダムに抽出された 36 名。フィンランドでは停留精巣児 33 名に対し、母の出産回数、喫煙、糖尿病、在胎週数、出生日でマッチングされた児 32 名を対照児とし、2 国合わせて症例 62 名と対象児 68 名のコーホート内症例対照研究とした。母乳中 MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP が測定されたが、どの代謝物

濃度においても症例児と対照児間で有意な差は見られなかった [症例 vs. 対照: 0.094 vs. 0.103 µg/L MMP; 0.898 vs. 0.976 µg/L MEP; 10.25 vs. 9.09 µg/L MBP; 1.25 vs. 1.20 µg/L MBzP; 10.55 vs. 10.51 µg/L MEHP; 98.52 vs. 91.75 µg/L MiNP;  $p = 0.440-0.823$ ]。

### b. 尿道下裂との関連

Ormond ら (2009)<sup>20</sup> は、イギリス南東部の主要外科センターでリクルートされた尿道下裂のある児 471 名と、対照のランダムに抽出された健康な 490 名の児からなる症例対照研究である。妊娠 3 ヶ月時点での就業形態 (職位、所属、主業務、職業曝露の可能性) を job exposure matrix (Van Tongeren et al. 2002) で分類してフタル酸エステル類、整髪料、印刷インク、洗剤などへの職業曝露を評価し、児の尿道下裂との関連を検討した。妊娠中の整髪料 [曝露 vs. 非曝露, odds ratio (OR) = 2.39; 95% confidence interval (CI), 1.40-4.17]、およびフタル酸エステル類 (OR = 3.12; 95% CI, 1.04-11.46) の職業曝露が児の尿道下裂のリスクを上げた。

Choi ら (2012)<sup>17</sup> は、韓国の症例対照研究で尿中フタル酸エステル類およびその代謝物濃度と児の尿道下裂との関連を報告した。採尿時期は不明。母の尿中 DEHP は児の尿道下裂と有意な関連があった ( $P = 0.006$ )。

### c. AGD 短縮との関連

Swan ら (2005)<sup>22</sup> は、アメリカ 4 都市の 4 大学病院産科で 18 歳以上の妊婦をリクルートし、妊婦とそのパートナーの精子の質などの生殖機能が調査された Study for Future Families I (SFFI) の追跡調査 (SFF II) を行い出生コーホートデザインで妊娠中の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGI [anogenital index (mm/kg) : AGD /

weight] との関連を検討した。SFFIのうち、追跡調査（SFFII）が可能であった母児134名から、児のAGDと妊娠中の尿中フタル酸代謝物が揃う85名を対象とした。尿の採取時期は不明である。測定されたフタル酸代謝物は、MMP, MEP, MiBP, MBP, MBzP, MCP, MEHP, MEHHP, MEOHPである。尿中MBPとMiBPは、低濃度群に対し中濃度群、高濃度群がともに予測AGIよりも実測AGIが小さくなるリスクの上昇がみられた[低濃度群に対するオッズ（95%信頼区間）MBP：中濃度群：3.8（1.2-12.3）；高濃度群：10.2（2.5-42.2）；MiBP：中濃度群：3.4（1.1-10.5）；高濃度群：9.1（2.3-35.7）]。MEPは低濃度群に対して高濃度群のみで予測AGIよりも実測AGIが小さくなるリスクが上昇した[4.7（1.2-17.4）]。MBzPは低濃度群に対して中濃度群、高濃度群ともにそれぞれ予測AGIよりも実測AGIが小さくなるリスクが上昇した[MBzP：中濃度群：3.1（1.002-9.8）；高濃度群：3.8（1.03-13.9）]。

Huangら（2009）<sup>18</sup>は、台湾の出生前向きコーホートで羊水、および妊娠時の尿中フタル酸代謝物濃度と出生した児のAGD, AGI-W（AGD / birth weight）, AGI-L（AGD / birth length）との関連を検討した。対象者は、35歳以上もしくは血液検査（alpha fetal protein と free  $\beta$ -hCG）に異常のあった者のどちらかのうち羊水穿刺を受け、正常と診断を受けた妊婦と、その新生児65名である。羊水穿刺は不明（一般的には妊娠15-20週で行われる）。採尿は羊水穿刺の15-20分前に行われた。妊娠時の羊水、および尿中MBP, MEHP, MEP, MBzP, MMPが測定され、女兒でのみ羊水MBP濃度とAGI-W, AGI-Lとの間に有意な負の関連があった（ $R^2 = -0.143$ ,  $p = 0.043$ ； $R^2 = -0.159$ ,  $p = 0.032$ ）。また、重回帰分析において在胎週数で調整後は、AGI-Wでの

