

[Best Articles of the Year]

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

小林 澄貴¹ 佐田 文宏² 佐々木成子¹ 坂 晋³ 宮下ちひろ⁴ 岡田恵美子¹ Mariko Limpar¹
 吉岡 英治⁵ 梶原 淳睦⁶ 戸高 尊⁷ 西條 泰明⁵ 岸 玲子⁴

¹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, ²国立保健医療科学院生活環境研究部, ³鈴鹿医療科学大学薬学部
⁴北海道大学環境健康科学研究教育センター, ⁵旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野, ⁶福岡県保健環境研究所
⁷九州大学大学院医学研究院外科学講座皮膚科学分野

【背景と目的】ダイオキシン類は難分解性の物質で1970年代以降排出規制が行われている。しかし、これらは未だに一般生活環境中に残存しヒトの体内から広く検出される。ダイオキシン類は血液胎盤関門を通過し胎児へ移行する。妊娠中における曝露は出生体格に影響を及ぼす報告がある一方 (Konishi 2009), 及ぼさない報告もあり (Nishijo 2008), ヒトの妊娠中以降の児の発育遅延に対して結果が一致していない。結果が異なる理由の一つとして、ダイオキシン類の代謝に関与する遺伝的感受性の影響が考えられた。ダイオキシン類は多環芳香族炭化水素受容体 (AHR) を介しシトクロム P450 (CYP) 1系代謝酵素によって代謝され、これらの遺伝子多型は疾患リスクの調整に影響を及ぼすことが知られているが (Berwick 2004), 一般生活環境レベルのダイオキシン類濃度との関連を検討した報告はまだない。そこで本研究の目的は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を検討することとした。

【対象と方法】対象者は2002年7月～2005年10月に札幌市内の1産科病院で実施した前向きコホート研究 (環境と子どもの健康に関する北海道スタディ) で参加同意が得られた妊婦514名である。自記式質問票で妊婦の教育歴、世帯収入、飲酒状況、喫煙状況を調査し、出産時には医療診療録から妊婦の分娩情報を収集した。妊娠中～後期に採血を行い、母体血中ダイオキシン類濃度を異性体別に高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能マスマスペクトロメーターで測定した。また、出産時に母体血を採取した後DNAを抽出し、AHR (db SNP ID: rs2066853), AHRリプレッサー (AHR) (rs2292596), CYP1A1 (rs4646903およびrs1048963), CYP1A2 (rs762551), およびCYP1B1遺伝子型 (rs1056836) をリアルタイム-PCR法で解析した。妊婦の遺伝子型とダイオキシン類濃度のデータがそろった対象者421名について、一般化線形モデルで交絡因子を調整し統計解析した。

【結果】母体血中ダイオキシン類濃度について、PCDDs, Non-ortho PCBs, およびMono-ortho PCBs濃度はAHR (rs2066853) GA + AA型と比べてGG型で有意に低かった (PCDDs, 521.7対478.5 pg/g lipid; Non-ortho PCBs, 84.2対74.6 pg/g lipid; Mono-ortho PCBs, 13,087.0対11,266.3 pg/g lipid) (表1)。また母体血中ダイオキシン類毒性等価量について、PCDDsおよびPCDFs毒性等価量はCYP1A1 (rs4646903) TT + TC型と比べてCC型で有意に低かった (PCDDs, 7.408対6.480 TEQ pg/g lipid; PCDFs, 2.267対2.267 TEQ pg/g lipid) (図1)。しかし、AHR, CYP1A1 (rs1048963), CYP1A2, およびCYP1B1遺伝子型について有意差は示さなかった (表なし)。

表1. 札幌市妊婦のAHR (rs2066853) 遺伝子型における母体血中ダイオキシン類濃度と毒性等価量

| AHR (rs2066853) 遺伝子型 | GA + AA 型 (95%信頼区間) | GG 型 (95%信頼区間) | P 値 |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| 母体血中濃度 (pg/g lipid) | | | |
| PCDDs濃度 | 521.7 (497.3-546.0) | 478.5 (444.1-512.9) | 0.047 |
| PCDFs濃度 | 20.8 (19.4-22.1) | 19.2 (17.3-21.1) | 0.189 |
| Non-ortho PCBs濃度 | 84.2 (79.4-89.1) | 74.6 (67.7-81.5) | 0.028 |
| Mono-ortho PCBs濃度 | 13,087.0 (12,379.6-13,794.4) | 11,266.3 (10,265.9-12,266.8) | 0.004 |
| 全ダイオキシン類濃度 | 13,713.7 (12,993.7-14,433.7) | 11,838.7 (10,820.5-12,856.9) | 0.004 |
| 母体血中毒性等価量 (TEQ pg/g lipid) | | | |
| PCDDs毒性等価量 | 7.467 (7.121-7.814) | 7.003 (6.513-7.493) | 0.132 |
| PCDFs毒性等価量 | 2.590 (2.475-2.705) | 2.505 (2.342-2.668) | 0.410 |
| Non-ortho PCBs毒性等価量 | 4.774 (4.484-5.064) | 4.179 (3.769-4.590) | 0.022 |
| Mono-ortho PCBs毒性等価量 | 0.393 (0.371-0.414) | 0.338 (0.308-0.368) | 0.004 |
| 全ダイオキシン類毒性等価量 | 15.224 (14.538-15.910) | 14.025 (13.056-14.995) | 0.050 |

妊娠年齢, 妊婦の身長, 妊娠前体重, 妊娠中カフェイン摂取, 妊娠中アルコール摂取, 出産歴, 妊娠中喫煙状況, 教育レベル, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取, 妊娠中遠洋魚摂取, 血液採取時期で調整した一般化線形モデル

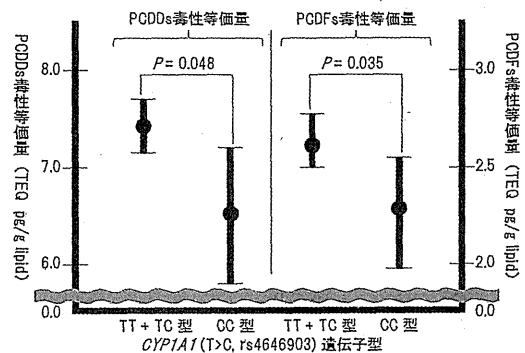


図1. 札幌市妊婦のCYP1A1 (rs4646903) 遺伝子型における母体血中ダイオキシン類 (PCDDsとPCDFs) 毒性等価量。妊娠年齢, 妊婦の身長, 妊娠前体重, 妊娠中カフェイン摂取, 妊娠中アルコール摂取, 出産歴, 妊娠中喫煙状況, 教育レベル, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取, 妊娠中遠洋魚摂取, 血液採取時期で調整した一般化線形モデル。

【考察】妊婦のAHR (rs2066853) およびCYP1A1 (rs4646903) 遺伝子型は母体血中ダイオキシン類濃度との関連があった。日本人妊婦の遺伝子型によるダイオキシン類濃度の違いは最大1.1倍だったので、ダイオキシン類の代謝に関わる遺伝子型による濃度差は小さいことが示唆された。しかしながら、妊婦の遺伝子型に依存して児の発育に負の健康影響をもたらす可能性は否定できなかったため、さらに長期的な前向きコホート研究によって解明する必要がある。本研究は一般生活環境レベルのダイオキシン類濃度とCYP 1系代謝酵素遺伝子多型との関連を疫学研究で検討した初めての報告であり、今後、代謝に続く抱合反応に関わる遺伝子多型についても検討する予定である。

本稿は, 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 2013; 219: 269-278. の内容を要約したものである (文責: 小林澄貴)。

胎生期低栄養と小児の健康

那須 民江*1, 岸 玲子*2

*1名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学 *2北海道大学環境健康科学教育センター

Malnutrition of Fetal Age and the Infant Health

Tamie NAKAJIMA*1 and Reiko KISHI*2

*1Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Occupational and Environmental Health

*2Hokkaido University, Center for Environmental and Health Sciences

国内外問わず子供の健康に対する環境リスクの増大が懸念され、化学物質を中心とした有害物質に対する子供の脆弱性について関心が高まっている。いままで行われてきた多くの化学物質研究は親世代への影響を迫及するものであり、次世代の子供の成長まで観察する研究は少ない。我が国では環境省がいち早くこの問題に着手し、全国調査「エコチル調査」が開始し、胎児期から13歳に達するまで定期的に子供たちの健康状態を確認する出生コホート調査を開始した。この研究会では、「胎児期の栄養と子供の健康」ということに焦点をあて、議論をしてみたい。

「胎生期の低栄養」で注目されるのは、まず、妊娠期の母親のたんぱく質や脂肪、あるいはビタミン等の摂取不足に起因する栄養不足によるものである。福岡は、妊娠期母親の低栄養は次世代の児の生活習慣病リスク（生活習慣病胎児期発症説）に影響を与えるという新しい概念を紹介する。つまり、成人病のリスクは子宮内環境から始まっているということで、成人期の健康管理のみでは生活習慣病の予防は不十分であることを示唆するものである。これらの考え方は、大人の心疾患による死亡率が乳幼児の死亡率や乳児の出生時体重に関連する等、子宮内環境は成人の心疾患による死亡率に影響を与えるというBarker (1)の仮説に端を発し、「健康および成人病の素因は、胎芽、胎児、乳児期の環境に影響を受けて形成され、この変化は出生後変わることなく、その素因と環境との相互作用で健康および疾病が形成される」というDOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 説が生まれた。

一方、妊婦のペルフルオロオクタン酸 (PFOA) やペルフルオロオクタン sulfonate 酸濃度と児の出生時体重は逆相関することがいくつかの疫学研究によって明らかにされている (2-4)。動物実験では、妊娠期のPFOA曝露が生仔数を減らすという報告がされている (5, 6)。しかし、これらのメカニズムや「低体重」が児の発達や成人期の病気などのような影響を与えるかまでは明らかにされていない。当然、化学物質曝露によってもたらされた「低体重児」が小児の健康にどのような影響をもたらすか、興味を持たれる。林らは母親が十分な栄養摂取状況下であっても、プラスチック可塑剤として汎用されているフタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHP) 曝露が妊娠期母親の血漿中トリグリセライドや必須脂肪酸濃度を低下させ、「低栄養」を招来することに着目し、新しい視点から、胎仔期化学物質曝露の次世代健康影響の一端を報告する。

文 献

- (1) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Internal Med.* 2007;Suppl 1:45-49.
- (2) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlation between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117:660-667.
- (3) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, Goldman LR. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1670-1676.
- (4) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1677-1682.
- (5) Hayashi Y, Ito Y, Yamagishi N, Yanagiba Y, Tamada H, Wang D, Ramdhan DH, Naito H, Harada Y, Kamijima M, Gonzales FJ, Nakajima T. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor alpha may have an important role in the toxic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on offspring of mice. *Toxicology.* 2011;289:1-10.
- (6) Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C. Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol Sci.* 2007;98:571-581.

