



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	環境化学物質による健康影響：研究からWHOCC活動へ
Author(s)	荒木, 敦子
Relation	北海道大学環境健康科学研究教育センター主催 WHO環境化学物質による健康障害の予防に関する研究協力センター指定2周年記念 環境と健康に関する市民講演会 「これまでの成果と今後の展望～WHO研究協力センターとしての役割～」 2017年11月20日(月)開催 (北海道大学遠友学舎談話ラウンジ)
Issue Date	2017-11-20
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67894
Type	lecture
File Information	araki.pdf





北海道大学 SW2017協賛企画
「これまでの成果と今後の展望
～WHO研究協力センターとしての役割～」
2017年11月20日
遠友学舎、北海道大学

環境化学物質による健康影響： 研究からWHOCC活動へ

荒木 敦子

北海道大学 環境健康科学研究教育センター

WHO 環境化学物質による健康障害の予防に関する
研究協力センター

本日の内容

1. プロジェクト研究（結果の一部を紹介）
 - ① 環境と子どもの研究に関する北海道研究（北海道スタディ）
 - ② 室内空気質と健康
2. WHOCC（研究協力センター）活動

1. プロジェクト研究

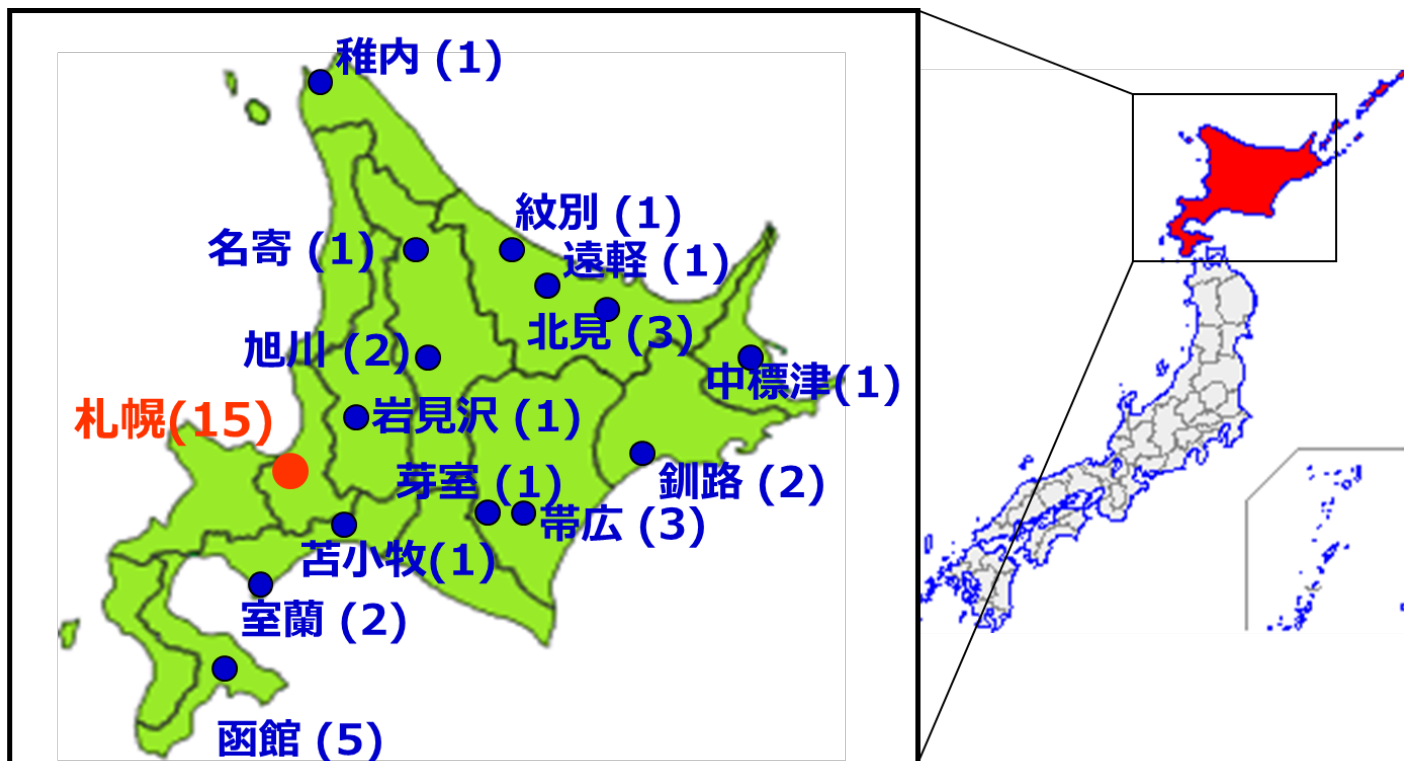
①環境と子どもの健康に関する 北海道研究（北海道スタディ）

環境と子どもの健康に関する北海道スタディ

1. 特に妊娠中の環境化学物質による子どもの健康（先天異常、出生時体格、発育、神経行動発達、内分泌ホルモン、免疫・感染症など）への影響
2. 遺伝子多型を考慮したリスクの高い集団の発見と予防
3. 後天的遺伝子修飾（エピゲノム解析）を通じたメカニズムの解明

2つの集団

	大規模コーホート	札幌コーホート
リクルート	2002～2012年	2001～2004年
登録人数	20,926名 (北海道37医療機関)	514名 (札幌市1産科施設)