み有意な負の関連があった（ $\beta = -2.73$ ,  $P = 0.041$ ）。尿中MBPはAGI-W, AGI-Lとの間に負の傾向が見られた（ $R^2 = -0.099$ ,  $p = 0.09$ ； $R^2 = -0.073$ ,  $p = 0.15$ ）が統計学的に有意な関連ではなかった。

Suzukiら（2012）<sup>21</sup>は、都内1病院でリクルートされ出産した母児111組を対象とした横断研究で、妊娠時の尿中フタル酸代謝物濃度と児のAGDおよびAGIとの関連を検討した。採尿時期は妊娠9-40週（平均29週）。母の尿中MEHPと児のAGIとの間に有意な負の相関が見られ（ $\beta = -0.226$ ,  $p = 0.017$ ）、非喫煙妊婦（ $n = 107$ ）では、この関連は強くみられた（ $\beta = -0.246$ ,  $p = 0.011$ ）。

Bustamente-Montesら（2013）<sup>16</sup>はメキシコの1産科クリニックでリクルートされた18歳以上、非喫煙者、中級階層の妊婦とその新生男児73名を対象とした出生コーホートで、妊娠後期の尿中フタル酸代謝物濃度と児のAGD、および陰茎計測値（全長、幅、周囲）との関連を検討した。測定されたフタル酸代謝物はMEP, MBP, MBzP, MEHPの4化合物および、4代謝物の総和（total Phthalate）を総フタル酸エステル曝露の指標としている。母の尿中MEHPと児の陰茎長との間に負の関連が見られた（ $\beta = -0.26$  mm per 1  $\mu\text{g/L}$ ,  $P = 0.050$ ）。total Phthalateは児のAGD（ $\beta = -0.191$ ,  $P = 0.037$ ）、陰茎幅（ $\beta = -0.04$ ,  $P = 0.050$ ）、陰茎長（ $\beta = -0.21$ ,  $P = 0.034$ ）との間に負の関連が見られた。

## 2. BPA曝露による先天奇形への影響との関連

BPA曝露による児の先天奇形との関連についての検索の結果、疫学研究は2編<sup>17, 23</sup>が該当した。いずれも症例対照研究で、停留精巣との関連を検討したものが1編<sup>23</sup>、尿道下裂との関連が1編<sup>17</sup>であった。

#### d. 停留精巣との関連

Fenichel ら（2012）<sup>23</sup> はフランス南西部の男児出生コホートを対象とした症例対照研究である。症例の停留精巣のある児 46 名に対し、在胎週数、出生時体重、可能な限り両親の出身地をマッチングさせた児 106 名を対照とし、臍帯血中 BPA 濃度と停留精巣との関連を報告した。症例群と対照群とで BPA 濃度には有意な差は見られなかった（症例:  $1.26 \pm 1.13$  ng/ml v.s. 対照:  $1.12 \pm 0.86$ ;  $P=0.38$ ）。

#### e. 尿道下裂との関連

Choi ら（2012）<sup>17</sup> は韓国の症例対照研究で、母体血中 BPA 濃度と児の尿道下裂との関連について報告した。BPA は児の尿道下裂と有意な関連があった（ $P<0.001$ ）。

### D. 考察

これまでにフタル酸エステル曝露による先天異常への影響に関して報告されている疫学研究論文は、停留精巣が 1 編、尿道下裂が 2 編であった。また、AGD に関するものは 4 編であった。限られたアウトカムへの検討しかなされておらず、動物実験では報告されている神経管欠損症や口蓋裂などのその他の先天異常へのヒトへの影響については未だ明らかにされていない。

フタル酸エステル曝露による児の先天奇形への影響を検討した研究は、動物実験では 1970 年代から報告があるが、疫学研究では、Main ら（2006）<sup>19</sup> によって母乳中のフタル酸代謝物濃度と児の停留精巣との関連が報告されたのが初めてである。母乳中フタル酸代謝物濃度は、いずれも症例児と対照児間で有意な差は見られなかった。しかし、生後 3 ヶ月で採取された母乳中のフタル酸代謝物濃度は出生後の曝露評価となるため、停留精巣のような先天異常のアウトカムとの検討は適切ではなく、より適

