



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	北海道スタディの成果と今後の環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」について
Author(s)	岸, 玲子
Relation	北海道大学環境健康科学研究教育センター設立記念 市民公開講演会「みんなで考えよう : 身近な環境と子どもの健康」. 平成22年10月24日(日). 北海道大学, 札幌市.
Issue Date	2010-10-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/44096">https://hdl.handle.net/2115/44096</a>
Type	conference presentation
File Information	4_5kishi.pdf



設立記念 市民公開講演会 平成22年10月24日

# 北海道スタディの成果と 今後の環境省「子どもの健康と環境に 関する全国調査」について

北海道大学

環境健康科学研究教育センター

岸 玲子

# 本日の内容

- I. 「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」
  - 既に2001年からスタート
  - 概要と現時点で得られている結果
  
- II. 環境省エコチル研究が2011年からスタート
  - 概要の紹介
  
- III. 北海道大学に環境健康科学研究教育センター
  - 本年4月1日から新たに設置
  - 理念と活動

# I . 環境と子どもの健康に関する 北海道スタディ

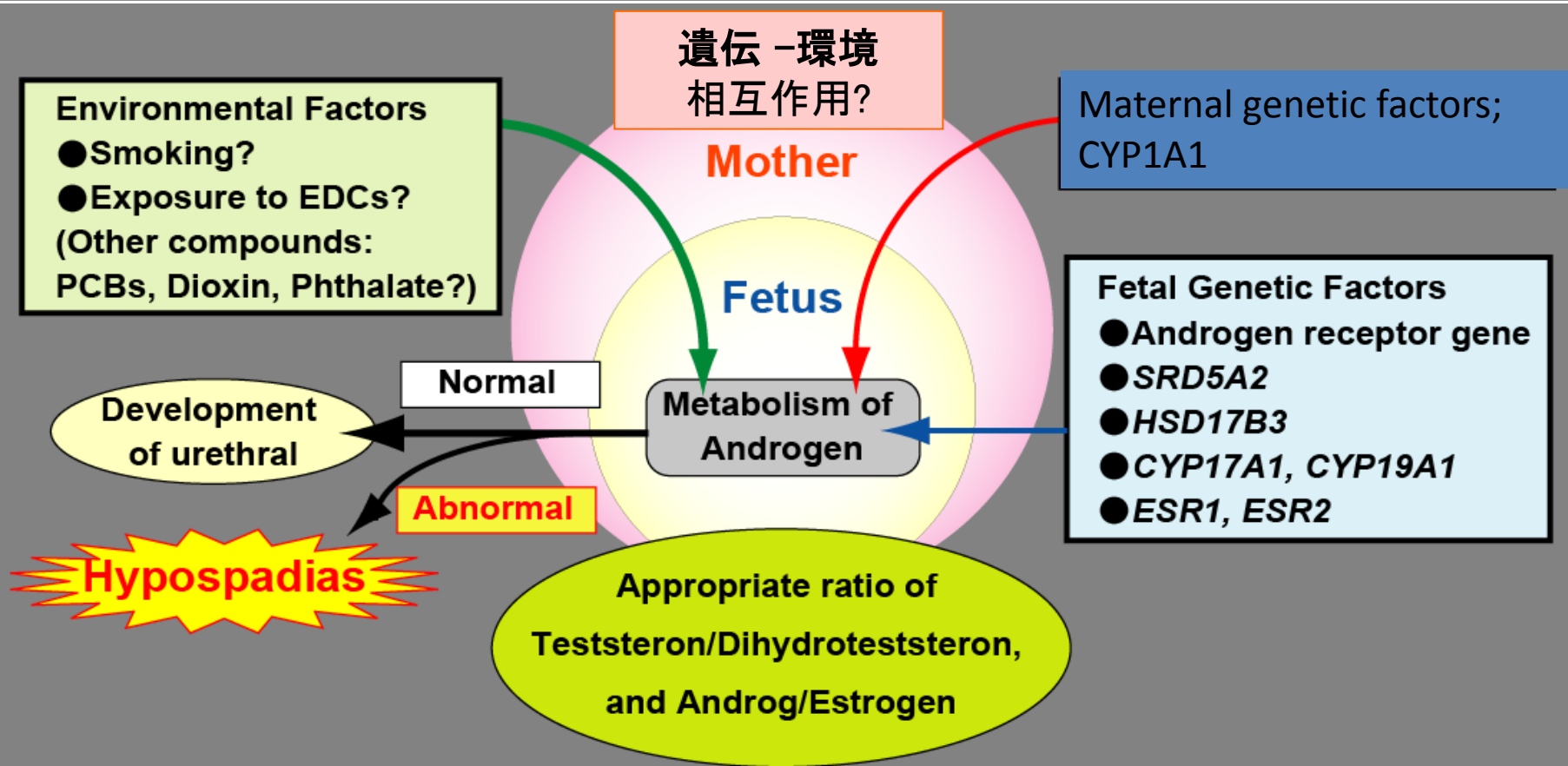