研究の流れ

生体試料を収集

- 妊娠中の血液
- 臍帯血（へその緒の血液）
- こどもの尿、他



こどもの成長を追跡

- 出生時体格・先天異常
- 発育・発達
- アレルギー・感染症
- 性ホルモン・第二性徴
- 他

研究で測定している化学物質

残留性有機汚染物質

(すでに一部規制されているが、環境中に残っている)

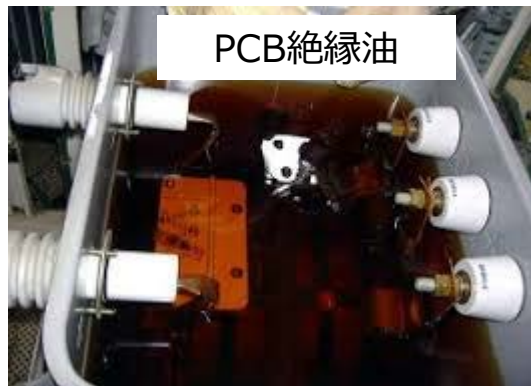
- ・ 塩素系農薬 (DDTなど)
- ・ ダイオキシン
- ・ 塩素系難燃剤PCB類



テフロン製品



撥水製品



- ・ 有機フッ素化合物

短半減期物質

(日用品に使用されている)