【Best articles of the year】

胎児期ダイオキシン類曝露が乳幼児のアレルギーおよび感染症リスクに与える影響

宮下ちひろ^{1,2} 佐々木成子¹ 西條 泰明³ 鷲野 考揚¹ 岡田恵美子¹ 小林 澄貴¹
 小西 香苗¹ 梶原 淳睦⁴ 戸高 尊⁵ 岸 玲子²

¹北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野, ²北海道大学環境健康科学研究教育センター,
³旭川医科大学医学部医学科地域保健疫学分野, ⁴福岡県保健環境研究所, ⁵九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

【背景と目的】ダイオキシン類は動物やヒト組織から広く検出される難分解性の環境化学物質である。これらの化学物質は胎盤を通過し、胎児は子宮内で曝露を受ける。胎児は化学物質に脆弱で、胎児期曝露が出生後の次世代健康に与える影響が懸念されている (Toft 2004)。ダイオキシン類の胎児期曝露は出生後の胸腺萎縮や免疫異常と関連すると報告されたが (Smialowicz 2008)、母乳中のダイオキシン類濃度と血中免疫成分との関連は認められず (Kaneko 2006)、一貫した結果が得られていない。よって本研究はダイオキシン類の胎児期曝露が生後18カ月時のアレルギー・感染症リスクに与える影響を検討した。

【対象と方法】本研究は、前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ (Hokkaido Study on Environment and Children's Health)」の一部で、対象者は2002年7月から2005年10月の期間に札幌市の一産科医療機関を受診した妊娠23週～35週の妊婦で、インフォームドコンセントの得られた母児514組である。自記式調査票により妊婦とその配偶者から、既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、医療診療録から母児の分娩情報、児の出生時所見を、また生後18カ月時の追跡調査票から乳幼児390名の受動喫煙、母乳期間、アレルギー・感染症発症などの情報を収集した。妊娠中期～後期に母親から採血し、高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マスペクトメトリーで426名の母体血中ダイオキシン類を測定した。解析方法はロジスティック回帰分析を用いて独立変数をダイオキシン類濃度(四分位)、従属変数を食物アレルギー・アトピー性皮膚炎・喘息・中耳炎の発症リスクとして、交絡要因で調整し多変量解析を行った。本研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】本研究は367名の母児で、18カ月児の中耳炎発症率が、母体血中PCDFs TEQおよびPCDFsの異性体2, 3, 4, 7, 8-PeCDF濃度の第1四分位に対する第4四分位において有意に高いことが認められた (PCDFs: OR=2.5, 95%CI=1.1-5.9,

傾向性p=0.027, 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF: OR=2.8, 95%CI=1.2-6.6, 傾向性p=0.015) (表, 図1)。さらに男児でこの関連は強くなった (PCDFs: OR=3.8, 95%CI=1.1-13, 傾向性p=0.012)。しかし、ダイオキシン類とアレルギー発症リスクの間に明確な関連は認められなかった。

【考察】本研究から、ダイオキシン類の胎児期曝露は免疫系に影響を与え、乳幼児の中耳炎発症リスクを特に男児で増加させ、この影響にはPCDFの異性体である2, 3, 4, 7, 8-PeCDFが最も関与する可能性が示された。よって、免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる学童期まで追跡調査する必要があると考えられた。

表1. 中耳炎リスクにおけるダイオキシン類濃度の第1四分位に対する第2, 3, 4四分位の調整オッズ比 (95%信頼区間) (n=364)

| | Adjusted | | | p-Value (or trend) |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | Quartile 2 OR (95%CI) | Quartile 3 OR (95%CI) | Quartile 4 OR (95%CI) | |
| Total | | | | |
| PCDDs-TEQ | 1.2 (0.53-2.7) | 1.1 (0.50-2.6) | 1.5 (0.65-3.5) | 0.39 |
| PCDFs-TEQ | 1.6 (0.68-3.8) | 2.2 (0.93-5.1) | 2.5 (1.1-5.9)* | 0.03 |
| Non-ortho PCBs-TEQ | 1.8 (0.79-4.2) | 2.5 (1.1-6.0)* | 1.5 (0.62-3.6) | 0.30 |
| Total Dioxins-TEQ | 2.1 (0.92-4.8) | 1.7 (0.71-3.9) | 1.7 (0.70-4.1) | 0.38 |
| Males | | | | |
| PCDDs-TEQ | 0.47 (0.13-1.8) | 2.0 (0.65-6.2) | 2.9 (0.83-10) | 0.03 |
| PCDFs-TEQ | 0.97 (0.28-3.3) | 2.9 (0.87-9.8) | 3.8 (1.1-13)* | 0.01 |
| Non-ortho PCBs-TEQ | 2.4 (0.70-8.3) | 2.9 (0.86-9.7) | 3.6 (0.98-13.3) | 0.05 |
| Total Dioxins-TEQ | 2.1 (0.61-6.9) | 2.2 (0.67-7.1) | 4.4 (1.2-16)* | 0.03 |
| Female | | | | |
| PCDDs-TEQ | 2.3 (0.71-7.6) | 0.47 (0.11-2.0) | 1.1 (0.30-4.1) | 0.44 |
| PCDFs-TEQ | 4.0 (1.1-14.7)* | 1.2 (0.30-5.1) | 1.3 (0.29-5.8) | 0.41 |
| Non-ortho PCBs-TEQ | 1.3 (0.41-4.3) | 1.9 (0.51-7.1) | 0.83 (0.22-3.1) | 0.86 |
| Total Dioxins-TEQ | 2.6 (0.78-8.6) | 1.0 (0.25-4.0) | 1.0 (0.27-4.1) | 0.57 |

調整変数: 母親の年齢, 教育歴, 非妊婦時BMI, 両親のアレルギー疾患既往歴, 年長同胞の有無, 採血時期, 児の性別, 母乳栄養期間, 児の受動喫煙, および集団保育歴
 a: ダイオキシン類濃度4分位群を順位変数として解析 * < 0.05, ** < 0.01; p-value

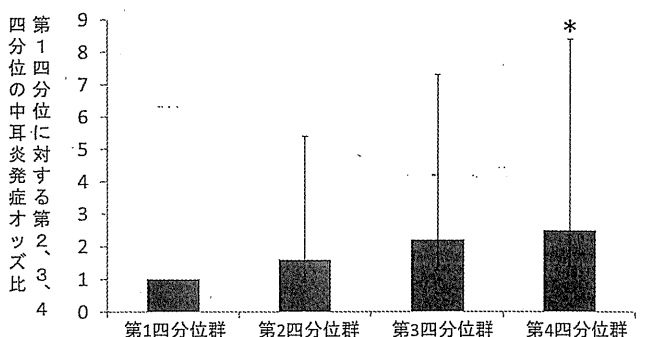


図1. 母体血中のダイオキシン類 (PCDFs) と生後18ヶ月の中耳炎発症リスク

本稿は, Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. Environ Res 2011; 111: 551-558. の内容を要約したものである (文責: 宮下ちひろ)。

Endocrine Disrupter NEWS LETTER

June 2012
Vol.15 No.1

Japan Society of Endocrine Disrupters Research
環境ホルモン学会 (正式名 日本内分泌攪乱化学物質学会)

<http://www.jsedr.jp/>

目次

巻頭言 1
研究最前線 2

第16回総会報告・決算報告・予算案 7
INFORMATION 8

第1号

巻頭言



北海道大学環境健康科学研究
教育センター
岸 玲子

フタル酸エステル類の生体影響に関する世界の研究動向

フタル酸エステル類はプラスチック可塑剤として過去数十年、世界的に汎用されてきた。その特徴は蒸気圧が極めて低く沸点が高いので常温 28 度付近では放散量が非常に低いことで、室内で新材などに施行されても濃度は低いとされてきた。しかし最近アレルギーとの関係を示唆する報告も相次いでいる。本特集では日本における室内フタル酸エステル濃度レベルとアレルギーに関する最新の研究結果をアイツバマイ、荒木らが報告する。発がん性については、1980 年代に高濃度の DEHP をラットに投与すると肝に腫瘍を引き起こすと報告されたが、齧歯類に特有のメカニズムであるとして IARC (国際がん研究機構) は一時期、発がん性分類を 2 B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある) から 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に変更をした。しかし 2011 年の IARC モノグラフではもとの 2 B に戻す決定をしている。この会議に出席された那須先生にどのような議論がなされたのか? について執筆をお願いした。

現在、日本の法規制としては、「一部の物質は脂肪性食品の容器包装材に使用せず、玩具への使用が禁止」されているので、ある程度の対策は既にとられていると言える。その背景にはげっ歯類では精巣の小型化や不妊、生存児数の低下など生殖毒性や精巣毒性が認められ大きな問題になったことが挙げられる。しかしマーモセットなど霊長類とげっ歯類では大きな種差があり、DEHP の最初の代謝物 MEHP およびそのグルクロン酸抱合体として代謝無毒化される過程が異なることもわかった。確かに、フタル酸エステル類の内分泌かく乱作用メカニズムは、動物種間で異なっており、この点は各国のリスク評価書でも正しく指摘されている。しかしフタル酸エステル類の次世代影響について最近、何がどこまで明らかにされているのだろうか? 最もホットな知見を林・那須先生に報告していただく。