## 背景：胎児期の潜在的な健康障害リスクに 注目が集まってきた

1. 1997年頃から、内分泌かく乱作用が疑われる多くの環境化学物質の存在が指摘された。特に子どもへの影響、とりわけ次世代影響が注目されるようになった
2. “疾病の胎児期起源fetal origin”説、成人の循環器疾患や、2型糖尿病なども、胎児期の低栄養などが関係する。理由は厳しい胎内環境で、生まれる前に“儉約型”に「プログラムされる」ため（Barker仮説）

# 尿道下裂・停留精巣など泌尿生殖系の 先天異常と環境化学物質の関係

- ・ 近年、いくつかの欧米諸国より、尿道下裂や停留精巣の発生率の増加が報告された日本では？
- ・ 尿道の形成や精巣の下降は、アンドロゲン依存性におこるため、器官形成期における内分泌攪乱物質曝露との関連も疑われてきた

# 1997年、最初に始めたのが尿道下裂の原因の解明だった



北海道で症例対照研究を環境面および遺伝子面から重ねた。しかし世界的にみても現時点では、尿道下裂は遺伝か？ 環境か？ そのどちらかの側の研究にとどまっていた。そこで、今後はその両面からの総合的な研究が必要で、大規模前向きコホート研究で初めて解明できると考えた。

Kishi et al.,(2008)

## “後ろ向き研究”デザインである 症例対照研究には種々の限界がある

- 先天異常登録制度がない国では症例は  
“病院による選択のバイアス”が入る可能性
- 調査票で過去の妊娠中のことをふりかえるので  
“思い出しバイアス”の可能性
- 対照群の協力がなかなか得られにくいため、  
“対照選択時にバイアスが入る”可能性
- 時間的な因果関係があいまい
- 過去（先天異常を起こす可能性のある胎児期の）生体  
試料（血液など）採取が困難なので  
曝露濃度（化学物質など）の評価が困難