- ・ フタル酸エステル類
- ・ ビスフェノール類
- ・ リン系難燃剤PFR類



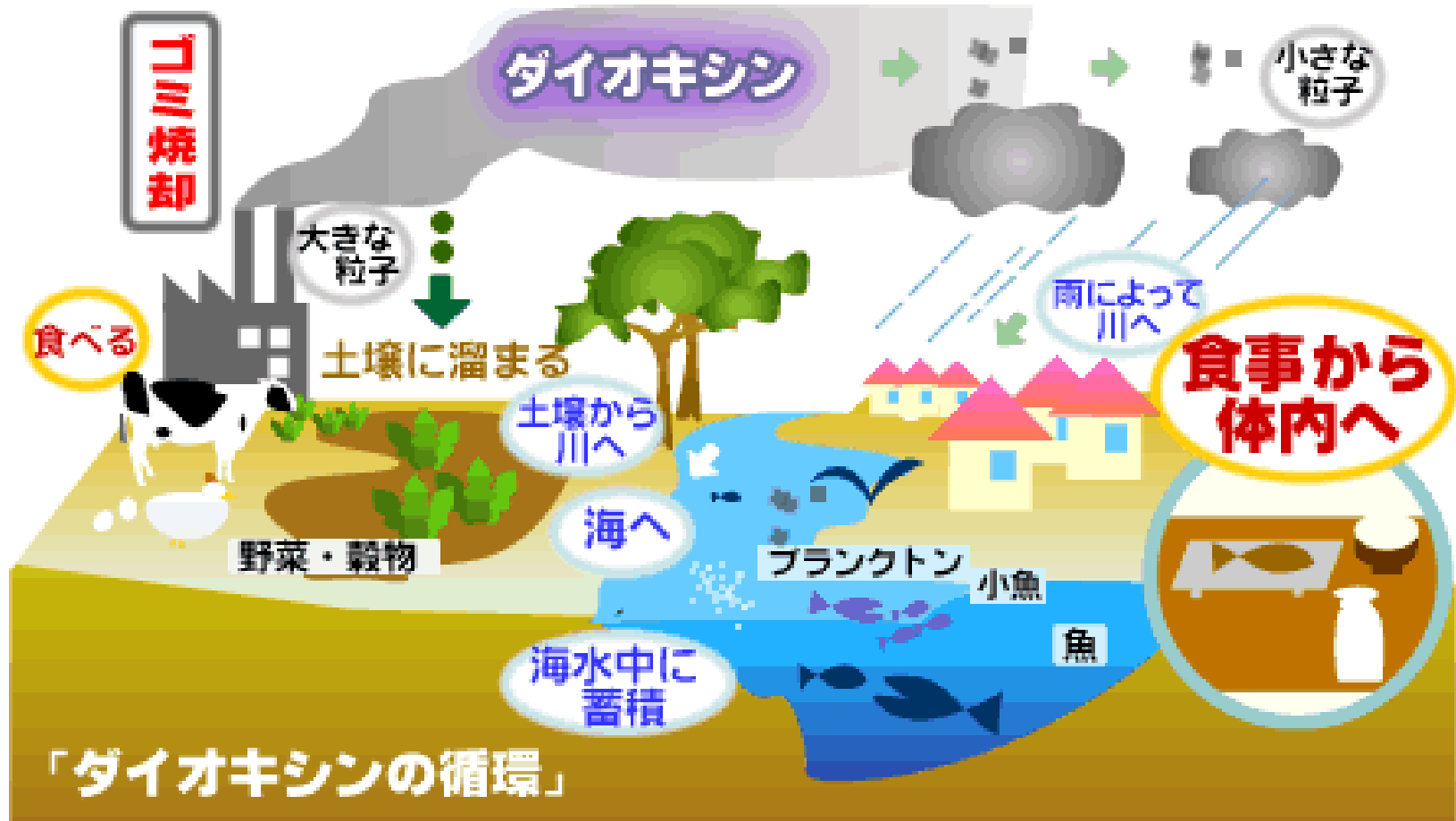
ポリカーボネート製品



結果の一部を紹介：ダイオキシン

燃焼や、塩素を含む有機化合物を製造する工程で副生成

その他、鉄鋼用電気炉、タバコの煙、自動車排気ガス、プラスチック類など化石燃料を原料としてモノを燃やすと発生

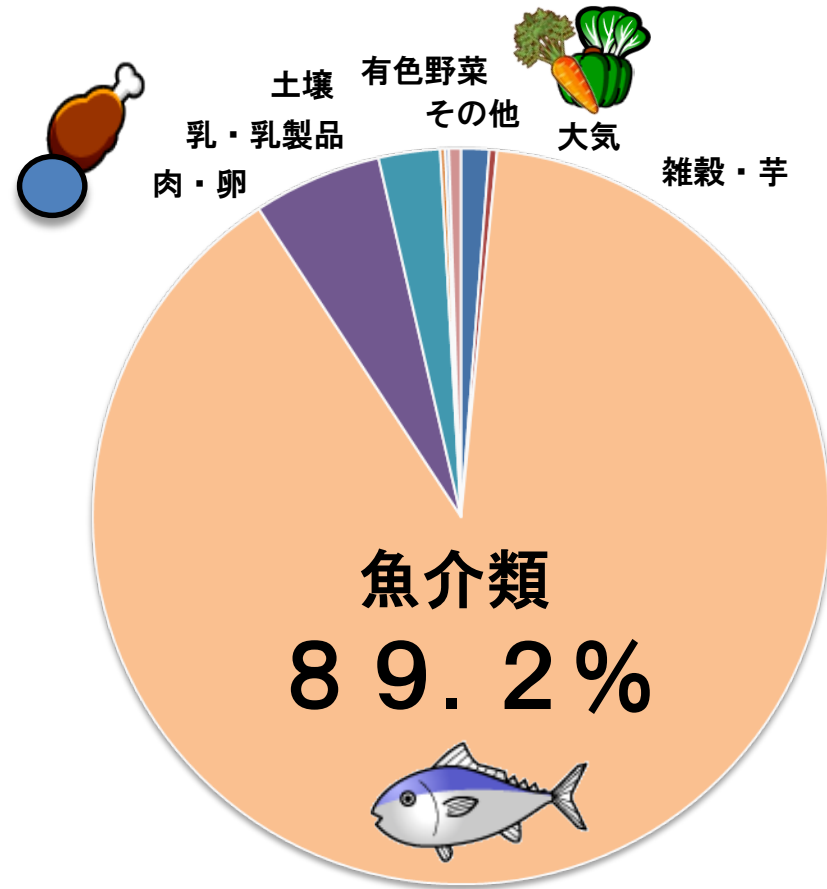


日本人が1日に摂取するダイオキシン類の量

約1.22 pg-TEQ/kg/日

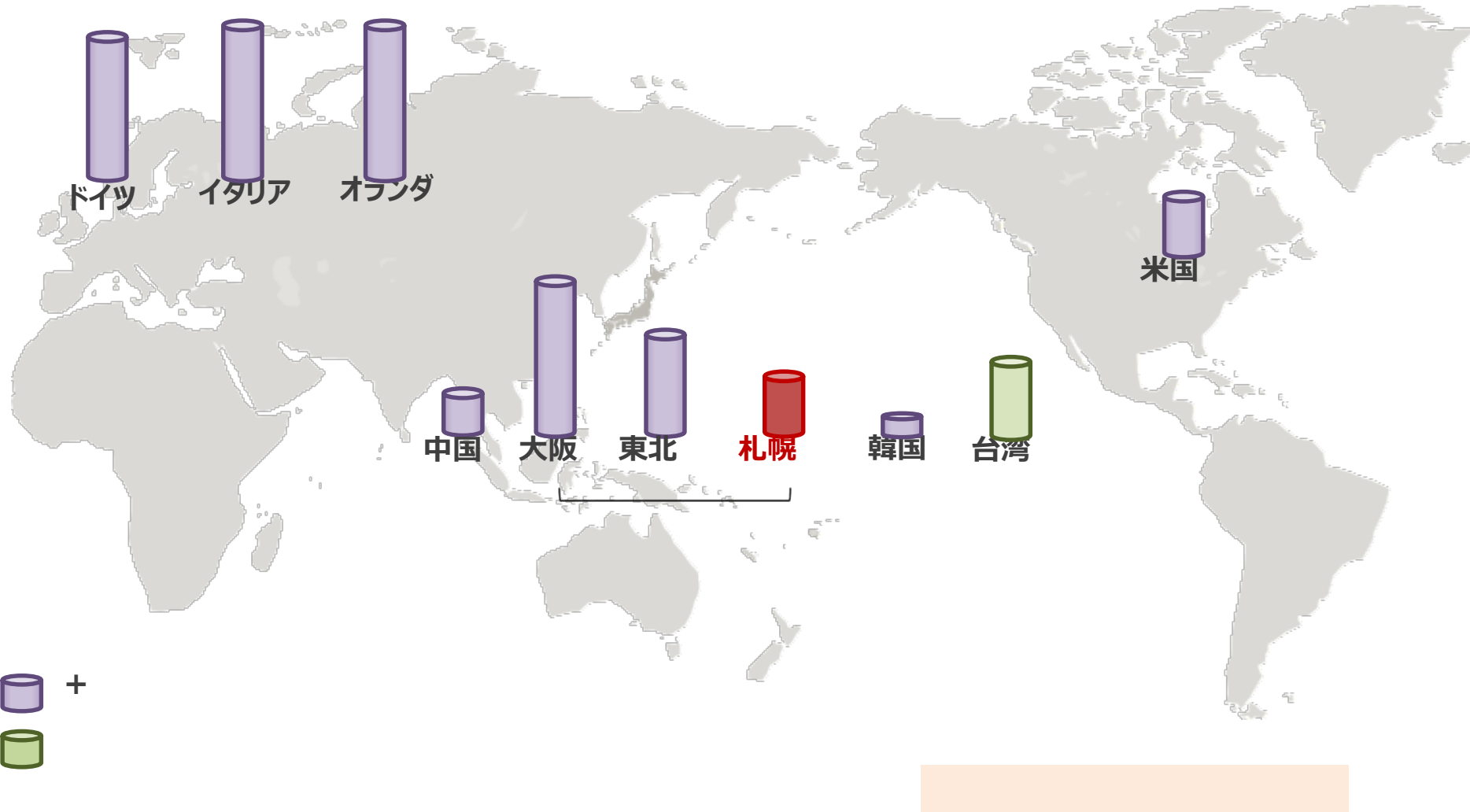
体重 1 kgあたりに換算

1日に摂取しても
安全とされている量