フタル酸エステル類は胎児期や小児期の曝露で特に感受性が高いとされる。最終的にヒトで安全と言い切れるのであろうか? その点を疫学的に明らかにすべく、現在札幌で二つの前向き研究が実施されている。一つは 2001 年から立ち上げの「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」で、胎児期から追跡し、現在 7 歳になる子どもを対象に自宅室内環境のフタル酸エステルやリン酸トリエステルなどの曝露とアレルギーの関係を検証している。もう一つは環境省エコチル研究で新生児期陰莖長や精巣容積と性器肛門間距離を実測し、フタル酸エステルをはじめ内分泌かく乱作用が疑われる物質の曝露濃度との関係を前向きに検証する。これらのデータによってはお母さんたちが安心できる結果が得られるかも知れないし、一方でもっと規制が必要な事態が生まれる可能性もありうるのでその結論が注目される。現在進行中の研究概要を野々村・三井先生、長先生が紹介してくださる。

科学は日進月歩の世界である。チャレンジングな研究方法でかつ正確な曝露評価に基づいて納得のいく知見が得られて、結果として人々の健康と安全が守られることを期待したい。

科学は日進月歩の世界である。チャレンジングな研究方法でかつ正確な曝露評価に基づいて納得のいく知見が得られて、結果として人々の健康と安全が守られることを期待したい。

| 一般名 (和名) | 略語 CAS 番号 | 構造式 | 沸点 | 用途 |
|---|----------------------|-------------------------------|---------|--|
| Dimethyl phthalate (フタル酸ジメチル) | DMP 131-11-3 | $R, R' = -CH_3$ | 263.7°C | アセテートセルロースプラスチック、顔料ラッカー製造、塩化ビニルフィルム、弾性体可塑性物の製造、等 |
| Diethyl phthalate (フタル酸ジエチル) | DEP 84-66-2 | $R, R' = -C_2H_5$ | 295°C | ゴム製品、接着剤、合成樹脂用添加剤、香料保留剤、等 |
| Di-iso-butyl phthalate (フタル酸ジイソブチル) | DIBP 84-69-5 | $R, R' = -C_4H_9$ (iso-butyl) | 296.5°C | 樹脂用添加剤、塗料、光沢剤、 |
| Di-n-butyl phthalate (フタル酸ジ-n-ブチル) | DnBP 84-74-2 | $R, R' = -C_4H_9$ | 340°C | ラッカー、接着剤、レザー、印刷インキ、セロハン、塗料、織物用潤滑剤、等 |
| Butylbenzyl phthalate (フタル酸ブチルベンジル) | BBP 85-68-7 | $R = -C_4H_9, R' = -C_6H_5$ | 370°C | 合成樹脂、樹脂用添加剤、床壁用タイル、床材、人造皮革、室内装飾用品、等 |
| Diethylhexyl phthalate、Diocyl phthalate (フタル酸ジ2-エチルヘキシル、フタル酸ジオクチル) | DEHP、DOP 117-81-7 | $R, R' = -C_8H_{17}$ | 385°C | 塩化ビニル製品 (シート、レザー、電線被覆材、農用フィルム、等) |
| Di-iso-nonyl phthalate (フタル酸ジイソノニル) | DiNP 68515-48-0 | $R, R' = -C_9H_{19}$ | >400°C | 塩化ビニル製品 (可塑性)、ゴム製品、インク、顔料、潤滑剤、シーリング材、等 |
| Diethylhexyl adipate (アジピン酸ジエチルヘキシル) | DEHA 103-23-1 | 構造式 | 214°C | 塩化ビニル製品 (可塑性)、ゴム製品、フィルム、レザー、潤滑油、等 |

シンポジウム12 生殖・次世代影響の今後の研究課題

S12-2 環境と子どもの健康に関する北海道研究:先天異常・発達・アレルギーの到達点と課題

岸 玲子

(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

10年前には胎児期曝露に焦点をあてて出生前から前向きに環境リスクを検討した研究はほとんどなかった。そこで2001年から「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を立ち上げ、これまで約10年間の追跡調査を行い、環境省研究の先駆的なモデルともなった。エコチル調査の参考になれば幸いである。研究の特徴は1.低濃度の環境要因の影響解明に焦点を当て、2.前向き研究とし母体血および臍帯血の保存により、器官形成期など胎児期の環境要因について曝露測定値に基づき、3.先天異常、体格、神経行動発達、甲状腺機能、免疫アレルギーなど種々のアウトカムを対象に、リスク評価を行い、更に4.化学物質代謝酵素・Ahレセプターやホルモン・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予防対策を検討することである。大小2つのコーホートのうち「札幌市内1産院コーホート」では、妊婦514人とその出生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。出生後の感染症、アレルギーなど免疫系の影響も調べて報告している。「北海道大規模コーホート」では2万人の器官形成期・妊娠後期の母体血と臍帯血を採取し、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。主な成果は1)世界で初めて母体血中のPCDDs、PCDFsの同族異性体分析およびdioxin-like PCBs濃度を測定し、出生体重、IgE、生後の発達、感染症との間に有意な関連を認めた。性差があり男児に影響が強かった。2)有機フッ素系難燃剤PFOS、PFOAと出生時体格では母体血清PFOS濃度は出生体重との間に負の関連を認めた。3)遺伝的感受性を母のCYP1A1遺伝子、AhR遺伝子およびGSTM1についてみると、AhR遺伝子とCYP1A1遺伝子の特定の組み合わせで影響が最も強く出生体重は300g以上少なかった。発がん物質ニトロソアミン類代謝活性化に関与するNQO1遺伝子の多型では身長と頭囲にも影響がみられた。4)受動喫煙や葉酸サプリメントの影響も検討している。5) Barker 仮説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れば小児期の肥満や成人期疾患につながる懸念がある。6)現在、アレルギーやADHDを7歳・8歳児で追跡している。

S12-3 胎生期化学物質曝露の次世代影響～動物実験からのアプローチ～

那須 民江

(名古屋大学・院・医・環境労働衛生学)

1. 胎仔期DEHP曝露の次世代影響:12週齢の雌雄Sv/129野生型(*mPPARα*)、*Pparα*欠損、ヒト型*Pparα*(*hPPARα*)マウスに0, 0.01, 0.05, 0.1%フタル酸ジ-2エチルヘキシル(DEHP)を混餌投与した。4週間後、同遺伝子、同投与量のマウスを交配させ、妊娠18日目と出産後2日目に母、仔を解剖した。DEHPは*mPPARα*および*hPPARα*マウスの胎仔・新生仔生仔数を減少させ、胚吸収率を増加させた。*Pparα*欠損マウスにはこのような現象はみられなかった。対照群の母マウス血漿中トリグリセライド(TG)はすべての遺伝子型において妊娠期間の方が出産後マウスより高かった。妊娠期間*mPPARα*マウスのTGはDEHP 0.1%曝露によって有意に減少したが、出産後マウスではこのような現象が見られなかった。DEHP曝露は*mPPARα*および*hPPARα*マウスの脂肪酸β酸化酵素発現を上昇させた。一方、肝臓から血中にトリグリセライドを輸送するmicrosomal triglyceride transfer protein(MTTP)発現量は出産後に比べ妊娠期間が高かったが、DEHP曝露により妊娠期間*mPPARα*マウスのMTTPは有意に減少した。0および0.05% DEHPを3遺伝子型マウスの胎仔期、新生仔期に曝露し、生後21日目で離乳させた。離乳後一部のマウスを解剖し(離乳期)、残りは11週齢で解剖し(成熟期)、血液と視床下部を採取して、DEHP曝露が離乳期から成熟期にかけてどのような影響を与えるか検討した。*mPPARα*および*hPPARα*雄マウスのDEHP曝露群において離乳期から解剖時までの総摂餌量が増加した。また、*mPPARα*マウスでは6-8週齢で、*hPPARα*では5, 6, 9および11週齢で週齢毎の摂餌量の増加がみられた。*Pparα*欠損マウスではこのような影響は観察されなかった。摂食行動に影響の見られた*mPPARα*および*hPPARα*マウスの成熟期レプチン濃度はDEHP曝露による影響を受けなかったが、離乳期の血中レプチン濃度は、*mPPARα*および*hPPARα*マウスにおいて有意に減少していた。一方、12週齢から8週間DEHPを曝露した雄マウスでは血中レプチン濃度に影響は見られなかった。従って、新生仔期から離乳期にかけてのレプチン減少は、DEHPの胎生期曝露による影響の可能性があり、これが成熟期にかけての摂餌量増加に関与しているのかもしれない。*mPPARα*マウスにおいて、摂食行動を促進するNeuropeptide YにはDEHP曝露による変化が見られなかったが、*hPPARα*では減少が見られた。

【Best articles of the year】

有機フッ素化合物の胎児期曝露と乳幼児のアレルギー症状および感染症との関連

岡田恵美子¹ 佐々木成子¹ 西條 泰明² 鷺野 考揚³ 宮下ちひろ³ 小林 澄貴¹ 小西 香苗³
 伊藤 陽一⁴ 伊藤 里恵⁵ 中田 彩子⁵ 岩崎 雄介⁵ 齊藤 貢一⁵ 中澤 裕之⁵ 岸 玲子³

¹ 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野, ² 旭川医科大学医学部地域保健疫学分野, ³ 北海道大学環境健康科学研究教育センター,
⁴ 北海道大学大学院医学研究科臨床統計学分野, ⁵ 星薬科大学薬学部薬品分析化学教室

【背景と目的】PFOS, PFOAに代表される有機フッ素化合物は、絶縁性・撥水撥油性をはじめとする優れた表面特性を有することから表面活性剤、難燃剤、半導体などに汎用されている。人体への曝露経路には飲料水、食品、食品パッケージ、ハウスダストがある。難分解性・高残留性の物質であることからヒトへの健康影響が懸念され、母体から胎児へ移行することが報告されている。動物実験では、PFOS, PFOA曝露により免疫抑制、抗体産生抑制が認められ、ヒトではPFOA曝露がIgEへの負の影響を及ぼすことが示されたが(Fletcher 2009)、母体血中PFOS, PFOA濃度と児の感染症リスクとの関連は認められておらず(Fei 2010)、更なる検討が必要であると考えられた。そこで本研究では、一般生活環境における低濃度のPFOS, PFOA胎児期曝露と臍帯血IgEおよび児の18ヶ月までのアレルギー症状・感染症との関連を検討することを目的とした。