切な曝露評価での検討が必要である。

尿道下裂との関連については、Ormond ら（2009）<sup>20</sup> によって報告されているが、妊娠 3 ヶ月時点での就業形態（job matrix）をサロゲートとしてフタル酸エステルの曝露を評価しているため、実際の曝露量との因果関係は未だ明らかにされていない。Choi ら（2012）は妊娠中の尿中フタル酸代謝物と児の尿道下裂との関連を症例対照研究で検討し、関連があったとしているが詳細は不明である（論文取り寄せ確認後に詳細記述）。

AGD をヒトへ適用しフタル酸エステルの胎児期曝露との関連を検討した Swan ら（2005）<sup>22</sup>、Huang ら（2009）<sup>18</sup>、Bustamante-Montes ら（2013）<sup>16</sup> はいずれもサンプルサイズが 65-85 名と少なく、より大きなサンプルサイズでの検討が必要である。また、AGD 測定が行われた児の月齢が一律でない<sup>22</sup> [(2-36 ヶ月 (mean  $\pm$  SD:  $12.6 \pm 6.9$  months) ]、AGD 測定者間の誤差の問題<sup>21</sup> など、妥当性・信頼性が確立された、より厳密なプロトコルのもとの検討も課題となっている。Huang ら（2009）<sup>18</sup> の報告では、女兒のみで羊水 MBP 濃度と児の AGI-W、および WGI-L との負の関連が認められ、胎児期のフタル酸エステル類曝露の感受性に性差があることが示唆された。しかし、女兒の AGD について検討した研究は Huang ら（2009）<sup>18</sup> のみで、やはり負の関連が見られた男児の研究<sup>16, 21, 22</sup> と併せて、性差についても解明する必要がある。また、Bustamante-Montes ら（2013）<sup>16</sup> の報告では、総フタル酸エステル曝露として 4 代謝物濃度（MEP, MBP, MBzP, MEHP）の和である total Phthalate と新生男児の AGD との間に負の関連を報告しているが、測定された代謝物濃度の検出率が全て 50% 以下であったことや、代謝物濃度が対数変換されていないなど、統計解析の点においての問題

が考えられる。

その他、フタル酸エステル類曝露の指標に用いる生体試料の採取時期が記述されていない報告<sup>17, 18, 22</sup>や、記述はされているが、先天異常の有無が決定する器官形成期（妊娠4-7週）で生体試料採取が行われていない研究<sup>19, 16, 21</sup>もあり、曝露評価の妥当性に問題が見られた。また、妊婦が大学病院の産科でリクルートされていることや<sup>19, 22, 35</sup>歳以上もしくは血液検査に異常が認められた妊婦（後の羊水穿刺では正常と診断された）が対象となっている<sup>18</sup>など、研究対象者の偏りが生じている可能性があるため、より一般に近い集団での検討も必要である。

BPA曝露による先天異常のアウトカムを検討した疫学研究は2編<sup>17, 19</sup>で、いずれも症例対照研究であった。アウトカムは尿道下裂と停留精巣の各1編ずつで限られていたことから、今後もBPAの胎児期曝露による先天異常への影響についての検討が必要である。

## E. 結論

フタル酸エステル類の胎児期曝露による児の先天異常との関連についての疫学研究は、2000年以降報告され始め、ごく限られた先天異常のアウトカムでのみの検討であった。また、サンプルサイズが小さいこと、母集団に偏りがあること、アウトカムや曝露評価の妥当性に問題があるなど、研究の限界が見られた。さらに、AGDについては性差についての検討がされていた報告は1編のみであり、今後は性差についての更なる検討が必要である。BPAについては報告数も少なく、コーホートやコーホート内症例対照の研究デザインでの検討も必要である。

## F. 研究発表

- 1) 論文発表  
なし
- 2) 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

- 1) Shiota K, Mima S. Assessment of the teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Archives of Toxicology* 1985;56(4):263-6.
- 2) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of Applied Toxicology* 1992;12(1):57-61.
- 3) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 1993;79(1):11-9.
- 4) Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *Journal of Applied Toxicology* 1997;17(4):223-9.
- 5) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicology Letters* 1992; 61(1):1-7.
- 6) Ema M, Miyawaki E, Kawashima K. Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given