4 pg-TEQ/kg/日
より少ない



※毒性等量 (TEQ: Toxic Equivalent Quantity) の算出には、WHOの1998年度版の
毒性等価係数 (TEF: Toxic Equivalency Factor) TEF1998を用いた。

札幌の母血液中のダイオキシン濃度は低い



母の特徴とダイオキシン濃度

母の年齢（25-29歳 vs <25歳）

母の年齢（30-34歳 vs <25歳）

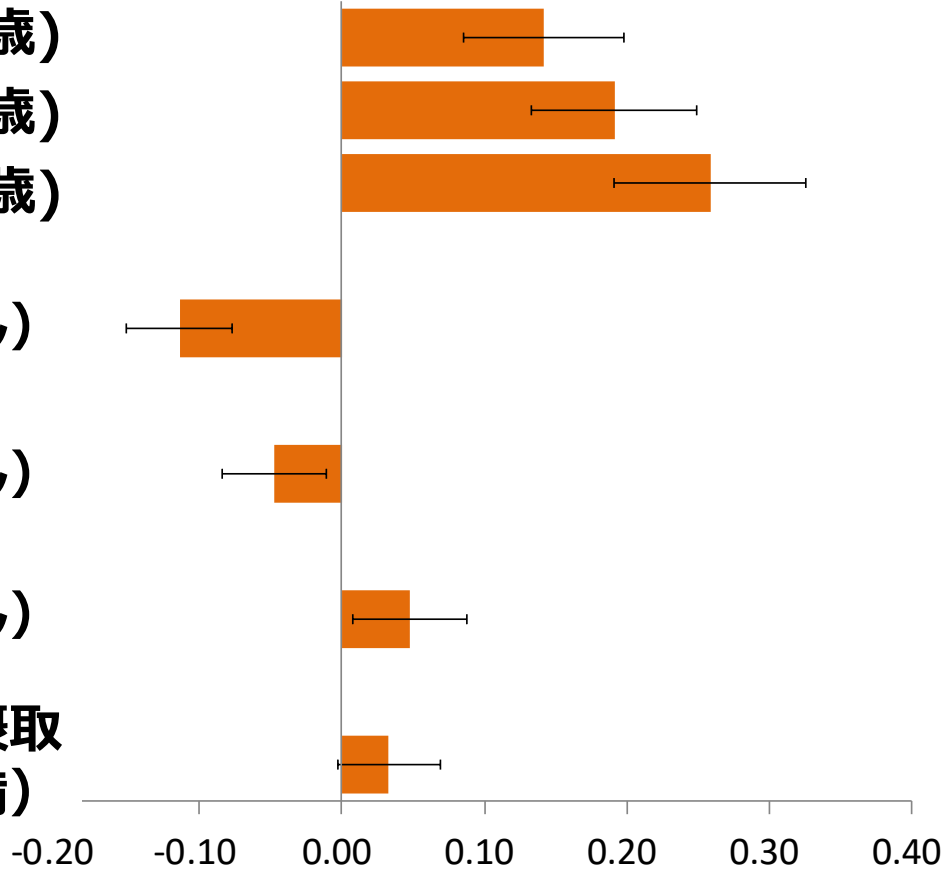
母の年齢（>35歳 vs <25歳）

出産歴（有り vs 無し）

喫煙歴（有り vs 無し）

妊娠中の飲酒（有り vs 無し）

週あたりの近海魚摂取
(>1回以上 vs 1回未満)