【対象と方法】2002年7月～2005年10月に札幌市内の1産科病院で参加同意の得られた妊婦514名を対象に前向きコホート研究を実施した(環境と子どもの健康に関する北海道スタディ)。自記式質問票で妊婦と配偶者の既往歴、教育歴、世帯収入、飲酒、喫煙などを調査し、医療診療録から母児の分娩情報、児の出生時所見に関する情報を得た。また生後18ヶ月時に自記式質問票を送付し、390名の児のアレルギー症状・感染症の既往歴・現病歴、母乳栄養、両親の喫煙状況、集団保育歴などの情報を収集した。妊娠中期～後期に妊婦の採血を行い、オンライン固相抽出・高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC/MS/MS法)で447名の母体血中PFOS, PFOA濃度を測定した。また臍帯血を採取し、酵素免疫測定法(ELISA法)で268名の臍帯血中総IgE濃度を株式会社エスアールエルで測定した。PFOS・PFOA濃度とIgE濃度との間に曲線関係が認められたことから、231名について交絡因子を調整した三次多項式回帰分析を行った。PFOS, PFOA濃度と児の18ヶ月までのアレルギー症状・感染症との関連は、343名について交絡因子を調整したロジスティック回帰分析を行った。

【結果と考察】女兒において母体血中PFOA濃度が高いと臍帯血IgE濃度が有意に低く、 \log_{10} PFOA濃度が0.3 ng/mlから0.7 ng/mlに変化したとき \log_{10} IgE濃度は-0.863 IU/mlと大幅に低下した(図1)。PFOSとの関連は認められず、男児

ではPFOS, PFOAともに関連を示さなかった。女兒のみで有意な関連が認められたことからPFOAの胎児期曝露の影響は性差がある可能性が示された。しかし、母体血中PFOS, PFOA濃度と児の18ヶ月までの食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘鳴、中耳炎との関連は認められなかった(表1)。以上より、一般生活環境レベルのPFOAの胎児期曝露は、出生時の臍帯血IgEへの負の影響を及ぼしたが、児の生後18ヶ月までのアレルギー疾患・感染症発症には影響を及ぼさないことが示唆された。研究の限界として18ヶ月ではアレルギー症状の診断がまだ難しく、正確なアウトカム評価ができなかった可能性があることから、免疫機能が発達する学童期まで長期的に追跡しリスク評価を行う必要がある。

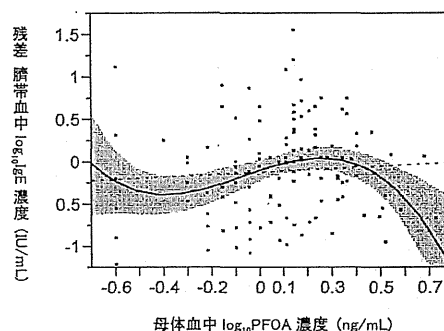


図1. 女兒における母体血中PFOA濃度と臍帯血IgE濃度との関連。母の年齢、アレルギー歴、出産経歴、出生季節、自宅の幹線道路からの距離、採血時期で調整。

表1. 母体血中PFOS, PFOA濃度と児の18ヶ月までのアレルギー症状・感染症との関連

| | 全体 (n=343) | | 男児 (n=169) | | 女兒 (n=174) | |
|------------------|------------|---------------|------------|----------------|------------|---------------|
| | OR | (95%CI) | OR | (95%CI) | OR | (95%CI) |
| \log_{10} PFOS | | | | | | |
| 食物アレルギー | 3.72 | (0.81, 17.10) | 5.42 | (0.62, 47.20) | 2.75 | (0.31, 24.80) |
| アトピー性皮膚炎 | 0.87 | (0.15, 5.08) | 0.62 | (0.06, 6.67) | 1.24 | (0.08, 19.30) |
| 喘鳴 | 2.68 | (0.39, 18.30) | 1.3 | (0.80, 212.00) | 0.61 | (0.03, 11.50) |
| 中耳炎 | 1.4 | (0.33, 6.00) | 1.38 | (0.18, 10.60) | 1.43 | (0.17, 12.30) |
| \log_{10} PFOA | | | | | | |
| 食物アレルギー | 1.67 | (0.52, 5.37) | 0.87 | (0.16, 4.89) | 2.37 | (0.50, 17.10) |
| アトピー性皮膚炎 | 0.96 | (0.23, 4.02) | 1.12 | (0.15, 8.42) | 0.88 | (0.09, 7.70) |
| 喘鳴 | 1.27 | (0.27, 6.05) | 2.72 | (0.25, 29.90) | 1.31 | (0.10, 18.00) |
| 中耳炎 | 1.51 | (0.45, 5.12) | 1.92 | (0.35, 10.40) | 0.95 | (0.16, 5.69) |

母の年齢、教育歴、妊娠前BMI、両親のアレルギー歴、出産経歴、児の性別、母乳栄養期間、受動喫煙、集団保育歴、採血時期で調整。

本稿は、Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. Environ Res 2012; 112: 118-125. の内容を要約したものである(文責: 岡田恵美子)。

特
集

地域における母子保健縦断調査の活用

環境と子どもの健康に関する
北海道コホートの成果と今後の課題

岸 玲子

1. 研究の背景

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世界的な関心が高まっている。背景として、1996年発行のColbornら¹⁾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かく乱作用の影響は胎児期がもっとも感受性が高いとされたこと、翌年1997年の8か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2型糖尿病などへの罹患のしやすさが胎児期の低栄養等の影響を受けるというBarker仮説²⁾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「Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)」概念に発展し、胎児期から老年期まで生涯を通じたライフコースアプローチによる疫学研究が大きな関心をもたれるようになったこともあげられ³⁾、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。

1. 北海道研究と環境省エコチル調査の関係

わが国では1990年代には出生後の乳幼児を追跡する調査がいく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、筆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)」⁴⁾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もとづく曝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、514人と20,000人の大規模コホートで、北海道地域の母親と子どものサンプルから多くの科学的な成果が生まれ、すでに海外でも評価されるコホートとなっている^{5,6)}。

2011年1月から始動する環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」の基本設計段階では、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。したがって、今後の環境省エコチル研究では (厚生労働省や文部科学省という出所の違いはあるものの)、北海道スタディや同じ時期にスター

筆者：きし れいこ (北海道大学環境健康科学研究教育センターセンター長)

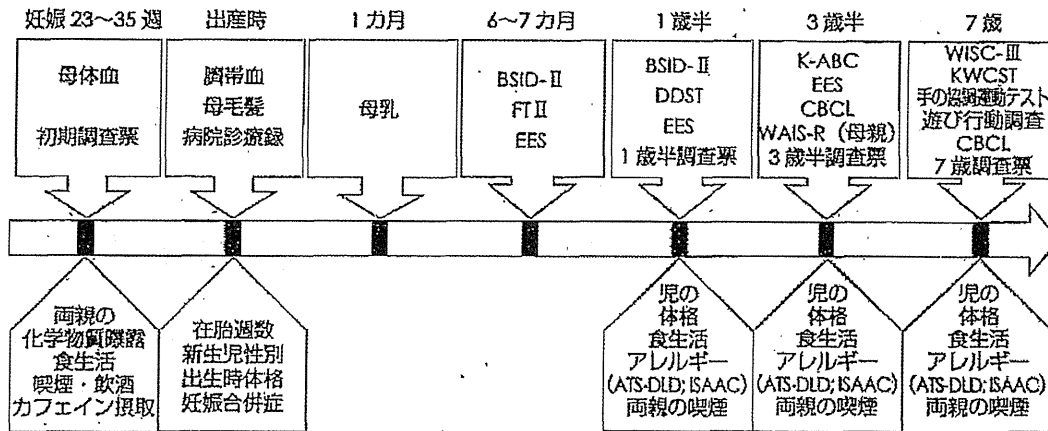


図1 環境と子どもの健康に関する北海道研究（札幌市内1産院コーホート）のアウトカム測定
各名称については、最後のページの注釈を参照いただきたい。

トしている東北スタディの結果をふまえて計画実施する方が、すべてこれらはわが国の公的資金により実施された研究であることを考えると、コスト的・労力的にみても妥当な進め方と思われる。そこで本稿では、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にする。

2. 「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）：The Hokkaido Study of Environment and Children's Health, malformation, development & allergy」は2つのコ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なったこと、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リスク評価を行なったこと、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予防対策の検討を行なっていることである。

「札幌市内1産院コホート」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（図1）。BSID-IIを6カ月時と18カ月時に実施、Fagan testを7カ月時に、日本版DDSTを18カ月時に行ない、42カ月時には日本版K-ABCと母親のWAIS-Rを、43カ月時にはCBCL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IgE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 (perfluorooctanesulfonate: ピーフオス)・PFOA (perfluorooctanoate: ピーフオア)、水銀の測定を行ない、農薬、ビスフェノールA、OH-PCBなどの測定も進み、アウトカムとの関係を報告している（表1）。

「北海道大規模コホート」は、全道の30の産科施設に協力をいただき（図2）、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ない、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