- di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicology Letters* 2000; 111(3):271-8.
- 7) Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. *Reproductive Toxicology* 1996;10(5): 365-72.
- 8) Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y. Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1996;31(2):170-6.
- 9) Gray LE, Jr., Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences* 2000;58(2): 350-65.
- 10) Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PM. Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1999; 156(2):81-95.
- 11) Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences* 2000;58(2): 339-49.
- 12) Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F. Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. *Toxicology Letters* 2006; 165(1):39-46.
- 13) Tyl RW, Myers CB, Marr MC, et al. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reproductive Toxicology* 2004;18(2):241-64.
- 14) Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reproductive Toxicology* 2003; 17(4):407-12.
- 15) Gray LE, Jr., Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicological Sciences* 2009; 110(2):411-25.
- 16) Bustamante-Montes LP, Hernandez-Valero MA, Flores-Pimentel D, et al. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(4).
- 17) Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. The association between some



- endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2012;47(13):2173-9.
- 18) Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009;35(1):14-20.
- 19) Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environmental Health Perspectives* 2006;114(2):270-6.
- 20) Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(2):303-7.
- 21) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *International Journal of Andrology* 2012;35(3):236-44.
- 22) Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(8):1056-61.
- 23) Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Human Reproduction* 2012;27(4):983-90.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

フタル酸エステル類曝露による先天異常への影響に関する文献レビュー

Ref No.	著者, 国, 年	研究デザイン	対象者 サンプルサイズ	アウトカム	検体 (採取時期)	測定化合物 (曝露要因)	結果
<b>a. 停留精巣との関連</b>							
19	Main et al. デンマーク 2006	コホート内 症例対照 (Danish-Fin ish cohort)	フィンランド, デンマーク の各 1 大学病院 でリクルートさ れた妊婦  症例: 停留精巣 児 <u>62</u> 名  対象: <u>68</u> 名 (ランダム抽出 or 母の属性, 在 胎週数などとマッ チング)	停留精巣 (出生時と生後 3 ヶ月に診断)  (他, 児の血中 FSH, インヒビン B, LH, テストステロン, free-テストステロン, SHBG)	母乳 (産後 1-3 ヶ月)	MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP	症例群と対照群で代謝物濃度に有意差なし (p = 0.440–0.823)  (症例 vs. 対照: 0.094 vs. 0.103 µg/L MMP; 0.898 vs. 0.976 µg/L MEP; 10.25 vs. 9.09 µg/L MBP; 1.25 vs. 1.20 µg/L MBzP; 10.55 vs. 10.51 µg/L MEHP; 98.52 vs. 91.75 µg/L MiNP)
<b>b. 尿道下裂との関連</b>							
20	Ormond et al. イギリス 2009	症例対照	症例: 尿道下裂 の児 471 名  対照: ランダム 抽出された健康 な児 490 名	尿道下裂	妊娠 3 ヶ月時点での就業形態(職位、 所属、主業務、) から job exposure matrix (Van Tongeren et al. 2002) をもちいて職業曝露の可能性を分類し、 整髪料、印刷インク、洗浄剤、 フタル酸エステル類などの曝露を 評価		妊娠中の整髪料 [曝露 vs. 非曝露, odds ratio (OR) = 2.39; 95% confidence interval (CI), 1.40–4.17]、およびフタル酸エステル類 (OR = 3.12; 95% CI, 1.04–11.46) の職業曝露が児の尿 道下裂のリスクを上げた
17	Choi et al. 韓国 2012	症例対照	尿道下裂児 対照児 (要旨しか入手 できず詳細不 明)	尿道下裂	母の尿 母体血 (時期不明)	フタル酸エステル: DEHP, DBP, MEHP, MBP, フェノール類: BPA, PA, n-NP, t-OP	尿中 DEHP (P = 0.006)、n-NP (P = 7.26e-6)、 および血中 PA (P = 0.009)、BPA (P = 7.22e-10) は有意に児の尿道下裂と関連があった。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