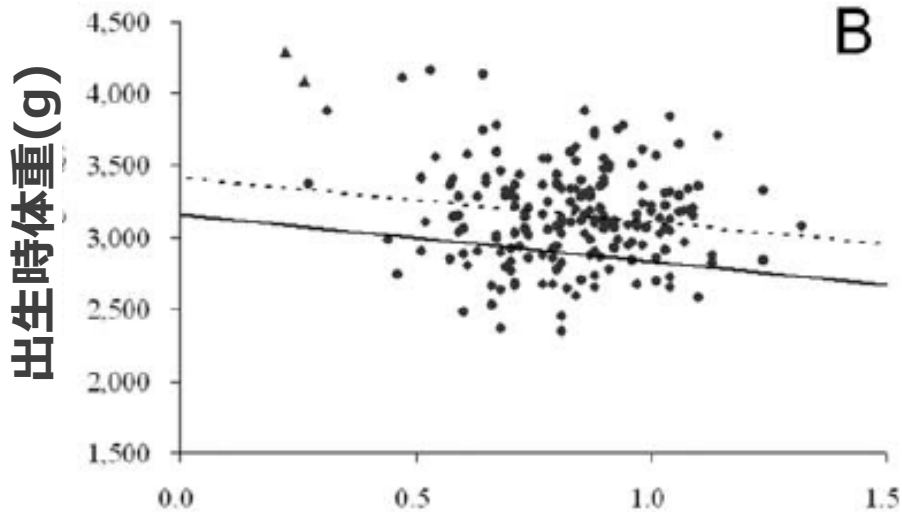


低い ← → 高い

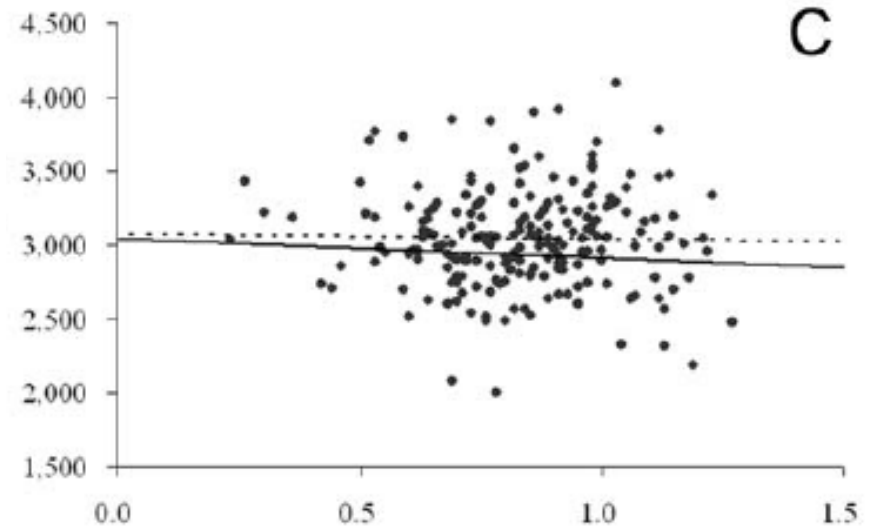
ダイオキシン濃度 (pg/g lipid)

母体血中ダイオキシン濃度が高いと 男児と出生体重が小さい

男児



女児



精神神経発達



BSID-II (Bayley Scales of Infant Development, second

母体血中ダイオキシン濃度が高いと 6か月児の運動発達の遅れ

	MDI			PDI		
	β	t	p	β	t	p
< PCDD >						
2,3,7,8-TCDD	-0.150	-1.714	0.089	-0.105	-1.235	0.219
1,2,3,7,8-PeCDD	0.067	0.771	0.442	-0.036	-0.423	0.673
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.035	-0.394	0.694	-0.124	-1.462	0.146
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.023	0.259	0.796	-0.045	-0.520	0.604
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.002	0.026	0.979	-0.189	-2.284	0.024 *
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.219	-2.395	0.018 *	-0.240	-2.749	0.007 **
OCDD	-0.173	-1.864	0.065	-0.172	-1.927	0.056
< PCDF >						
2,3,7,8-TCDF	-0.050	-0.584	0.560	-0.178	-2.175	0.031 *
1,2,3,7,8-PeCDF	0.014	0.158	0.875	-0.196	-2.412	0.017 *
2,3,4,7,8-PeCDF	0.022	0.252	0.801	-0.046	-0.544	0.588
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.107	-1.199	0.233	0.137	1.615	0.109
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.099	-1.117	0.266	-0.167	-1.990	0.049 *
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.026	0.302	0.763	-0.167	-2.012	0.046 *
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-0.042	-0.482	0.631	-0.064	-0.763	0.447
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OCDF	-0.057	-0.656	0.513	-0.032	-0.390	0.697

ダイオキシンの影響は18か月児ではみられない

	Boys		Girls	
	MDI	PDI	MDI	PDI
2,3,7,8-TCDD	-0.09	-0.16	0.15	-0.17
1,2,3,7,8-PeCDD	-0.08	-0.05	0.19	-0.18
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.02	-0.06	0.04	-0.19
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.00	0.05	0.25	-0.20
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.00	-0.01	0.07	-0.28
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.03	-0.03	0.11	-0.08
OCDD	0.01	-0.14	0.19	0.02
2,3,7,8-TCDF	-0.05	0.02	-0.03	0.07
1,2,3,7,8-PeCDF	-0.10	0.16	0.12	-0.05
2,3,4,7,8-PeCDF	-0.15	-0.10	0.25	-0.10
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.07	-0.12	0.02	-0.24
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.44	-0.11	0.24	-0.20
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-0.44	0.09	-0.12	0.01
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-0.09	-0.18	0.34	0.02
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	ND	ND
OCDF	-0.02	-0.16	ND	ND