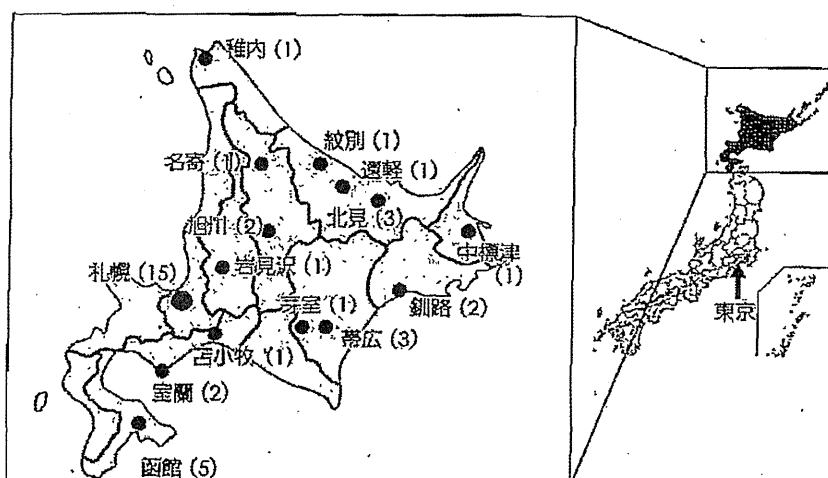


図2 環境と子どもの健康に関する北海道研究 (先天異常・発達・アレルギー)
人口は560万人、疫学研究を実施しやすい規模、3医科大学の協力が可能であった。

表1 環境と子どもの健康に関する北海道スタディの測定項目

| 測定 | 備考 |
|--------------|---------------|
| 環境評価 | |
| PCDDs, PCDFs | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| PCBs | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| OH-PCBs | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| PFOS, PFOA | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| BPA, NP | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| DEHP | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| Pesticide | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| Heavy metals | 母体血, 臍帯血, 母乳 |
| MeHg | 母体血, 臍帯血, 母毛髪 |
| Cofinine | 母体血, 臍帯血, 母毛髪 |
| その他の生化学検査 | |
| TSH, FT4 | 母体血, 乳児血中 |
| Folic acid | 母体血, 臍帯血 |
| IgE, IgA | 臍帯血 |

BPA: ビスフェノールA, NP: ノニルフェノール,
DEHP: フタル酸ビス(2-エチルヘキシル),
Pesticide: 殺虫剤, Heavy metals: ヘビーメタル,
MeHg: メチル水銀, Cofinine: コチニン,
TSH: 甲状腺刺激ホルモン, FT4: 遊離サイロキシン,
Folic acid: 葉酸, IgA: 免疫グロブリンA

2010年6月現在, 妊婦約19,100人が参加し, 現在も登録を継続している。これまで尿道下裂, 停留精巣の症例対照研究で環境要因とともに, エストロゲン代謝関連など遺伝的素因関与の可能性を報告してきたが, 今後は先天異常やアレルギー,

小児発達障害などについて大規模コホートの利点を活用した新知見の集積が期待される(図3)⁷⁾。

2) これまで得られた成果

(1) 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, 主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分析を用いて, 世界で初めて母体血中のPCDDs, PCDFsの同族異性体分析およびdioxin-like PCBs濃度を測定し, またWHOが設定したTEFを用いてダイオキシン類(29種類)のTEQ(毒性等価量)の算出を行ない, 交絡要因を調整した結果, 総PCDFs濃度, 総PCDFs/TEQ濃度と出生体重との間に有意な負の関連を認めた。男児では総PCDDs濃度, 総TEQ値が高いほどリスクを上げ出生時体重が有意に低かった。女児ではそのような傾向は認められなかった(表2)⁸⁾。

② 有機フッ素系難燃剤PFOS, PFOAと出生時体格

1950年頃から難燃剤として世界で使用されてきたPFOS, PFOAの濃度と出生体重との関連を

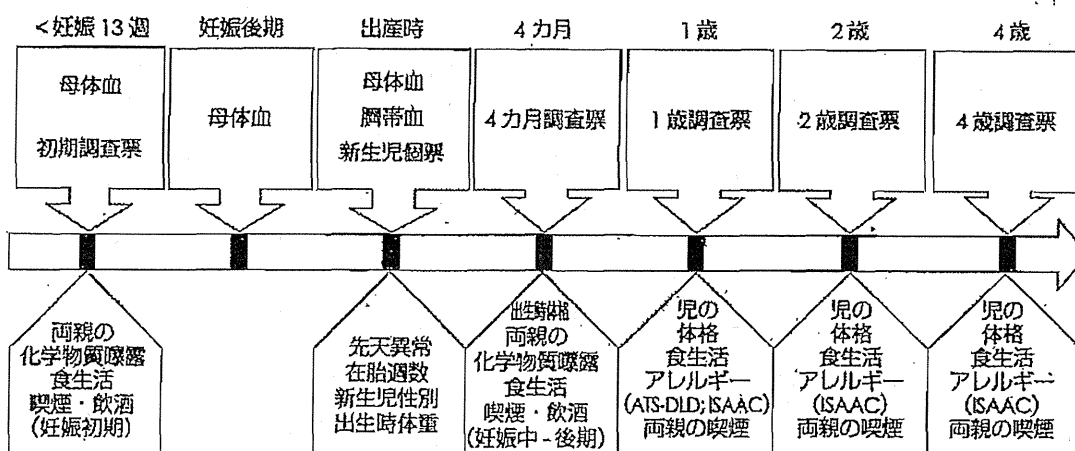


図3 環境と子どもの健康に関する北海道研究（北海道大規模コホート）のアウトカム測定

表2 PCDDs/PCDFs および DL-PCBs と出生時体重の関係（多重回帰分析）

| log 10 scale | 全体 ^{※1)} | | | 男児 ^{※2)} | | | 女児 ^{※2)} | | |
|--|--------------------|----------------|---------|--------------------|----------------|--------|--------------------|----------------|-------|
| | ベータ ^{※3)} | (95%CI) | p値 | ベータ ^{※3)} | (95%CI) | p値 | ベータ ^{※3)} | (95%CI) | p値 |
| Total level (pg/g lipid) | | | | | | | | | |
| 総 PCDDs 濃度 | -92.5 | (-282.2~97.1) | 0.338 | -125.7 | (-402.3~150.8) | 0.371 | -19.3 | (-294.0~255.5) | 0.890 |
| 総 PCDFs 濃度 | -272.7 | (-505.8~-39.5) | 0.022* | -237.6 | (-595.2~119.9) | 0.191 | -304.9 | (-620.6~10.7) | 0.058 |
| 総 PCDDs/PCDFs 濃度 | -101.7 | (-294.6~91.2) | 0.301 | -136.6 | (-418.3~145.1) | 0.34 | -28.7 | (-307.5~250.1) | 0.839 |
| 総 non-ortho PCBs 濃度 | -113.5 | (-281.9~54.9) | 0.186 | -90.7 | (-350.4~169.0) | 0.491 | -122.4 | (-347.9~103.2) | 0.286 |
| 総 mono-ortho PCBs 濃度 | -125.3 | (-277.4~26.8) | 0.106 | -138.6 | (-372.7~95.4) | 0.244 | -104.3 | (-308.7~100.1) | 0.315 |
| 総 DL-PCBs 濃度 | -125.9 | (-278.2~26.4) | 0.105 | -138.7 | (-373.1~95.7) | 0.245 | -105.3 | (-309.9~99.3) | 0.311 |
| 総 PCDDs/PCDFs and DL-PCBs 濃度 | -131.5 | (-288.7~25.6) | 0.101 | -148.5 | (-391.1~94.1) | 0.229 | -106.8 | (-317.6~103.9) | 0.319 |
| WHO-2006 ^{※4)} (TEQ pg/g lipid) | | | | | | | | | |
| 総 PCDDs/TEQ 濃度 | -231.5 | (-417.4~-45.6) | 0.015* | -331.4 | (-607.4~-55.5) | 0.019* | -126.3 | (-384.5~131.9) | 0.336 |
| 総 PCDFs/TEQ 濃度 | -258.8 | (-445.7~-71.8) | 0.007** | -269.8 | (-561.5~21.9) | 0.07 | -241.7 | (-491.7~8.4) | 0.058 |
| 総 PCDDs/PCDFs/TEQ 濃度 | -256.4 | (-448.6~-64.2) | 0.009** | -338.7 | (-628.2~-49.1) | 0.022* | -173.9 | (-437.6~89.8) | 0.195 |
| 総 non-ortho PCBs/TEQ 濃度 | -116.1 | (-245.9~13.7) | 0.079 | -107.3 | (-306.1~91.5) | 0.288 | -114.8 | (-289.4~59.8) | 0.196 |
| 総 mono-ortho PCBs/TEQ 濃度 | -125.3 | (-277.4~26.8) | 0.106 | -138.6 | (-372.7~95.4) | 0.244 | -104.3 | (-308.7~100.1) | 0.315 |
| 総 DL-PCBs/TEQ 濃度 | -119.9 | (-252.3~12.6) | 0.076 | -112.1 | (-315.1~91.0) | 0.278 | -117.5 | (-295.6~60.5) | 0.195 |
| 総 TEQ 値 | -220.5 | (-399.2~-41.9) | 0.016* | -289.5 | (-561.7~-17.3) | 0.037* | -144.2 | (-386.7~98.4) | 0.243 |

※ 1) 多重線形回帰モデルにて算出。妊娠期間、母親の年齢、妊娠前の母親の身長、母親の体重、妊娠中の喫煙状態、近海の魚の摂取量、採血期間、子どもの性別で調整。

※ 2) 多重線形回帰モデルにて算出。妊娠期間、母親の年齢、妊娠前の母親の身長、母親の体重、妊娠中の喫煙状態、近海の魚の摂取量、採血期間で調整。

※ 3) β係数は出生時体重の減少を示す。PCDDs/PCDFs と DL-PCBs のレベルが 10 倍増加したときの値。

※ 4) TEQ (毒性等価) の算定は WHO2006 (Van den Berg 2006) による。

*: p < 0.05, **: p < 0.01

調べたところ、母体血清 PFOS 濃度は出生体重との間に負の関連を認めた (log10-unit: $\beta = -148.8g$, 95% CI: -297.0 to -0.5). しかし、PFOA の影響はみられなかった⁹⁾.

③ダイオキシン・PCB類の児の神経発達に与える負の影響

児の神経発達に与える負の影響が示された。PCDF と PCDD の異性体濃度が高くなると生後6カ月時の BSID-II の得点が低くなる負の関連が、特に運動発達に顕著にみられた。総 TEQ 値も BSID-II の得点と有意な負の関連が運動発達でみられ低い得点と有意に関連した¹⁰⁾.