c. AGD との関連							
22	Swan et al. アメリカ 2005	前向き出生 コホート (SFF: Study for Future Families)	4 大学病院産科 でリクルートさ れた 18 歳以上の 妊婦  生後 2-36 ヶ月の 男児 85 名	AGI (anogenital index: AGD/body weight)	妊娠時の尿 (時期不明)	MMP, MEP, MiBP, MBP, MBzP, MCP, MEHP, MEHHP, MEOHP	母の尿中 MBP, MBzP, MiBP の低濃度群に対し て、中濃度と高濃度群はそれぞれ予測 AGI よりも 実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した [OR (95% CI): MBP: 中 3.8 (1.2-12.3), 高 10.2 (2.5-42.2); MBzP: 中 3.1 (1.002-9.8), 高 3.8 (1.03-13.9); MiBP: 中 3.4 (1.1-10.5), 高 9.1 (2.3-35.7)].  MEP は低濃度群に対して高濃度群で予測 AGI より も実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した [4.7 (1.2-17.4)].
18	Huang et al. 台湾 2009	前向き出生 コホート	羊水穿刺で正常 と診断を受けた 妊婦から出生し た児 65 名  (男児:33 名, 女児: 32 名)	AGD, AGI-W (AGD/birth weight), AGI-L (AGD/birth length)	羊水 妊娠時の尿 (羊水: 時期不明/ 一般的には 15-20 週で行わ れる 尿: 羊水と同日)	MBP, MEHP, MEHP, MBzP, MMP	女児でのみ羊水 MBP 濃度と AGI-W, AGI-L との 間に有意な負の関連があった ( $R^2 = -0.143$ , $p=0.043$ ; $R^2 = -0.159$ , $p=0.032$ ). 在胎週数で調整後は AGI-W でのみ有意な負の関 連 ( $\beta = -2.73$ , $p=0.041$ ). 尿中 MBP とは AGI-W, AGI-L との間に負の傾向 が見られた ( $R^2 = -0.099$ , $p=0.09$ ; $R^2 = -0.073$ , $p=0.15$ ).
21	Suzuki et al. 日本 2012	横断	病院 1 施設から リクルートされ た妊婦とその新 生男児 111 名	AGD (肛門-性器間距 離) AGI	妊娠時の尿 (妊娠 9-40 週: 平 均 29 週)	MMP, MEP, MnBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP	MEHP と AGI との間に有意な負の相関が見られた ( $\beta = -0.226$ , $p=0.017$ ). non-smoker では同様の関連は強くみられた ( $\beta$ $= -0.246$ , $p=0.011$ ).
16	Bustamente- Montes et al. メキシコ 2013	前向き出生 コホート	産科クリニック でリクルートさ れた 18 歳以上、 非喫煙、中級階 層の妊婦と 新生男児 73 名	AGD, 陰茎計測値 (全長, 幅, 周囲)	妊娠時の尿 (妊娠後期)	MEP, MBP, MBzP, MEHP (検出率 50% 以 下) total Phthalate (総フタル酸曝露 として代謝物の 総和)	MEHP と児の陰茎長との間に負の関連が見られ た ( $\beta = -0.26$ mm per $1 \mu\text{g/L}$ , $P = 0.050$ ). total Phthalate は児の AGD ( $\beta = -0.191$ , $P =$ $0.037$ )、陰茎幅 ( $\beta = -0.04$ , $P = 0.050$ )、陰茎長 ( $\beta$ $= -0.21$ , $P = 0.034$ ) との間に負の関連が見られた。 *代謝物濃度が対数変換されていない

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

ビスフェノーA (BPA) 曝露による先天奇形への影響に関する文献レビュー

Ref. No.	著者, 国, 年	研究デザイン	サンプルサイズ	アウトカム	検体	測定化合物	結果
<b>a. 停留精巣との関連</b>							
19	Fenichel et al. フランス 2012	症例対照	症例：停留精巣児 <u>46名</u>  対照： <u>106名</u>	停留精巣	臍帯血 (出生時)	BPA, Estradiol, Estriol, Estrone, Testosterone, delta 4 andr, DHAS DHEAS, FSH, LH, AMH, Inhibin B	症例と対照群とで BPA 濃度に有意差なし (症例: $1.26 \pm 1.13$ ng/ml vs. 対照: $1.12 \pm 0.86$ ; $P=0.38$ )  対照群では、臍帯血中 BPA 濃度とインヒビン B( $p<0.01$ ), 総テストステロン( $p<0.05$ ), 母乳中 PCB138( $p<0.03$ )と相関あり。
<b>b. 尿道下裂との関連</b>							
17	Choi et al. 韓国 2012	症例対照	尿道下裂児 対照児 (要旨しか入手 できず詳細不明)	尿道下裂	母体血 母の尿 (時期不明)	フェノール類: BPA, n-NP, t-OP, PA フタル酸エステル: DEHP, DBP, MEHP, MBP,	血中 BPA ( $P = 7.22e-10$ )、PA ( $P = 0.009$ )、 および尿中 DEHP ( $P = 0.006$ )、n-NP ( $P = 7.26e-6$ ) は有意に児の尿道下裂と関連があった。