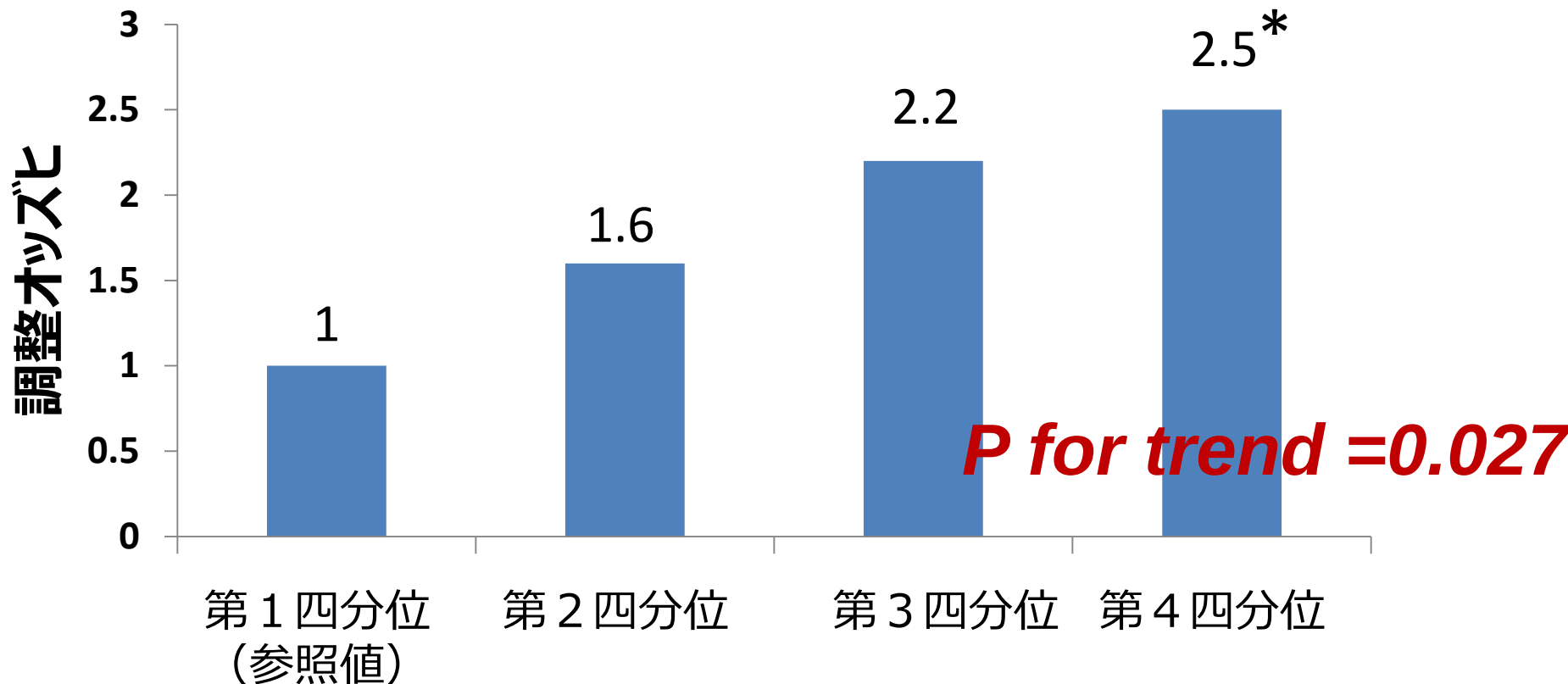
ダイオキシン濃度が高いと 男児で臍帯血中IgEが低い

	出生時IgE β (95% CI)	
すべて	-0.14	(-0.63, 0.35)
男児	-0.87	(-1.68, -0.06)
女児	0.27	(-0.38, 0.91)

Adjusteda (ALL): adjusted for maternal factors (age, parity, smoking during pregnancy, pelagic fish intake during pregnancy, allergic history), and paternal allergic history, annual household income, blood sampling period, and infant gender.

Adjustedb (boy and girl): adjusted for potential confounding factors excluding infant gender from adjusteda (ALL) in stratified analysis by infant gender.

ダイオキシン濃度が高いと 18か月児の中耳炎リスクの増加



OR (95%CI) versus the first quartile (reference) in the logistic regression model adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance and blood sam

Miyashita et al., Env Res, 2011 ¹⁷

ダイオキシン濃度が高いと 7歳児の喘鳴リスクの増加

	3.5歳		7歳	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
いずれか	0.61	(0.16, 2.30)	2.17	(0.49, 9.59)
食物アレルギー	0.99	(0.21, 4.79)	1.39	(0.24, 8.05)
湿疹	0.82	(0.17, 3.96)	1.02	(0.21, 4.88)
喘鳴	0.44	(0.05, 3.59)	7.81	(1.42, 42.94)

OR (95%CI) versus the first quartile (reference) in the logistic regression model adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance and blood sampling period *P< 0.05

結果のまとめ

曝露レベルは低濃度であっても、母体血中ダイオキシン類濃度が高いと、

- 出生時体重：低下
- 出生時甲状腺ホルモン：fT4の上昇、TSHは変化なし
- 出生時IgE：低下
- 神経発達：6カ月の運動発達の遅れ、1.5歳は影響なし、3.5歳の問題行動は影響なし
- 免疫系：1.5歳の中耳炎リスクの増加、7歳の喘鳴リスクの増加

prenatal dioxins exposure (TEQ pg/g lipid) and children's health, Sapporo cohort.