④免疫・アレルギーへの影響

母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血 IgE レベルが低下した¹¹⁾。18 カ月までのアレルギー症状および感染症との関連を検討したところ、アレルギーとの有意な関係は認められなかったが、ダイオキシンレベルは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、女児では有意な関連が認められなかった¹²⁾。

(2) 遺伝的感受性素因によるハイリスク群の存在

母親の CYP1A1 遺伝子、AhR 遺伝子、および GSTM1 についてみると、AhR 遺伝子と CYP1A1 遺伝子の特定の組み合わせで体重への影響がマイナス 315g ともっとも低かった。CYP1A1 遺伝子 TC/CC 型では TT 型よりも酵素活性が上昇しているため、中間代謝物であるジオールエポキシドなどの発がん性物質の生成が促進され影響に個体差がみられたと考えられる¹³⁾。

発がん物質ニトロソアミン類代謝活性化に関与する NQO1 遺伝子の多型の検討も行なった。喫煙母親の NQO1 遺伝子多型が CT/TT 型では体重が 77g 低いものに対して、CC 型では体重低下が -199g であった。NQO1 遺伝子の多型は身長と頭囲にも影響がみられ、より大きな低下を示した¹⁴⁾。妊娠初期に禁煙した場合は非喫煙の母親と変わらなかった。

3. 北海道コホートの今後の予定

以上、まとめると、北海道コホートでは主として環境化学物質の次世代影響を検討し世界ではじめて同属異性体レベルで PCB・ダイオキシン類の胎児期曝露影響が詳細に検討され、生下時体重に負の影響が示された。ダイオキシン類では生後発達への影響や感染症罹患リスクを上げる可能性も示唆された。総 PCDDs 濃度、総 PCDFs/TEQ 濃度と出生体重との関連には性差が認められ、男児の方が感受性は高かった。性差の原因については、Ah 受容体とエストロゲン受容体の両者の作用で引き起こされる可能性が示唆されている。しかし、詳細なメカニズムは不明であるので、今後、種々の角度から検討を進める予定である。

PFOS・PFOA については、すでに POPs 条約 (ストックホルム条約) に入れられたが、わが国ではまだ規制が弱い。北海道 (小規模) コホートでは出生体重への影響が認められたが、18 カ月時までの感染症やアレルギー疾患に対しては影響がなかった。今後、大規模コホートでさらに検討を進める予定で準備をしている。今後、先天異常や生後発達への影響についても解析する必要がある。農薬やビスフェノール A については現在測定を進めている。

北海道コホートでは喫煙に関して能動喫煙と受動喫煙をコチニン量で評価しているので、今後、それらと児の発達などの関係について解析を進める予定である。また、葉酸値を全員について測定しているため、葉酸サプリメントの摂取や葉酸値そのものと児の胎内成長や先天異常なども解析を進めている。

今後の課題として、①アレルギーや ADHD などがより明確になる学童期以降までの追跡、②複合曝露による影響の評価、③生後曝露の測定と評価、理由は出生コホートでは母親の胎内での胎児期曝露の出生時点、および生後の影響について主に観察解明が行なわれるが、同時に生後の発育過程では、どの子どもも栄養摂取状態が異なり、また家庭や学校の間などでの種々の曝露がある。胎

児期曝露のみならず、成長に合わせて各時期に確実に環境要因の評価とアウトカムを追跡していくことが重要である。④エピジェネティック作用の検討があげられる。

さらに特に、⑤「社会的要因」の重要性を指摘し、地域における子どもたちの健康と安全の問題に、これまで以上に積極的な関与と情報発信が不可欠であると考えている。特に、胎児期に参加した子どもが学童期を迎えた今、化学物質などの生活環境要因と遺伝的要因に加えて今後は社会的要因の役割が高くなってきていることが推察される。子どもの成育環境として家庭や地域の社会経済的な環境は、環境化学物質と並ぶかそれ以上に子どもの健康を左右する重要な要因であることは明らかで、北海道コホートから、今年度の日本衛生学会に演題を出しているが、中島¹⁵⁾は6カ月と18カ月と比較して、母体血PCB・ダイオキシン類濃度と6カ月のBSID-IIのMDI, PDIには有意な負の関連（濃度が高くなるとBSID-IIの得点が低くなる）がみられ、PDIでより多くその関連がみられた。しかし、18カ月ではMDIと1つの異性体、PDIでは2つの異性体と1つのTEQ値にしか有意な負の関連はみられず、6カ月に比べ減少した。海外でも乳幼児期における内分泌かく乱物質の神経発達への悪影響は、学齢期には母乳保育や適切な家庭環境による知的な刺激により改善する傾向にあると示唆している。北海道コホートの最新の結果でも、日本の子どもで同様の結果である可能性を示している。

すでに北海道コホートでは種々の家庭環境要因も測定しているので、発達過程に及ぼす社会環境要因の影響を含めて検討を行なうことになる。北海道コホートはすでにベイリーのスケールなど発達スコアを観察してきたが、今後はさらに社会環境要因と遺伝的な交互作用も発表していく予定である。2006年にはOECD統計によれば、わが国が先進国の中ではアメリカについて第2位の貧困層が多く、13人に1人が貧困といわれるからである。北海道スタディでは今後、それら社会的環境要因を含めた調査や解析によって健康障害や疾

病のリスク要因を明らかにしていくことが重要と考えているからである。

文 献

- 1) 長尾 力訳：奪われし未来。翔泳社, 1997. (Colborn T et al: Our Stolen Future. Dutton, 1996.)
- 2) Barker DJ et al: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1 (8489): 1077-1081, 1986.
- 3) Gluckman PD et al: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305 (5691): 1733-1736, 2004.
- 4) Kishi R et al: Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol*, doi: 10. 1093/ije/dyq071, 2010.
- 5) 岸 玲子：低濃度PCB・ダイオキシン類およびPFOSの次世代影響—「環境と子どもの健康に関する北海道研究」最近の成果から—。科学, 79(9): 1009-1012, 2009.
- 6) 岸 玲子：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—。日本医師会雑誌, 138(10): 56-59, 2010.
- 7) Kishi R et al: Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 102(2): 191-203, 2008.
- 8) Konishi K et al: Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res*, 109(7): 906-913, 2009.
- 9) Washino N et al: Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect*, 117(4): 660-667, 2009.
- 10) Nakajima S et al: Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect*, 114(5): 773-778, 2006.
- 11) Washino N et al: The Effect of Prenatal Exposure to Dioxins on Cord Serum IgE. *Organohalogen Compounds*, 69: 2106-2108, 2007.
- 12) Kishi R et al: Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to IgE level of Newborn and Allergic and Infectious Diseases of Infants—Hokkaido Study on Environment and Children's Health. 3rd WHO Int. Conference on CEH, Busan, Korea,

- 2009.
- 13) Sasaki S et al: Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod*, 12(2): 77-83, 2006.
- 14) Sasaki S et al: Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the N-Nitrosamine-metabolizing enzyme genes NQO1 and CYP2E1. *Am J Epidemiol*, 167(6): 719-726, 2008.
- 15) 中島そのみほか: 母体血中ダイオキシン類と6ヶ月・18ヶ月児の精神・運動発達への影響—環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(3)—. 日本衛生学会抄録, 2011.
- FT II : The Fagan Test of Infant Intelligence
 EES : The Evaluation of Environmental Stimulation
 DDST : The Denver Development Screening Test
 K-ABC : The Kaufman Assessment Battery for Children
 CBCL : The Child Behaviour Checklist
 WAIS-R : The Wechsler Adult Environmental Stimulation
 WISC-III : The Wechsler Intelligence Scale for Children (third edition)
 KWCST : Wisconsin Card Sorting Test (Keio Version)
 ATS-DLD : American Thoracic Society-Division of Lung Disease
 ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

注

BSID-II : The Bayley Scales of Infant Development (second edition)

スタートする「環境省エコチル調査」とその先駆け的研究モデルとなった「北海道スタディ」について：これまでの成果と今後の課題

岸 玲 子

近年、環境要因（化学物質など）による子どもの成長や発達に及ぼす影響、特に妊娠中の母体内での胎児への影響に対して世界的に感心が高まっている。背景として、1996年発行のColbornらによる「Our Stolen Future (奪われし未来)」で、環境化学物質の影響は、胎児期がもっとも高いとされたこと⁽¹⁾、翌年1997年のG8 環境大臣会合において、子どもの健康と環境をテーマとする「マイアミ宣言」が採択されたこと、そして2009年のイタリアでのG8環境大臣会合でも、この問題の重要性が再認識され、各国が協力して取り組むことが合意されたことがある。日本では、2007年の小児環境保健疫学調査に関する討論会の立ち上げに始まり、2008～9年にワーキンググループの立ち上げとパイロット調査が開始され、10万人を対象とした本格調査が開始されることになった。

ここでは、今年1月にスタートする、環境省による大規模調査「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の概要と目的、2001年から約10年間、国内最大規模であり北海道全域で行なわれ、先駆け的研究モデルとなった「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）」についてのこれまでの成果と、今後の研究における課題や、社会的要因の必要性について紹介する。

1. エコチル調査の概要

いよいよ2011年から、全国で10万人の母親とその出生児と父親を対象に、環境省による「子どもの健康と環境に関する全国調査（以下エコチル調査）」がスタートする。子どもたちを取り巻く環境要因が、成長や発達にどのように影響を与えているのかを解明するための大規模調査である。妊娠初期の母親を3年間リクルートし、子どもが母親のお腹にいる時から13歳の誕生日を迎えるまで、定期的に健康状態を追跡調査する。実施体制は、国立環境研究所に設置されたコアセンターが研究全体を取

きし・れいこ氏

北海道大学環境健康科学研究教育センター長

りまとめ、国立生育医療研究センターが、メディカルサポートセンターとしてコアセンターを支援する体制をとる。そして、公募で選ばれた全国15ヶ所のユニットセンターで実際に調査が行なわれる。（図1）