そこで2001年から

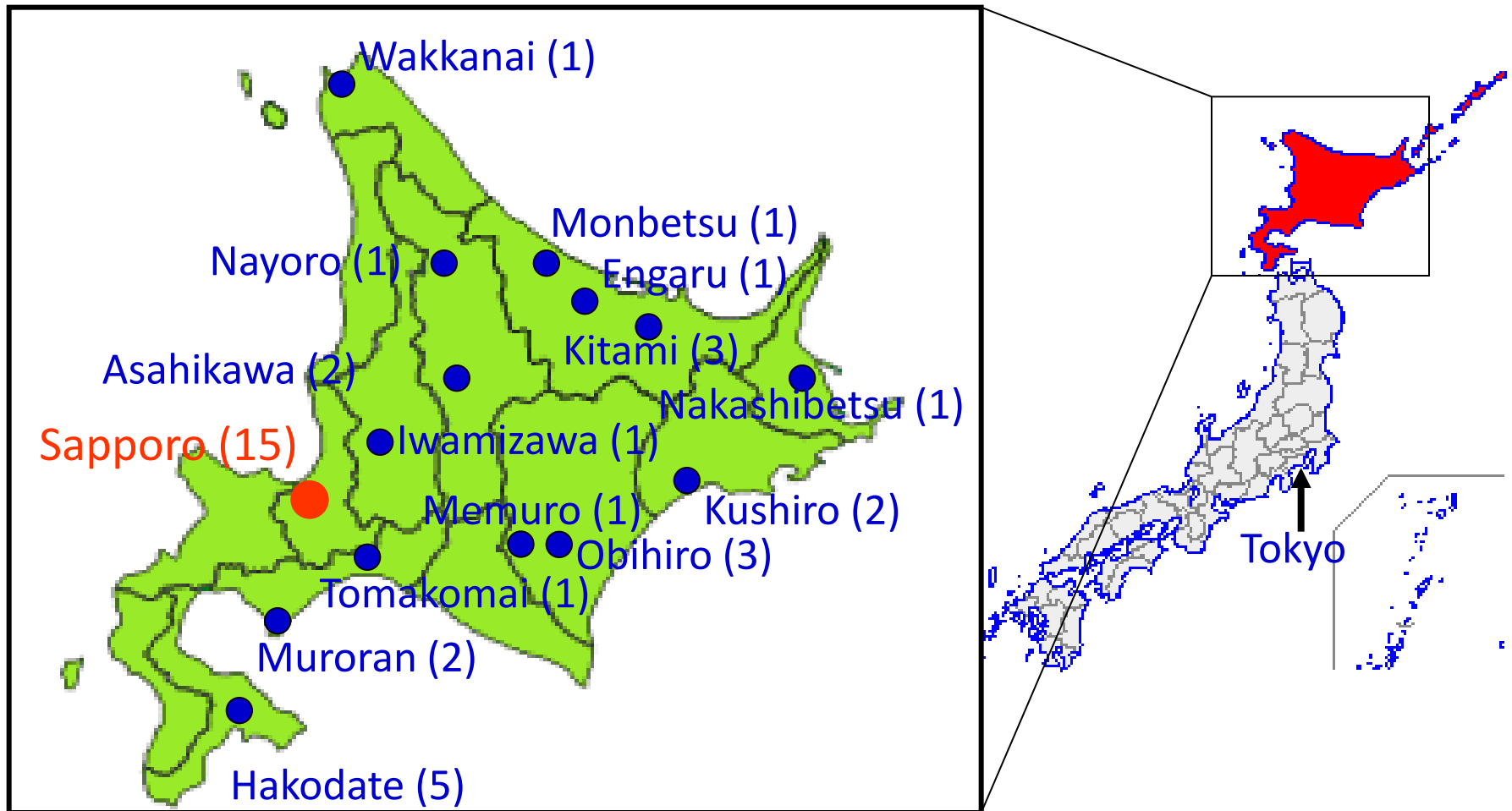
「環境と子どもの健康に関する北海道研究  
(先天異常・発達・アレルギー)」

(The Hokkaido Study of Environment and Child  
Health: Malformations, Development & Allergy)  
を 立ち上げた

この研究の成果をエコチル調査のパイロット研究  
として、活かすことになった

# 「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: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



# 北海道研究(2つのコーホート)

## 1 全道で大規模コーホート

北海道全域、30の病院が協力、  
2万人母の参加目標:2010年末 現在18,000人  
妊娠12-13週の器官形成期から学齢まで  
先天異常と生後の行動発達、成長、アレルギー

## 2 札幌の1産院コーホート

514人の母:妊娠中後期から  
神経行動発達、免疫アレルギー、詳細追跡

# 北海道コーホートの特徴

1. **前向き研究**: 胎児期の種々の環境要因について正確な曝露測定データを得る
2. **一定期間前向きに追跡後**:  
**先天異常、免疫アレルギー、神経発達、甲状腺機能等**のアウトカムについてリスク評価
3. **個体の遺伝的感受性素因**についても検討、  
予防医学的な見地から**ハイリスク群の検討**を行う

# 前向きコホート研究(その1)

妊娠12週+6日まで  
調査票

10ml

妊娠後期

10ml

出産時

10ml

4ヶ月時

調査票

1歳時

調査票

疾患の確認

妊娠12週

器官形成期

妊娠後期

出産

臍帯血 30ml

4ヶ月時

1才時

明らかにしたいことの1番は 先天異常

- ①器官形成期の化学物質濃度と、先天異常の直接の因果関係
- ②栄養、生活習慣と先天異常との関連
- ③化学物質代謝酵素などの遺伝子多型の解析による、  
個人の感受性素因と先天異常との関連