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸玲子	市民協力による環境疫学研究～わが国で初の本格的出生コホート研究の経験から学ぶ～	責任編集 毛利 衛 進士 五十八	地球社会の環境ビジョン —これからの環境学— (日学新書3)	公益財団法人 日本学術協力財団	東京都港区	2013	80-91

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada E., Sasaki S., Kashino I., Matsuura H., Miyashita C., Kobayashi S., Itoh K., Ikeno T., Tamakoshi A., Kishi R.	Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood.	Environ Int.	65C	127-134	2014
Otake Y., Nakajima S., Uno A., Kato S., Sasaki S., Yoshioka E., Ikeno T., Kishi R.	Association between maternal antenatal depression and infant development: a hospital-based prospective cohort study.	Environ Health Prev Med.	19 (1)	30-45	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada E., Kashino I., Matsuura H., Sasaki S., Miyashita C., Yamamoto J., Ikeno T., Ito M. Y., Matsumura T., Tamakoshi A., Kishi R.	Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011.	Environ Int.	60	89-96	2013
Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Okada E., Kobayashi S., Kashino I., Itoh K., Nakajima S.	The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health ; 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
Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Ban S., Miyashita C., Okada E., Limpar M., Yoshioka E., Kajiwara J., Todaka T., Saijo Y., Kishi R.	Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women.	Toxicol Lett.	219 (3)	269-278	2013
安住薫, 小林祥子, 岸玲子	環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクス研究.	北海道公衆衛生学雑誌	26 (2)	29-38	2012
小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, Limpar Mariko, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 西條泰明, 岸玲子	妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連.	北海道医学雑誌	88 (4-5)	145	2013





201329003A (別冊)

厚生労働科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業

前向きコホート研究に基づく先天異常、免疫アレルギー  
および小児発達障害のリスク評価と  
環境化学物質に対する遺伝的感受性の解明

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

別冊 【 研究成果の刊行物 】

研究代表者

北海道大学環境健康科学研究教育センター

岸 玲子

研究分担者

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野

水上 尚典

札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科

遠藤 俊明

旭川医科大学医学部産婦人科学講座

千石 一雄

北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座腎泌尿器外科学分野

野々村克也

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座小児科学分野

有賀 正

福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学課

梶原 淳睦

いであ株式会社環境創造研究所

松村 徹

北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門生命有機化学分野

松浦 英幸

北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医学講座毒性学分野

石塚真由美

北海道大学環境健康科学研究教育センター

池野多美子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

荒木 敦子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

安住 薫

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

佐々木成子

旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野

吉岡 英治

北海道大学環境健康科学研究教育センター

宮下ちひろ

平成 26 (2014) 年 3 月



別冊【研究成果の刊行物】

目 次

<書 籍>

岸玲子; 市民協力による環境疫学研究～わが国で初の本格的出生コーホート研究の経験から学ぶ～. 地球社会の環境ビジョン —これからの環境学— (日学新書3) [新書]. 80-91, 2013. ---1

<原著論文、総説等>

Okada E., Sasaki S., Kashino I., Matsuura H., Miyashita C., Kobayashi S., Itoh K., Ikeno T., Tamakoshi A., Kishi R.; Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int.* 65C:127-134, 2014. ---7

Otake Y., Nakajima S., Uno A., Kato S., Sasaki S., Yoshioka E., Ikeno T., Kishi R.; Association between maternal antenatal depression and infant development: a hospital-based prospective cohort study. *Environ Health Prev Med.* 19 (1):30-45, 2014. --15

