

ビスフェノール A の胎児期曝露による免疫機能への影響 臍帯血 IgE および乳幼児期のアレルギー症状，感染症との関連

研究分担者 佐々木 成子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野助教
研究分担者 松村 徹 いであ株式会社環境創造研究所副所長
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

研究要旨

ビスフェノール A (BPA) はポリカーボネートプラスチック製品やエポキシ樹脂製品に使用される化学物質で，ヒトへの曝露は主に経口的であるが，経皮的あるいは吸入によっても起こる。ヒト胎児期の BPA 曝露による免疫機能への影響はまだ一致した結果が得られていないことから，臍帯血中 BPA 濃度を測定して，臍帯血 IgE および乳幼児期のアレルギー症状，感染症との関連を検討した。臍帯血中 IgE 濃度との関連は認められなかったが，男児では，臍帯血中 BPA 濃度が約 2.7 倍になると，生後 18 ヶ月までの中耳炎のオッズ比が 6.53 (95% CI: 1.35, 31.57) と有意に上昇した。

研究協力者

山本 潤
(いであ株式会社環境創造研究所)

A．研究目的

ビスフェノール A (BPA) はポリカーボネートプラスチック製品やエポキシ樹脂製品に使用される化学物質である。ヒトへの曝露は主に経口的であるが，経皮的あるいは吸入によっても起こる。BPA は内分泌かく乱化学物質としてエストロゲン類似作用やアンドロゲン阻害作用により正常な細胞機能をかく乱することが示唆されている。

動物実験ではマウス仔で喘息発症と関連があり，また胎仔期の BPA 曝露によりアレルギー感作，気道過反応，気管支好酸球増加性炎症が増強したと報告された。妊婦の母体尿中 BPA 濃度を胎児期曝露の指標としたヒト疫学研究では，BPA 濃度が増加すると生後 6 ヶ月児の喘鳴リスクが上昇したという報告がある一方で，胎児期 BPA 曝露は 5 歳児の喘鳴リスクと負の関連を示し，生後の BPA 曝露で幼児期の喘鳴リスクが上昇したとされるなど，まだ一致した結果は得ら

れていない。

本研究では，微量試料中 BPA 高精度測定法を用いて臍帯血中の BPA 濃度を測定し，胎児期 BPA 曝露による乳幼児期の免疫機能への影響を検討する。

B．研究方法

札幌市内一産院コーホートに登録した母児 514 名について，自記式質問票で母親と配偶者の妊娠中の喫煙・飲酒状況，食生活や教育歴，世帯収入などを調査し，医療診療録から産科既往歴や分娩時所見などに関する情報を入手した。児の 18 ヶ月時には，母親による自記式質問票で児の健康調査を実施し，18 ヶ月時の体格，アレルギー症状および感染症の既往歴・現病歴，母乳栄養，集団保育歴，児の受動喫煙状況などについて 390 名から回答を得た。

臍帯血中の BPA 濃度は，同位体希釈 LC-MS/MS 法 (検出下限値 0.048 ng/mL) で測定した。また，臍帯血血清中総 IgE 濃度は，ELISA 法 (検出下限値 0.05 IU/mL) で (株) SRL にて測定した。

臍帯血中 BPA 濃度と IgE 濃度との関連をみるために，両方の測定結果が揃った

152名を解析対象とした。BPA濃度とIgE濃度は自然対数変換し、検出下限値(LOD)以下の場合には半値を代入した。最終的に母の年齢、出産経歴、教育歴、妊娠中の喫煙状況、両親のアレルギー疾患既往歴および児の性別で調整した重回帰分析を行った。さらに、BPA濃度と児の18ヵ月までのアレルギー症状および感染症との関連をみるために、両方のデータが得られた136名についてロジスティック回帰分析を行った。アレルギー症状は母の教育歴、妊娠中の喫煙状況、両親のアレルギー疾患既往歴、児の性別、母乳栄養期間、18ヵ月時の家庭内受動喫煙および集団保育歴、感染症は母の教育歴、妊娠中の喫煙状況、児の性別、母乳栄養期間、18ヵ月時の家庭内受動喫煙および集団保育歴で調整した。