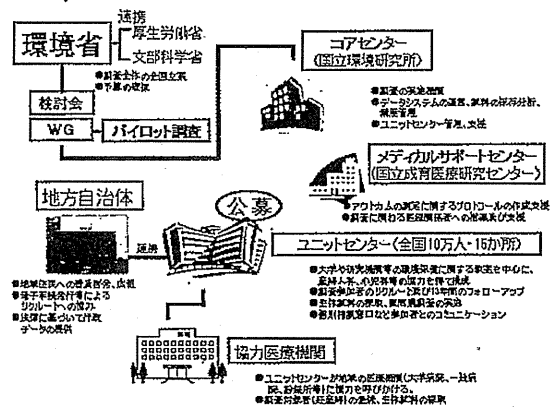


図1：エコチル調査の実施体制

対象者は、調査地区に居住する妊娠初期の母親とし、各ユニットセンターが3,000～9,000人をリクルートする。3年間に10万人というのは、日本における出生時の約3%に相当し、今回の研究目的に対して、統計学的に十分なサンプルサイズとして推計された人数である。また、実際のリクルートは、行政組織（保健センター等）や病院で行なわれる。（図2）

■ 地域を代表する参加者の集め方

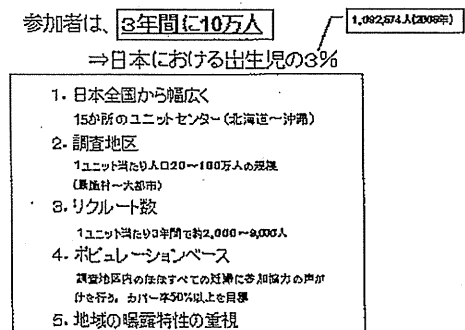


図2：参加者の集め方（エコチル調査）

北海道地区では、北海道大学環境健康科学研究教育センターに北海道ユニットセンターを設置し、さらに、札幌、旭川、北見の3地区にサブユニットを設置する。札幌地区では北海道大学と札幌医科大学が共同研究機関となり5,700人を、旭川地区では旭川医科大学で2,100人、北見地区では日本赤十字北海道看護大学で1,590人をリクルートする予定となっている。(図3)

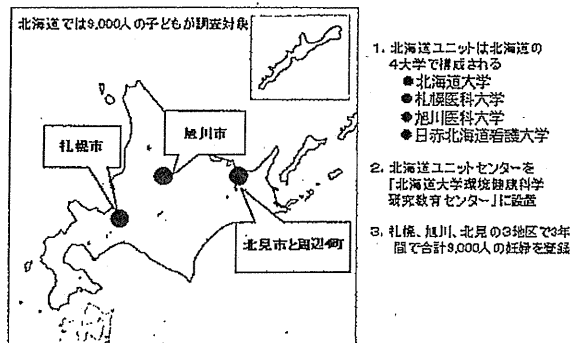


図3：北海道ユニットの構成と特徴

調査時期は大きく4期に分けられ、「妊娠検診時」、「出産時」、「1ヵ月時」そして「6ヶ月以降13歳になるまで」となる。また、実際に協力してもらうことは、調査票の記入や血液、臍帯血、尿、母乳、毛髪などの採取などであり、これらのサンプルは長期保存され、分析測定に使用される。今回の調査では、環境要因の中でも特に化学物質曝露による影響の解明を第一目的とした。その化学物質の曝露測定としては、血液中のダイオキシン類や重金属の測定、尿中の農薬の代謝物であるフタル酸エステル代謝物の測定、さらには、質問票を用いた定期的な子どもの健康状態チェックなどが行なわれる。(図4)

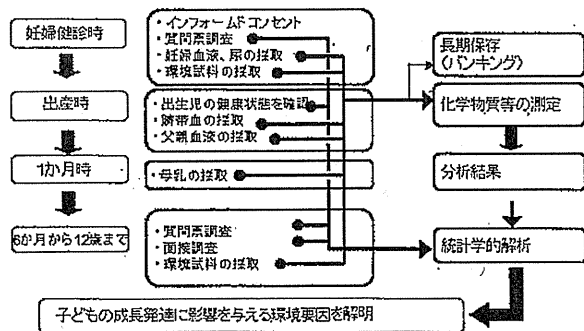


図4：エコチル調査研究の内容

なお、「エコチル調査」という名称は、「エコロジー」と「チルドレン」の合成語として、若い母親にも親しみやすく、呼びやすい愛称として命名された。²⁾

2. エコチル調査の目的

エコチル調査の目的は、胎児期から小児期にわたる子どもの成長や発達に影響を与える環境要因を明らかにすることである。遺伝要因や社会要因(職業、経済状態、教育、居住環境など)、生活習慣要因(食事、運動、睡眠など)なども調査されるが、これはあくまでも交絡因子としての調査となる。期待される成果としては、大きく分けて直接的成果と間接的成果の2つがある。

直接的成果としては、子どもの健康に与える環境要因を明らかにすること、特に毎日の生活環境の化学物質が子どもの健康にどのように影響を与えているかの明確化がある。さらに、比較的可能なケースの曝露や疾患との関連性を明らかにすることが期待される。そして、有害な環境の排除、化学物質に対する高感受性や、疾患、障害に関する遺伝子の解明、子どもの疾患の軽減と予防対策を進めることなどがあげられる。最終的には、化学物質の適切なリスク管理体制の構築につなげることを目的とする。

間接的成果としては、次のことが挙げられる。この大規模な国家プロジェクトによって得られる大量の生体試料とそこから生み出される膨大なデータである。提供された生体試料は長期保存され、必要に応じて分析に使用される。将来、過去にさかのぼって分析する場合にも対応でき、また外部にも開かれた生体試料バンクにすることで、遅滞なく研究を進めることが可能となる。また、これまでの統計解析では、適切な解析が困難な場合を生む可能性があるため、「研究方法の開発」が必要となる。これらのデータを利用しながら、これまでとは違った新しい統計解析方法の開発が進められることも期待される。同時にこのプロジェクトは、公衆衛生学、産婦人科、小児科などの医学系分野以外にも、分子生物学、統計学、教育学、社会学などの様々な分野の研究者が、分野の壁を超えて一緒に取り組む必要性がある。次に、「人材の育成」がある。まずは、協力者の母親たちを直接担当する、リサーチ・コーディネーター(RC)の育成が必要となる。RCは、病院現場で調査がスムーズに行なわれるようにサポートするために、調査自体や、倫理的側面を十分に理解し、コミュニケーション能力を身につける必要がある。また、領域を超えたマネジメントや研究のできる若手研究者の育成も不可欠となる。さらには、国民にプロジェクトやその成果をわかりやすく伝え、この長期間の調査が支持を得て遂行されるためにも、サイエンス・コミュニケーターの育成が必要となる。最後は、「社会への貢献」である。直接的効果で期待される成果を元に、安全な環境で安心して子育てをするための法整備なども期待される。また、近年海外でも同様な研究が進み始めている。それらの研究と連携し、国際的な

貢献をすることも、このプロジェクトの大事な責務である。(図5)

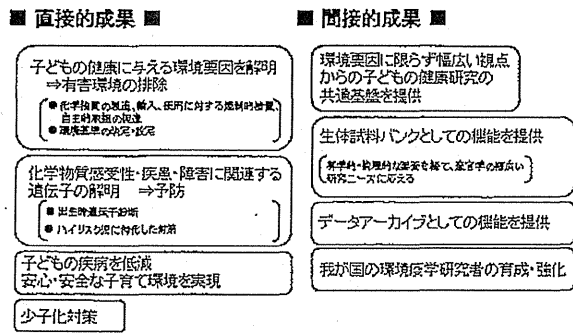


図5：エコチル調査による期待される成果

3. 北海道スタディ「The Hokkaido Study of Environment and Children's Health」の概要

筆者らは、子どもの健康に対する環境要因の影響を調査する必要性の高まりと、これまで日本では胎児期の化学物質等の暴露にスポットを当てて出生前から追跡をした研究が、ほとんどなかったことから、2001年に「環境と子どもの健康に関する北海道研究（以下北海道スタディ）」を立ち上げ、約10年間調査を行ってきた。そして、この調査の実績は、今回始まる「エコチル調査」の先駆的なモデル研究として評価されている。

北海道スタディは、2つの出生コホート調査で成り立っている。北海道大学医学部、札幌医科大学、旭川医科大学の道内3医科大学の協力のもと、北海道内40ヶ所の産科病院が対象となる2万人規模の「北海道大規模コホート」と、札幌市内1産科病院で514人を対象とした「1病院ベース詳細コホート」である。(図6)

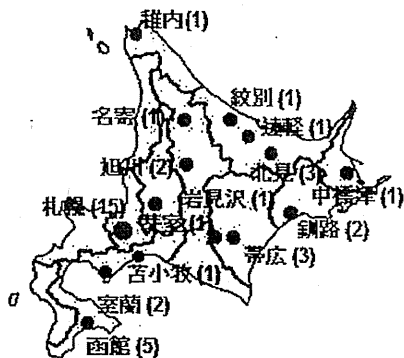


図6：北海道大規模コホート研究の参加協力病院の分布

この2つのコホートの特徴は、①一般的な日常生活の行なわれている環境での環境要因の影響解明に焦点を当てたこと、②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、正

確な測定分析を行なえること、③先天異常、体格、神経行動発達、甲状腺機能、免疫機能など様々なアウトカムに対して正確な曝露測定に基づくリスク評価が可能であること、④ハイリスク群の発見とその予防対策の検討が行なえること、などである。

具体的には、「北海道大規模コホート」では、対象となる産科施設の協力のもと、器官形成期の妊娠13週未満に母体血の採取と初期調査を行ない、妊娠後期には母体血の採取、出産時には母体血と臍帯血の採取と新生児個票、生後は、環境要因との関係の追跡調査として自記式質問票の回収をしている。20,000人を目標に行なわれているこの調査は、2010年11月末現在約18,000人が参加しており、現在も登録を継続している。また、「1病院ベース詳細コホート」は、妊娠23～35週の母親に対して母体血の採取と食生活や喫煙、飲酒、カフェインの摂取などで両親の化学物質曝露の初期調査を行なう。出産時には、臍帯血と母親の毛髪採取と病院カルテからの転記、生後1ヶ月には母乳の採取を行い、6ヶ月以降は子どもの神経発達への影響を図るための、一定の時期の詳細な対面調査を行なっている。また、就学時以降は、子どもの行動発達調査、他にも出生後の感染症やアレルギーなどの免疫系の影響も調査している。(3)(4) (図7、図8)