# 前向きコホート研究(その2)

## 札幌市の1産院ベース・ 小規模コホート

子どもの胎児発育に加えて、  
発達、甲状腺機能、免疫アレルギー  
など詳細な影響を追跡評価

# コホート研究その2: 札幌市内の1産院

514人の妊婦とその児の発達・アレルギー追跡

妊娠中期～後期  
に参加を呼びか  
けた妊婦のコ  
ホート

母と新生児の内  
分泌機能の  
スクリーニング  
(TSH,T3,T4)

母体血・臍帯血の  
総IgE, IgA の測定

ベイリーテストなど神経  
発達の詳細な追跡、認  
知機能や行動の計測

小児期の発達行動障害  
ADHDなどへの影響解明

感染症アレルギー性疾患  
の発生を追跡

アトピー・喘息等への  
免疫系への影響解明

曝露評価

母体血・臍帯血・毛髪・母乳のダ  
イオキシソ、PFOS、水銀等の  
化学物質の測定

個人の感受性素因の解明

Ahレセプターや化学物質の代謝酵素、  
疾病感受性遺伝子など環境遺伝相互作用の解明

胎児期

分娩

出生後

# 曝露評価(1)

- 生体試料はまず**母体血から**測定した(化学物質暴露のリスク評価と対策を考えるため)
- 母体血中のPCB・ダイオキシン類の濃度は、福岡県保健環境研究所において、高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マススペクトロメトリー(HRGC/HRMS)で測定した(Iida et al., 2003; 戸高ら, 2003) .
- PCB・ダイオキシン類の濃度は個々の**異性体まで測定**(PCDDs7種類, PCDFs10種類, ノンオルソCo-PCBs4種類, モノオルソCo-PCBs8種類, ジオルソPCBs2種類), TOTAL値およびTEQ値も算出した.
- さらに諸外国の濃度比較を行うため, 対象者のうち64名については, 68種類のPCBについても測定した

# 曝露評価(2)

## 環境暴露要因

- PFOS/ PFOA
- 水銀、農薬
- ビスフェノールA・ノニルフェノール
- 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

# 北海道コーホート

## これまでの主な結果(1)

### PCBダイオキシン類

- (1) 生下時体格 有意、男児に特に強い影響
- (2) 児の神経発達 運動系に負の影響 男児に強い
- (3) 感染症・免疫アレルギーへの影響  
男児のみ影響 臍帯血 IgE を有意に下げる  
18ヶ月ではアレルギーは影響(－)、感染症リスク増加

### 有機フッ素系難燃剤 PFOS、PFOA

- (1) 出生時体格 女児のみ影響  
PFOS濃度は出生体重との間に負の関連を認めた  
PFOAの影響は見られなかった。
- (2) 甲状腺機能 母と児のTSHを下げる FT4は影響なし
- (3) 感染症・免疫アレルギー 影響は見られず

# 北海道コーホート

## これまでの主な結果(2)

- 妊婦の喫煙

母の多環芳香族炭化水素PAHs  
代謝の遺伝的な多型で大きな感受性個体差  
(リスクの上昇)

- 妊婦の受動喫煙

本人が吸わなくてもETSのみで児の体重に有意な影響

- 妊娠中の葉酸摂取と体重

母の葉酸濃度が低い群は低体重  
喫煙は葉酸摂取(サプリメント)の効果を減弱する

- カフェイン摂取

300mg/日以上で遺伝的な素因が加わると有意に低体重を引き起こす

# 発達評価

- 児の神経発達評価は生後6ヶ月にベイリー乳幼児発達検査—第2版(BSID-II)を日本語に訳して使用し、精神発達面、運動発達面を評価した(18か月、42か月まで終了、現在、学齢期調査中)
- BSID-IIは、1ヶ月～42ヶ月児に実施可能で、アメリカで標準化され、臨床や研究領域で広く使用されている発達検査であり(Bayley, 1993)、健常児の発達状況を測定するには、有効な検査であると言われている(Sharon, 2001)
- BSID-IIは日本では標準化されていないが、日本で標準化され使用されているK式発達検査との高い相関が示されている(岡ら, 2005)