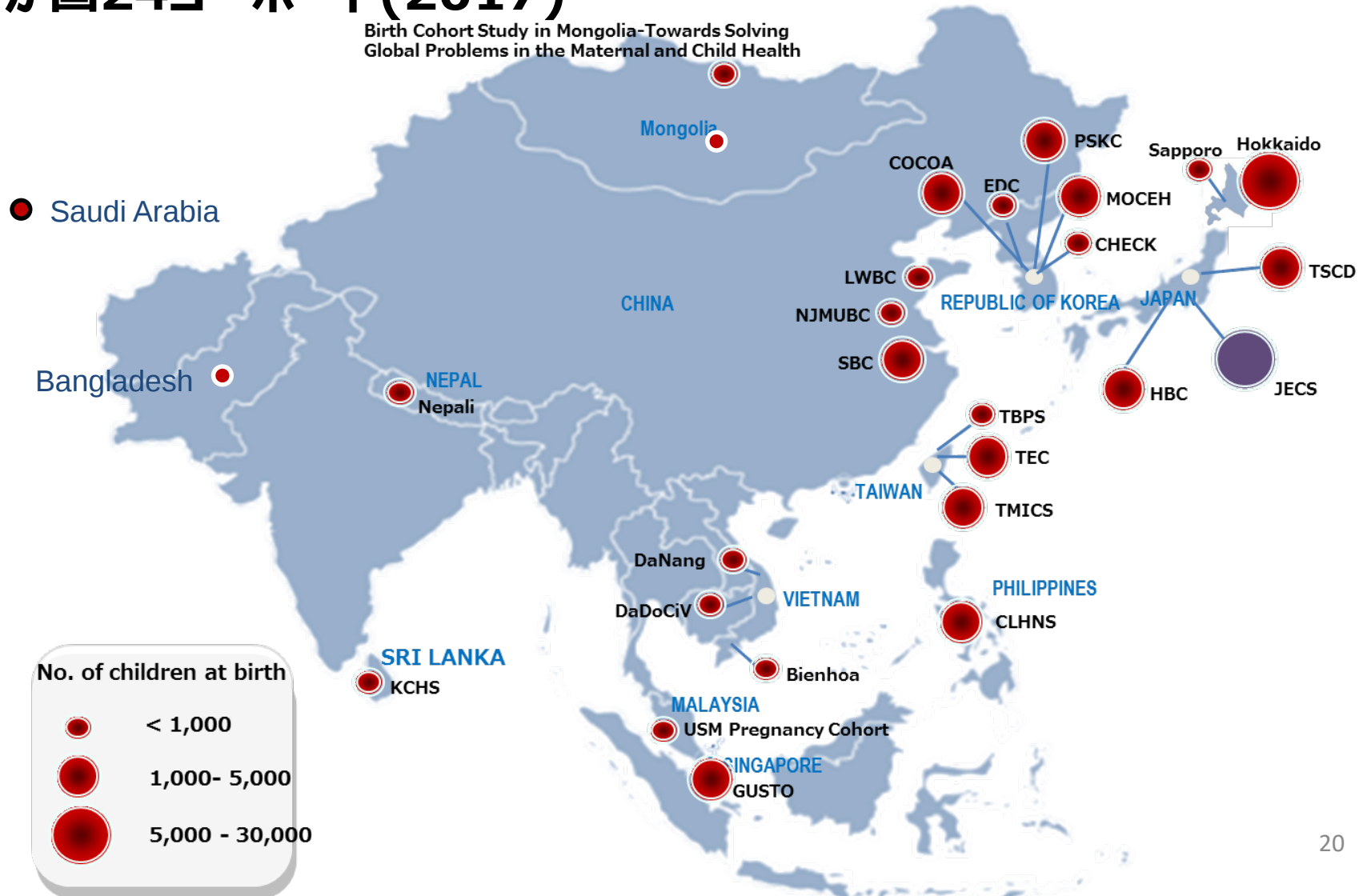
Outcome	N	Findings	Reference
Birth weight	398	Significant decrease. Individual congener assessment found 2,3,4,7,8-PeCDF had a significant negative influence (per log 10 unit: $\beta = -224.5$ g; 95% CI: -387.4 to -61.5).	(Konishi et al., 2009)
Thyroid hormones (TSH, free T4)	358	Log 10 Σ dioxin (TEQ) was associated with increased infant free T4 ($\beta = 0.224$ ng/dL; 95% CI: 0.016–0.433) overall, and the association was more significant in boys ($\beta = 0.299$ ng/dL; 95% CI: 0.011–0.587).	(Baba et al., 2012)
IgE at birth	112	Total dioxin-like compounds were associated with decreased cord IgE in males ($\beta = -1.01$; 95% CI: -1.79 , -0.23).	(Washino et al., 2007)
Neurodevelopment (BSID-II) 6 months	134	Several dioxin isomers showed adverse effects on motor development in 6-month-old male infants.	(Nakajima et al., 2006)
Neurodevelopment (BSID-II) 1.5 years	122	No association was observed between any of the dioxin isomers and neurodevelopment in males. In contrast, the levels of six dioxin isomers were significantly positively associated with mental development, and this unexpected finding might be attributable to residual confounding factors.	(Nakajima et al., 2017)
Wheeze eczema Otitis media At 1.5 years	364	Polychlorinated dibenzofuran was associated with increased risk in male infants (OR: 2.5; 95% CI: 1.1–5.9). 2,3,4,7,8-PeCDF was associated with increased risk of otitis media (OR: 5.3; 95% CI: 1.5–19).	(Miyashita et al., 2011)
Intelligence (K-ABC) 3.5 years	144	K-ABC scores were not associated with prenatal exposure to dioxins.	(Ikeno et al., 2013)
Wheeze eczema Otitis media at 3.5 and 7 years	239	Total DLCs were associated with increased risk of wheeze in children up to aged 7 years (OR: 7.81; 95% CI: 1.4–43).	(Miyashita et al., 2017)

