HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	母体因子が児の性分化に与える影響［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	森岡, 圭太
Description	配架番号：2236
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12132号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61941
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Keita_Morioka_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　森　岡　圭　太

学 位 論 文 題 名

母体因子が児の性分化に与える影響

(Effect of maternal factors on sex differentiation in newborn infants)

【背景と目的】喫煙やアルコールへの曝露が胎児の発育・発達に悪影響を及ぼすことはよく知られている。しかし、喫煙やアルコール摂取をしなくとも、現代の妊婦は様々な固定発生源から環境中に放出されている数多くの環境化学物質に曝露されている。食品包装・容器や農薬、食品添加物などに使用されている環境化学物質の一部は内分泌撹乱物質としての性質を持っている。内分泌撹乱物質とは、これまでの臨床報告や動物実験、疫学研究の結果から、生体内ホルモンの合成、分泌、輸送、結合、作用あるいは分解を妨害することにより恒常性の維持、生殖、発生または行動に影響を与える外来物質と定義されている。内分泌撹乱物質は精子の数を減少させ、女児の生殖器官の発達過程に影響を及ぼすことが報告されている。個々の生活様式により様々な内分泌撹乱物質の曝露にさらされている可能性があり、特定の母体因子が胎児期の内分泌撹乱物質曝露に関連し児に有害な影響をもたらすことには重大な関心が寄せられている。例えば、庭師の女性から出生した男児において尿道下裂の頻度が高かったことは、職業に関わる化学物質への胎児期の曝露が児の性分化に影響を与えることを示唆している。妊娠第 1 三半期の後半に子宮内でおこるアンドロゲン曝露によって男児では陰茎が分化・発育し、精巣が腹腔内から鼠径を経て陰嚢内へ移動する。肛門性器間距離（anogenital distance, AGD）は胎児期のアンドロゲン曝露により伸長し、妊娠第 2 三半期には性差が明らかになり男児で女児より長くなる。男児では軟骨組織にアンドロゲン受容体が存在し、アンドロゲン曝露により第 2 指と第 4 指の比（the ratio of the second to fourth digit lengths,2D/4D）が女児より低下することが知られている。また、アンドロゲン曝露の影響を受けて生後も精巣容積（testicular volume, TV）は発育してゆくが、成人の検討において TV と造精機能の間に相関が示されている。アンドロゲン曝露の影響を受けるこれらの身体計測値を指標として、環境化学物質への曝露を含む母体要因が胎児にもたらす影響を評価することが可能である。妊娠期間中にストレス環境にあった母体より出生した女児の AGD が新生児期に伸長していたことは、母体に対するストレスが胎児に対してアンドロゲン曝露に類似した効果をもたらすことを示唆している。また、子宮内でフタル酸塩曝露があった男児において就学前の AGD が短縮していたことは、胎児期のフタル酸塩曝露がアンドロゲン曝露に拮抗する可能性を示唆している。また。伸展陰茎長（stretched penile length, PL）と陰茎容積は AGD と強く相関していることが報告されている。さらに、就学児童の 2D/4D は胎児期のライデッヒ細胞の機能を反映している可能性が示唆されており、2D/4D と成人期の性ステロイドホルモン濃度との関連も報告されている。化学物質に対する曝露が生後の児の発育および発達にどのような影響を与えるかについては近年解析が進められているがまだ十分には解明されていない。北海道大学では全国に先駆けて「環境と子どもの健康に関する北海道研究」を 2002 年より開始し環境化学物質による次世代影響について（1）泌尿器生殖系の先天異常、（2）神経行動発達、（3）甲状腺機能への影響、（4）免疫・アレルギー性疾患等に焦点を当てて前向きコホート研究を実施してきた。2011 年より環境省による「子どもの健康と環境に関わる

全国調査：エコチル調査」が開始され，全国で 10 万人の妊婦とその子どもを調査対象として，子どもが 13 歳になるまでの出生コホート研究を展開している。胎児期から小児期にかけて化学物質曝露をはじめとする環境因子が、妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝内分泌に与える影響の解明を目的としている。北海道では，9000 組の親子がエコチル調査に参加している。さらに，2012 年よりエコチルの本調査に参加している妊婦を対象に，各地域のユニットセンター毎でエコチル追加調査が開始され、北海道ユニットでは本研究であるエコチル追加調査「環境化学物質と性腺機能に関する研究」が 2012 年より開始された。本研究の目的は母体因子と身体計測値（AGD、PL、TV、2D/4D）との関連を解析し、胎児期において母体の生活環境が性分化に与える影響を解明することである。

【対象と方法】対象は、2012 年 9 月から 2014 年 4 月の間に、札幌サブユニットにおいて「子どもの健康と環境に関わる全国調査:エコチル調査」への参加に同意した妊婦のうち、本研究（追加調査）への参加に追加で同意した妊婦と出生した新生児である。本研究への参加に同意した 1817 名の妊婦から、協力分娩施設で出生した先天奇形のない単胎の新生児 1046 名（男児 561 名、女児 485 名）とその母親を解析対象とした。今回の検討に使用した質問票の項目あるいは児の身体計測に欠測値のある例は除外した。質問票により年齢、妊娠前の身長と体重、分娩回数、学歴、世帯収入について回答を得た。また、妊娠初期（10-16 週）および妊娠中期（20-28 週）の喫煙、アルコール摂取、重労働の有無について回答を得た。重労働は、20kg 以上の物をもつ、有機溶剤を使う、騒音が激しい、振動工具を扱う、冷蔵庫や冷凍庫に出入りする、激しく汗をかくような暑い場所で作業する、あるいは粉塵を扱う就労とした。出生時に身長、体重、頭囲の計測を行い、生後 6 日以内に AGD、PL、TV および 2D/4D を計測した。計測は本研究が開始される以前に測定方法に関する講習を受けた医療者が行った。計測には、本研究で準備した清潔な使い捨ての定規と球体を使用した。

【結果】AGD は男児で有意に女児より長かった。2D/4D は男女の間で有意な差はなかった。PL は AGD と強い相関があり、身長および出生体重で補正した AGD とも相関があった。PL と身長および出生体重との間に相関はなかった。母体に喫煙歴のあった男児では喫煙歴のない群に比して出生体重が小さかったが PL は有意に長い結果が得られた。多変量解析の結果、妊娠 10-16 週の喫煙が PL 上四分位(30mm)の独立した危険因子とし検出された（オッズ比 18.6 , 95%信頼区間 1.16-2.99, p 値 0.010）。

【考察】本研究において PL は妊娠 10-16 週の胎児期の喫煙の曝露により伸長していたことから、新たな胎児期のアンドロゲン曝露の指標になると考えられた。この現象は母体の喫煙によってアンドロゲン曝露が増大したことの結果によると考えられた。2D/4D で性差が認められなかった原因は明らかにはならなかった。

【結論】PL は胎児期のアンドロゲン曝露の指標となり、喫煙曝露で伸長していた。2D/4D に性差は認められなかった。