（倫理面への配慮）

北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得たうえで実施した。

C．研究結果

解析対象者152名の母の平均年齢は、 30.2 ± 4.6 歳、短大・大卒以上が56.6%（86名）初産婦は50.7%（77名）、妊娠中に喫煙した者（途中禁煙者も含む）は35.5%（54名）であった。両親でアレルギー既往がある者は、母が30.9%（47名）、父が16.4%（25名）であった。また、男児は45.4%（69名）であった。生後18ヵ月時の質問票に回答した136名では、家庭内で受動喫煙がある児が46.3%（63名）、集団保育されている児は18.4%（25名）であった（Table 1）。

臍帯血中BPA濃度は0.055 ng/mL（中央値）、LOD（0.048 ng/mL）以下は40.1%（61名）であった。臍帯血血清中IgE濃

度は0.22 IU/mL（中央値）、LOD（0.05 IU/mL）以下は15.1%（23名）であった（Table 2）。児の出生から18ヵ月までのアレルギー症状および感染症の累積罹患率は、湿疹22.1%（30名）、食物アレルギー20.6%（28名）、喘鳴9.6%（13名）、中耳炎18.4%（25名）で、男児では中耳炎の罹患が女児の約2倍であった（Table 3）。

臍帯血中BPA濃度とIgE濃度との関連を検討したが、交絡因子で調整しても有意な関連は認められなかった（Table 4）。また、臍帯血中BPA濃度と18ヵ月までの湿疹、食物アレルギー、喘鳴、中耳炎との関連についても調整前後で有意な関連は認められなかった。しかし、性別で層化したところ、男児では、臍帯血中BPA濃度が約2.7倍になると、中耳炎のオッズ比（OR）が調整なしで2.97（95% CI: 1.05, 8.38）、調整後では6.53（95% CI: 1.35, 31.57）と有意に上昇した（Table 5）。

D．考察

母体尿中BPA濃度を曝露指標として胎児期BPA曝露による生後免疫機能の影響を検討したヒト疫学究では、妊娠16週の母体尿中BPA濃度が増加すると、6ヵ月児の喘鳴リスクが上昇したが、3歳までにはその関連が減少し、妊娠26週や出生時のBPA曝露との関連はなかったことから、曝露の影響は妊娠初期の方が強いのではないかという報告がある。また、妊娠16週と26週のBPA曝露は4歳時の呼吸機能低下と関連があったが、生後のBPA曝露については有意な関連は示さなかったという報告がある。一方、妊娠後期の胎児期曝露は5歳児の喘鳴リスクと負の関連があり、生後のBPA曝露により5～7歳の喘鳴リスクが上昇したという報告や、妊娠12～32週のBPA曝露が生後6ヵ月～7歳までの喘鳴や呼吸器感染症、気管支炎と関連があった

という報告など、これら先行研究では曝露評価時期やアウトカム評価時期が一様ではないため、結果の解釈が難しいと考えられる。また、健康アウトカムも喘鳴や喘息などの呼吸器疾患が主となっている。

動物実験では、マウスでBPA曝露によりアレルギー免疫反応が増大することが示唆されている。例えばハツカネズミでは、BPA曝露により制御性T細胞、IFN- γ 、IL-10が減少し、IL-4産生と特異的IgE抗原が増加した。また、卵白アルブミン喘息モデルでは、ハツカネズミで胎児期BPA曝露が生後17日の抗卵白アルブミンIgE増加と気道の活動亢進に参与していた。さらに、マウスでは、胎児期と生後5週のBPA曝露によってアレルギー誘発Th2サイトカイン産生レベルが上昇したと報告されていることから、発達初期のBPA曝露は生後の免疫機能に影響があると考えられるが、そのメカニズムはまだ明らかではない。また、BPAは経口曝露後、ヒトでは代謝されたBPA-グルクロニドが肝臓から全身循環されて速やかに尿中に排泄されるのに対し、マウス、ラットなどのげっ歯類では胆汁中に排泄されて、腸管に存在するグルクロニダーゼによりBPAとグルクロン酸に解離されて再び血液中に吸収されるため、ヒトとげっ歯類では、BPAの体内動態に相違があり感受性が違うと考えられることから、BPA曝露によるヒトへの影響を解明するには、ヒトでのデータをさらに蓄積する必要がある。