# 乳幼児の神経行動発達



BSID-- II  
(ベイリー乳幼児発達検査・第2版)

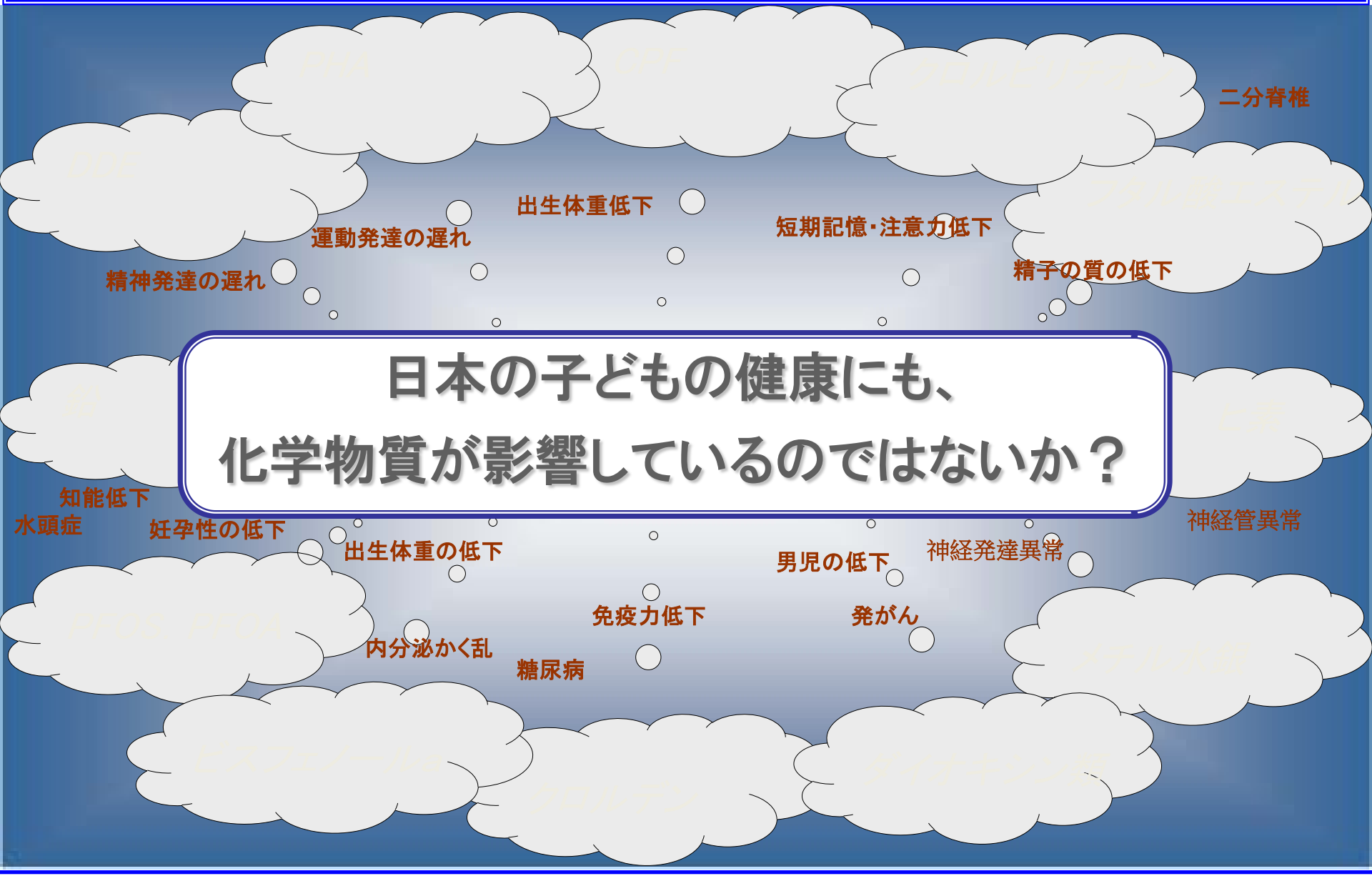
# 免疫・アレルギーへの影響

- 母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど男児の臍帯血IgEレベルが有意に低下
- ダイオキシンレベルは感染症（中耳炎）と関連、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
- 男児のみ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。