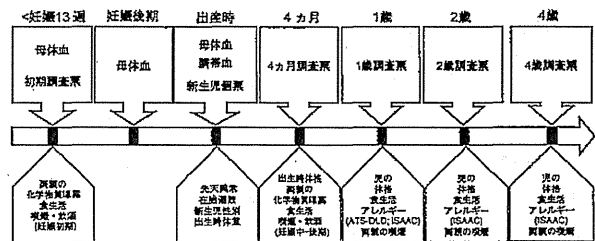


図7：北海道大規模コホートのアウトカム測定

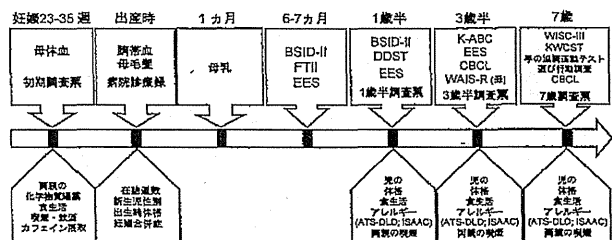


図8：札幌市内一病院詳細コホートのアウトカム測定

4. 北海道スタディでこれまで得られた成果

(1) 先天異常の有病率

北海道大規模コホート研究の中で、2008年5月までに出生かつ新生児個票が提出された新生児に対して、環境要因が原因かどうかを検討するうえで重要項目と思われる多種類の「マーカー奇形」として55種類を出生時に観

察した。先天異常の出産頻度は、日本で唯一の全国規模検査である「日本産婦人科医会先天異常モニタリング (JAOG)」と比較したところ、ほぼ一致した。しかし、形態異常ごとに見てみると、水頭症や複雑心奇形など重篤な症例は、JAOG よりやや低い傾向がみられた。これは、JAOG の協力病院が集中的治療が必要な患者が集まりやすい大規模病院であるのに対し、本調査の場合は、多彩な規模の病院が参加しているため、一般的な傾向を反映したものと思われる。

(2) 母親の葉酸値と出生時体重の関連

単胎児を対象に、妊娠初期時の母体血清葉酸値を測定し、出生時体重との関連を調べた。葉酸含有のサプリメントを妊娠中に服用した母親の葉酸値は、服用していない母親に比べて、出生時体重は有意に高かった。また、サプリメント服用者の場合、出生時体重に葉酸値の及ぼす影響は認められなかったが、サプリメント非服用者の場合は、有意差が認められた。これは、サプリメント非服用者については、葉酸値が低ければ出生時低体重との関連が認められるが、服用者の場合は、生活習慣や葉酸代謝関連の遺伝子多型などの他の要因が影響する可能性があると考えられる。また、喫煙に関しては、母親自身の喫煙および受動喫煙でも負の影響があることが解明されている。

(3) PCB ダイオキシン類の影響

PCB ダイオキシン類は、疎水性、親油性で分解しにくく安定で、環境中に広範囲で分布している。人間の体内への蓄積は、主に経口摂取による。体内での半減期は約7.5年と言われており、子どもには母乳や臍帯を通して移行する。測定した特定の同属異性体が関与して、男児のみに出生時体重の低下が有意に見られた。免疫やアレルギーへの影響に関しては、母体血中のダイオキシン類濃度が高いほど、臍帯血中の IgE レベルは有意に低下した。また、6ヶ月児の神経発達や運動発達では負の影響が見られ、18ヶ月児の感染症 (中耳炎など) との関連を見ても、リスクは上昇した。いずれも、男児のみに見られる傾向である。⁽⁶⁾⁽⁷⁾

(4) 有機フッ素難燃剤 (PFOS, PFOA) の影響

1950年ごろから難燃性、撥水性、撥油性などの特性を利用して、各種材用や薬品の添加剤として使用されてきた有機フッ素剤である PFOS や PFOA は、環境への残留や体内の蓄積が明らかになり、2000年以降国際的な規制が始まっている。今回母体血清におけるこれらの濃度を測定したところ、PFOS 濃度は、女児のみに出生時体重の低下が有意に見られ、PFOA の影響は見られていない。⁽⁸⁾

(5) 遺伝的感受性素因によるハイリスク群の存在

薬物代謝関連の CYP1A1 遺伝子や AhR 遺伝子の多

型を母体血で調べてみると、特定の組み合わせで出生時体重低下への影響が見られた。また発がん物質ニトロソアミン類の代謝活性関連の NQO1 遺伝子の多型も検討した。喫煙経験のある母親は、遺伝子多型によっては、体重低下値がかなり違うことが判明し、さらに出生児の身長や頭囲にも影響がみられた。⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

(図9)

| 暴露評価 | |
|----------------------|--|
| ●母体血中のPCB・ダイオキシン類の濃度 | 異性体まで測定(PCDDs7種類、PCDFs10種類、ノアルルCo-PCBs4種類、モノアルルCo-PCBs4種類、シアルルCo-PCBs2種類)、TOTAL値およびTEQ値 68種類のPCB(諸外国の濃度比較を行うため) |
| ●環境暴露要因 | ・PFOS/PFOA ・水銀、農薬 ・ビスフェノールA・ノルフェノール ・フタル酸エステル類 |
| ●ライフスタイル要因 | ・コチニン ・葉酸 ・カフェイン |

図9：暴露評価一覧

5. 北海道スタディの今後の課題

世界で初めて同属異性体レベルでPCBダイオキシン類の曝露影響を詳細に検討されたことで、体重に負の影響が示された。同時に生後の発達への影響や感染症罹患のリスクを上げる可能性も示唆され、出生時体重に関しては、男児のほうが感受性が高いことが示された。性差の原因については、詳細なメカニズムはまだ解明されておらず、今後検討を進める予定である。また、これまで能動喫煙と受動喫煙をコチニン量の分析評価をしているので、子どもの学童期までの成長と発達との関係についての解析を進める予定である。母親の葉酸値と子どもの胎内成長や先天異常の解析や葉酸含有サプリメント摂取による影響などの解析も進行中である。さらに、アレルギーやADHDなどがより明らかになってくる学童期以降までの追跡、総合曝露による影響の評価、生後曝露の測定とその評価、エピジェネティック作用の検討などがあげられる。

6. 社会的要因研究の重要性

環境化学物質の胎児期 (特に器官形成期) の影響に関して、世界的に関心が高まってきているなか、国内外で数多くのコホート研究が実施されている。これらの研究を、継続的に確実に追跡していくことは重要である。国内でも、胎児期より参加している子どもたちが学童期を迎え始め、これからは社会要因についての研究が不可欠となってくる。日本社会では、不況が長く続く中、2006

年には先進国の中でも米国に次いで第2位と貧困層が多く(OECD統計による)、子供も貧困層が増えているといわれているため、成長や発育に対する社会的要因の役割は非常に高くなってきている。北海道スタディでは、それらの要因を含めた調査や解析を行い、健康や疾病のリスク要因を明らかにしていくことになる。また、このエコチル調査においても、同様なアプローチが必要となるであろう。子どもたちの健康や安全問題は、さまざまな社会問題が明らかになるにつれて、これまで以上に積極的な関与と社会への情報発信が不可欠となってくる。

【謝辞】

本稿作成にあたり研究および調査に参加されている皆様に感謝いたします。

今後、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」をスタートするにあたり、協力いただきます市町村関係者にお礼申し上げます。

また、「環境と子どもの健康に関する北海道研究」に参加されているすべての病医院の医師・職員の方々に感謝いたします。2010年度までの協力機関は、札幌東豊病院、青葉産婦人科クリニック、秋山記念病院、旭川医科大学病院、旭川赤十字病院、岩見沢こども・産婦人科クリニック、遠軽厚生病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、王子総合病院、帯広協会病院、帯広厚生病院、北見赤十字病院、北見レディースクリニック、勤医協札幌病院、釧路赤十字病院、釧路労災病院、慶愛病院、KKR札幌医療センター、公立芽室病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、札幌医科大学附属病院、札幌厚生病院、札幌徳洲会病院、市立札幌病院、市立土別総合病院、市立函館病院、市立稚内病院、白石産科婦人科病院、新日鐵室蘭総合病院、手稲溪仁会病院、天使病院、道立紋別病院、町立中標津病院、中村病院、名寄市立総合病院、日鋼記念病院、函館五稜郭病院、函館中央病院、はしもとクリニック、朋佑会札幌産科婦人科、北海道社会保険病院、北海道大学病院です。

【参考文献】

- (1) Ther Colborn, Dianne Dumanoski, and John Preterson Myers: Our Stolen Future, Dutton, 1996.
- (2) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査ホームページ」<http://www.env.go.jp/chem/ceh/>
- (3) 岸玲子、佐々木成子：環境化学物質の次世代影響に関するわが国における研究事例—北海道スタディの概要とこれまでの成果—。医学のあゆみ、235(11)。1117-1121。2010.
- (4) 湯浅資之、岸玲子：前向き出生コーホート研究の

現状と課題—「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に—。日本衛生学雑誌。64。774-781。2009.

- (5) Konishi K, Sasaki Y, Kato S, et al: Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. Environ Res .109 (7). 906-913.2009
- (6) Washino N, Saijo Y, Konishi K, et al: The Effects of prenatal Exposure to Dioxins on Cord Serum IgE. Organohalogen Compounds. 69. 2106-2108. 2007
- (7) Kishi R, Washino N, Miyashita C et al.: Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to IgE level of Newborn and Allergic and infectious Diseases of Infants—Hokkaido Study on Environment and Children's Health. 3rd WHO Int. Conference on CEH. Busan, Korea., 2009
- (8) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, et al: Correlations Between Prenatal Exposure to Perfluorinated chemicals and Reduced Fetal Growth. Environ. Health Perspect 117. 660-667. 2009
- (9) Sasaki S, Kondo T, Sata F, et al: Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. Mol Hum Reprod. 12 (2). 77-83. 2006
- (10) Sasaki S, Sata F, Katoh S, et al: Adverse Birth Outcomes Associated with Maternal Smoking and Polymorphisms in the N-Nitrosamine-Metabolizing Enzyme Genes NQO1 and CYP2E1. Am J of Epidemiol. 167. 719-726. 2008