本研究では、男児のみで胎児期BPA曝露により中耳炎ORが上昇したが、同じコホート集団で母体血中ダイオキシン類濃度と児の免疫機能を検討した報告では、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の第1四分位に対する第4四分位の中耳炎ORが2.8（95%CI: 1.2-6.6）と有意に上昇し、特に男児では、ORが5.3（95%CI: 1.5-19.0）とさらに高くなったことから、化学物質への感受性は

女児よりも男児で高い可能性が考えられる。アウトカム評価に関しては、生後18ヵ月までのアレルギー症状の確定診断が難しく、正確に結果に反映できなかったことも考えられるため、学童期までのアレルギー疾患・感染症の有病率との関連も評価していく予定である。

E．結論

臍帯血中のBPA濃度を測定し、胎児期BPA曝露による乳幼児期の免疫機能への影響を検討した。臍帯血中IgE濃度との関連は認められなかったが、男児では、臍帯血中BPA濃度が約2.7倍になると、生後18ヵ月までの中耳炎ORが6.53（95%CI: 1.35, 31.57）と有意に上昇した。

先行研究では、成長に伴い免疫機能が変化することが報告されているので、今後は、学童期までの免疫機能への影響について検討していく。

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

Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:736-742.

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

- Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Luque N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. In press.
- Lee MH, Chung SW, Kang BY, Park J, Lee CH, Hwang SY, et al. Enhanced interleukin-4 production in CD41 T cells and elevated immunoglobulin E levels in antigen-primed mice by bisphenol A and nonylphenol, endocrine disruptors: involvement of nuclear factor-AT and Ca21. *Immunology*. 2003;109:76-86.
- Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. Maternal bisphenol A exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*. 2010; 118:273-277.
- Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, et al. Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environmental Research*. 2011;111:551-558.
- Ohshima Y, Yamada A, Tokuriki S, Yasutomi M, Omata N, Mayumi M. Transmaternal exposure to bisphenol A modulates the development of oral tolerance. *Pediatr Res*. 2007;62:60-64.
- Sawai C, Anderson K, Walser-Kuntz D. Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB X NZW F1 mice. *Environ Health Perspect*. 2003; 111: 1883-1887.
- Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Hornung R, Xu Y, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 916-920.
- Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, Schaefer EW, Hornung R, Xu Y, et al. Bisphenol A Exposure and the Development of Wheeze and Lung Function in Children Through Age 5 Years. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(12): 1131-1137.
- Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 883-892.
- Tian X, Takamoto M, Sugane K. Bisphenol A promotes IL-4 production by Th2 cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132:240-247.
- Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to Bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T(H)2 cytokine production associated with reduction of CD4CD25 regulatory T cells. *Environ Health Perspect*. 2008;116:514-519.

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

Table1 Characteristics of subjects (n=152)

Characteristics	n (%)
Parental characteristics	
Maternal age (years) ^a	30.2 (4.6)
Maternal pre pregnancy BMI (kg/m ²) ^a	20.8 (3.0)
Parity	
0	77 (50.7)
≥1	75 (49.3)
Maternal education level (years)	
≤12	66 (43.4)
≥13	86 (56.6)
Maternal smoking status during pregnancy	
Nonsmoker	98 (64.5)
Smoker	54 (35.5)
Maternal allergic history	
No	105 (69.1)
Yes	47 (30.9)
Paternal allergic history	
No	127 (83.6)
Yes	25 (16.4)
Annual household income (million yen)	
<3	28 (18.4)
3-5	81 (53.3)
≥5	43 (28.3)
Distance from home to highway	
<100 m	72 (47.4)
≥100 m	80 (52.6)
Infant characteristics	
Gender	
Male	69 (45.4)
Female	83 (54.6)
Birth season	
Spring (March-May)	36 (23.7)
Summer (June-August)	44 (28.9)
Autumn (September-November)	34 (22.4)
Winter (December- February)	38 (25.0)
Breast-feeding period (months) (n=134)	
<4	25 (18.7)
≥4	109 (81.3)
Environmental tobacco smoke exposure at 18 months (n=136)	
No	73 (53.7)
Yes	63 (46.3)
Day care attendance at 18 months (n=136)	
No	111 (81.6)
Yes	25 (18.4)

^a Mean (SD)