# 遺伝的感受性素因 (ハイリスク・グループの存在)

喫煙を先に研究し、  
次にダイオキシン類等との関係の  
検討をはじめた

## Ⅱ 2011年から始まる 環境省エコチル研究





# Japan Eco & Child Study

子ども 健康 環境

平成22年4月  
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)とは

- ◎ **中心仮説**：胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が、子どもの健康に大きな影響を与えているのではないか？
- ◎ **調査方法**：出生コホート研究
- ◎ **調査規模**：全国で10万人
- ◎ **調査期間**：16年間（リクルート3年、追跡13年）
- ◎ **総額**：約900億円（平成22年度31億円）
- ◎ **期待される成果**
  - ① 小児の健康に影響を与える環境要因の解明
  - ② 小児の脆弱性を考慮したリスク管理体制の構築
  - ③ 次世代の子どもが健やかに育つ環境の実現
  - ④ 国際競争と国益



# 世界のコーホート研究の状況



**I4C** : 国際小児がんコーホート協会  
 (豪1万人、英1.5万人、中国25万人、ノルウェー10万人、米10万人\*、台湾2万人\*、マレーシア3万人\*、中国(新規)30万人\*、日本10万人\*) \*参加予定

## 国際的なアウトリーチ

### 海外コーホート調査

米国ナショナル・チルドレンズ・スタディ  
韓国モチエコーホート調査 等

連携

エコチル調査

協力

### 国際機関

WHO、UNEP、OECD  
米国環境保護庁

数十万人規模の  
巨大なコンソーシアムの形成

多種多様な化学物質・重金属の中から問題となる物質の絞込みが可能になる

発症率が低い病気の要因分析が可能になる  
例：国際小児がんコーホート協会 (I4C) への参加

我が国の子どもの脆弱性を考慮したリスク評価、  
リスク管理体制構築の推進につながる

高度な疫学調査から得られる  
調査結果、分析成果を途上国に応用

途上国の環境汚染が子どもの健康に  
及ぼすリスクを総合的に評価

→ 効率的なリスク低減策の提案、  
子どもの死亡率の低減、等

エコチル調査を活用し、  
費用対効果の高い対策メニューを  
国際社会に提示することができる

Ⅲ 北海道大学  
環境健康科学研究教育センター



北海道大学に環境健康科学研究教育センターを設置、札幌医大、旭川医大、北海道日赤看護大学とも連携

センターは、キャンパス中央新築の総合研究棟内に位置  
(北区北12条西6丁目)



# 北海道大学(共同利用研究施設) 「環境と健康」研究教育推進センター

## 運営委員会

北海道大学総長  
医学研究科長ほか関連部局の長

## プロジェクト研究推進部門

- ・環境省エコチル研究

## 研究支援部門

- ・研究開発
- ・リスク管理
- ・倫理教育

## 国際連携部門

- ・広報
- ・情報発信
- ・セミナー開催

## 連携教育推進部門

- ・人材育成
- ・大学院共通講義
- ・疫学の実践的教育

# 北海道ユニットセンターの運営体制

センター長

副センター長・札幌・旭川・北見責任者

## 調査研究推進部

- ・疫学調査研究部門  
調査計画とコーホート追跡、  
安全管理者
- ・産科・小児保健部門  
産科リクルートと新生児調査
- ・環境曝露評価部門  
環境曝露調査と環境保健調査

## 研究支援実務部

- ・病院リクルートおよび家庭訪問担当  
CRC・看護師・臨床心理士・作業療法  
士ほか実務家
- ・データ処理と管理・レコード・リンケージ  
データ処理技術者・データ管理者
- ・渉外・広報担当専門職
- ・事務(会計)担当

## 対外機関との連絡協議会

北海道保健福祉部・札幌市(保健福祉局・保健所・教育委員会・環境局)、旭川市、北見市、医師会、保育園・幼稚園連絡協議会、関連NPOなどを含む)

設立記念 市民公開講演会 平成22年10月24日

北海道スタディの成果と  
今後の環境省「子どもの健康と環境に関する  
全国調査」について

北海道大学  
環境健康科学研究教育センター  
岸 玲子