Okada E., Kashino I., Matsuura H., Sasaki S., Miyashita C., Yamamoto J., Ikeno T., Ito M. Y., Matsumura T., Tamakoshi A., Kishi R.; Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int.* 60:89-96, 2013. --31

Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Okada E., Kobayashi S., Kashino I., Itoh K., Nakajima S.; The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.; 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. --39

Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Ban S., Miyashita C., Okada E., Limpar M., Yoshioka E., Kajiwara J., Todaka T., Saijo Y., Kishi R.; Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women. *Toxicol Lett.* 219 (3):269-278, 2013. --61

安住薫, 小林祥子, 岸玲子; 環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクス研究. *北海道公衆衛生学雑誌* . 26 (2):29-38, 2012. --71

<解説、その他>

小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, Limpar Mariko, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 西條泰明, 岸玲子; 妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連. *北海道医学雑誌*. 88 (4-5):145, 2013. --81

# 市民協力による環境疫学研究

——我国で初の本格的出生コーホート研究の経験から学ぶ——



岸 玲子

環境疫学（市民協力による科学的エビデンスの収集）の重要性

疫学とは、人集団における病気の分布と頻度、およびそれらに影響を与える要因に注目して、健康障害の原因について、人びとを直接対象にしてその原因を解明する科学的な方法である。古くは1854年にロンドンで起こったコレラの対策から、チェルノブイリでの放射線被ばくが関係まで、すべて疫学という方法論が用いられてきた。

19世紀から20世紀の半ばまでは、当時の流行病（感染症）の原因や予防法の発見に疫学研究が応用された。一方、20世紀半ば以降はあらゆる疾病と健康障害の原因の解明に用いられ、証拠を見出すようになった。特に、20世紀後半にはがんや環境化学物質や放射線など低濃度環境汚染と人の健康への影響の研究が進み、また、Evidence based medicineの普及から臨床疫学の発展が目覚ましい。このように疫学は私たちの生活に密着した健康リスクとその原因の解明に用いられるようになった。近年は、遺伝子解析研究が進み、健康障害を引き起こすリスクの高い人に対して、そのリスクを軽減できるよりに働きかけるための科学的な知識を蓄積することもなされている。その結果、水質汚染や大気・土壌の汚染など環境が引き起こす健康障害を予防し、がん、心臓や呼吸器の病気や感染症などの病気の発症を予防し、発症を遅らせ、あるいは病気の悪化を防ぎ、良好な健康維持に役立てることができるようになった。

環境と健康に関わる様々な疫学研究があるが、私自身は対象を既に特定の病気を有している患者さんではなく、むしろ、予防医学の視点から地域に住む一般の人々や産業職場で働く人々として生活や労働の場で研究を進めてきた。そうした意味で、疫学研究によって確立しようとする科学的なエビデンスは、一人一人の市民や働く人の参加と協力によって成し得た成果ともいえる。

これまで実施した数多くの環境疫学研究の中から、ここでは妊婦と子どもを対象とした我が国で初の本格的な前向き出生コーホート研究（環境と子どもの健康に関する北海道スタディ…先天異常・発達・アレルギー）を紹介する。

## 出生コホート研究が盛んになった背景

環境要因が子どもの健康に与える影響、とりわけ環境化学物質の胎児期曝露による影響についての世界的な関心の背景として、1996年発刊のColbornらによる「奪われし未来 (Our Stolen Future)」において、環境化学物質の内分泌攪乱作用の影響は胎児期が最も感受性が高いとされたこと、翌年1997年の8カ国環境大臣会合において「マイアミ宣言」が採択され、子どもの環境保健は環境問題の最優先事項であり、政策の実施が緊急の課題となったことがあげられる。一方、疾病の胎児期起源説 (Fetal origins hypothesis) として循環器疾患やII型糖尿病などへの罹患しやすさが胎児期の低栄養等の影響を受けるといふBarker仮説 (1986) によれば胎児期に過酷な環境に適応し「儉約型」体質にプログラミングされ小児期の肥満や成人期疾患につながる懸念があることが指摘されている。さらには「Developmental Origins of Health and Diseases (DOHAD)」概念に発展し、胎児期から成人期までライフコースアプローチによる生涯を通じた疫学研究が大きな関心を持たれるようになったことも挙げられる (Kishi, Sasaki, Yoshioka, 2010)。現在、子どもの健康に与える環境要因を解明するために、世界中の国と地域で出生コホート研究が実施されている。