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

Table2 Concentrations of BPA and concentrations of IgE in cord blood (n=152)

	Detection limit	ND ^a , no. (%)	Mean	Minimum	25th	50th	75th	Maximum	Geometric Mean
Cord blood BPA (ng/mL) ^b	0.048	61 (40.1)	0.058	0.024	0.024	0.055	0.078	0.217	0.048
Cord serum IgE (IU/mL) ^c	0.05	23 (15.1)	0.66	0.03	0.09	0.22	0.55	10.90	0.23

^aND: not determined

^bBPA: bisphenol A

^cIgE: immunoglobulin E

Table 3 Number of infants who developed allergies and infections during the first 18 months of life (n=136)

	Overall n (%)	Male n (%)	Female n (%)
Allergy			
Eczema	30 (22.1)	15 (23.1)	15 (21.1)
Food allergy	28 (20.6)	13 (20.0)	15 (21.1)
Wheezing	13 (9.6)	7 (10.8)	6 (8.5)
Infection			
Otitis media	25 (18.4)	16 (24.6)	9 (12.7)
Chicken pox	10 (7.4)	4 (6.2)	6 (8.5)
RSV disease ^a	3 (2.2)	0 (0)	3 (4.2)
Bronchitis	3 (2.2)	1 (1.5)	2 (2.8)
Pneumonia	2 (1.5)	0 (0)	2 (2.8)
Other viral infections ^b	6 (4.4)	4 (6.2)	2 (2.8)

^a RSV disease: respiratory syncytial virus disease.

^b Rotavirus, adenovirus or cytomegalovirus.

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

Table4 Association between BPA^a concentrations (ng/mL) and IgE^b concentrations (IU/mL) in cord blood (n=152)

	Crude		Adjusted ^c	
	β	95% CI	β	95% CI
log _e BPA				
Over all (n=152)	-0.019	(-0.385, 0.346)	-0.051	(-0.416, 0.314)
Male infants (n=69)	0.116	(-0.473, 0.704)	0.189	(-0.399, 0.776)
Female infants (n=83)	-0.146	(-0.614, 0.322)	-0.138	(-0.614, 0.339)

^a BPA: bisphenol A

^b IgE: immunoglobulin E

^c Adjusted models included maternal age, parity, maternal education level, maternal smoking status during pregnancy, parental allergic history, infant gender

Table5 Adjusted odds ratio (95% CI) between BPA concentrations in cord blood and allergies and infectious diseases during the first 18 months of life (n=136)

	Overall (n=152)				Male infants (n=69)				Female infants (n=83)			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	OR ^a	95% CI	OR ^a	95% CI	OR ^a	95% CI	OR ^a	95% CI	OR ^a	95% CI	OR ^a	95% CI
log _e BPA ^b												
Eczema ^c	1.14	(0.60, 2.20)	1.08	(0.54, 2.15)	1.39	(0.53, 3.64)	1.40	(0.47, 4.13)	0.96	(0.39, 2.36)	0.75	(0.25, 2.26)
Food allergy ^c	1.14	(0.58, 2.22)	1.21	(0.60, 2.46)	1.93	(0.68, 5.50)	3.05	(0.80, 11.6)	0.76	(0.30, 1.91)	0.62	(0.23, 1.71)
Wheezing ^c	1.16	(0.46, 2.90)	1.06	(0.40, 2.84)	1.20	(0.33, 4.42)	1.10	(0.24, 5.03)	1.10	(0.30, 4.07)	0.51	(0.09, 3.01)
Otitis media ^d	1.73	(0.85, 3.52)	1.78	(0.76, 4.10)	2.97	(1.05, 8.38)	6.53	(1.35, 31.57)	0.86	(0.28, 2.64)	0.82	(0.25, 2.65)

^a OR for a 2.7-fold increase in cord BPA concentrations

^b BPA: bisphenol A

^c Logistic regression model adjusted models for maternal education level, maternal smoking status during pregnancy, parental allergic history, infant gender, breast-feeding period, environmental tobacco exposure, day care attendance at 18 months.

^d Logistic regression model adjusted models for maternal education level, maternal smoking status during pregnancy, infant gender, breast-feeding period, environmental tobacco exposure, day care attendance at 18 months.