## 北海道コホート研究と環境省エコチル調査の関係

我が国では、1990年代には出生後の乳幼児を追跡する調査が幾つかの地域で実施されていたが、胎児期曝露に焦点をあて、出生前から追跡した研究はほとんど存在しなかった。そこで著者らは厚生労働省および文部科学省の研究助成を受け、2001年から「環境と子どもの健康に関する北海道研究 (北海道スタディ)」(Kishi et al., 2010) を立ち上げた。胎児期の母親の血液、分娩時の臍帯血などを長期保存し、先天異常、出生時体格、神経発達、アレルギー疾患など種々のアウトカムについて、環境化学物質の実測値に基づく暴露リスク評価をこれまで約10年間にわたって調査してきた。この北海道スタディは、①5000人規模の札幌市内産科コホートと、②北海道全域での2万人の大規模コホートの二つで、地域の母と子のサンプルから多くの科学的な成果が生まれ、海外でも評価されるコホートとなっている。

2011年の2月から全国で始まった環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」の基本設計では、その先駆的な研究として北海道コホートから多くの関係資料を提供し、北海道コホートはその原型 (計画のモデル) ともなった。そこで、次に、北海道スタディの概要と最近の科学的知見を紹介し、最後に地域における子どもの健康と環境に関する今後の調査研究のあり方や課題についても述べることをする。

## 「環境と子どもの健康に関する北海道研究」の概要

### (1) 研究デザインの特徴

「環境と子どもの健康に関する北海道研究：先天異常、発達、免疫アレルギー（北海道スタディ）」（英語正式名称 The Hokkaido Study of Environment and Children's Health, malformation, development & allergy）の1つは行動発達を詳しく調べる小規模コーホートで、他の1つは先天異常あるいはADHDなど比較的発症頻度の少ない疾病を調べる大規模コーホートで構成される。特徴は、1) 低濃度の環境要因の影響解明に焦点を当てたこと、2) 前向き研究として母体血および臍帯血の採取保存により、器官形成期など胎児期の環境要因について曝露測定を行ったこと、3) 先天異常、体格、神経行動発達、甲状腺機能、免疫機能など種々のアウトカムを対象に、4) リスク評価を行い予防対策に結びつけ、さらに、5) 個人の感受性素因に着目し、環境と遺伝の交互作用を解明する目的で、化学物質代謝酵素・Ahレセプター・神経伝達物質受容体等の遺伝子多型も考慮したハイリスク群の発見とEpigenetics（後天的遺伝子修飾）の検討を行っていることである。

具体的には「札幌市内1産院コーホート」では、妊娠週数23～35週の妊婦514人とその出生児を前向きに追跡し、児の神経発達への影響を測るために詳細な対面調査を実施している。BSID-IIを6ヶ月時と18ヶ月時に実施、Fagan testを7ヶ月時に、日本版DDSTを18ヶ月時に、42ヶ月

時には日本版K-ABCと母親のWAIS-Rを、43ヶ月時にはCBLを実施し、就学時以降は児の行動発達調査を実施している。臍帯血<sup>①</sup>や出生後の感染症、アレルギーなど免疫系への影響を調べている。環境要因としてはPCB・ダイオキシン類、PFOS・PFOA、水銀の測定を行い、農薬、ビスフェノールA、OHPCBなどの測定も進み、アウトカムとの関係を既に報告している。

「大規模コーホート」は、全道の30の産科施設に協力をいただき器官形成期にあたる時期に母体血の採取と質問票の回収を行い、臍帯血を採取し、マーカー奇形55種を調べ、生後は、発育とアレルギー、行動発達に関し環境要因との関係を追跡している。20,000人を目標に研究を進め、2012年4月には妊婦約20,800名が参加し、現在も縦断的な調査を継続している。

### (2) これまで得られた成果

#### 環境化学物質の次世代影響

##### 1) PCBダイオキシン類と出生時体格

PCDDs、PCDFsおよびPCBsは親油性、かつ、難分解性の有機塩素化合物で、環境中に広範囲に分布し、おもに食物連鎖を介してヒトの体内に蓄積される。生体内の半減期が長く体内に長期に蓄積され、また、母乳および臍帯を介して母親から児へ移行する。高精度のGC/MS分析を用