BSID-II, the Bayley Scales of Infant Development second edition; CI, confidence interval; DLCs, dioxin like compounds; K-ABC, Kaufman Assessment Battery for Children; OR, odds ratio; T4, thyroxine; PeCDF, penta-chlorinated dibenzofurans; TEQ, Toxicity equivalency quantity; TSH, thyroid stimulating hormone.

アジアとの研究協力

Birth Cohort Consortium of Asia 11か国24コーホート(2017)

Birth Cohort Study in Mongolia-Towards Solving
Global Problems in the Maternal and Child Health

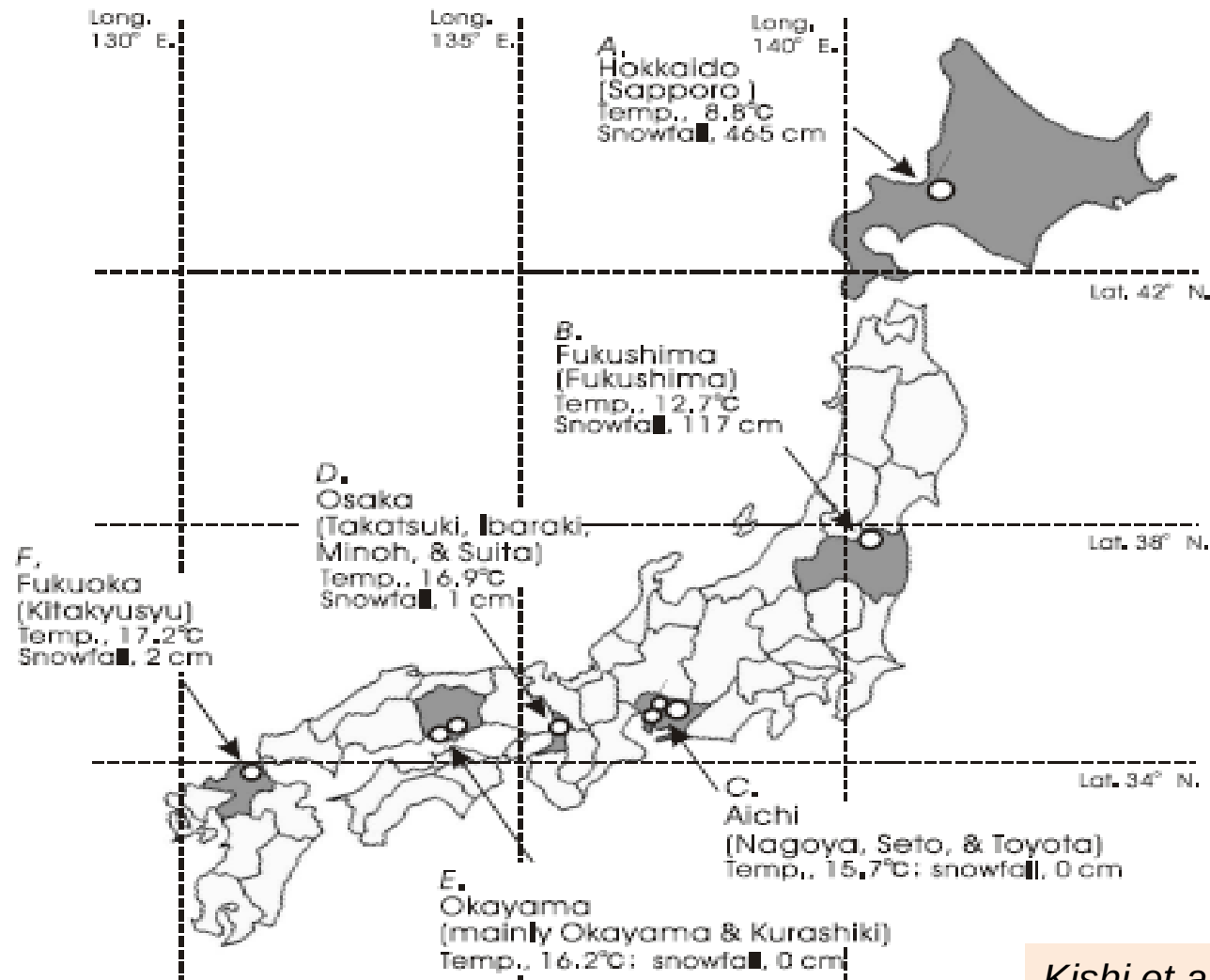


1. プロジェクト研究

② 室内空気質と健康

調査を実施した6地域

札幌、福島、愛知、大阪、岡山、福岡

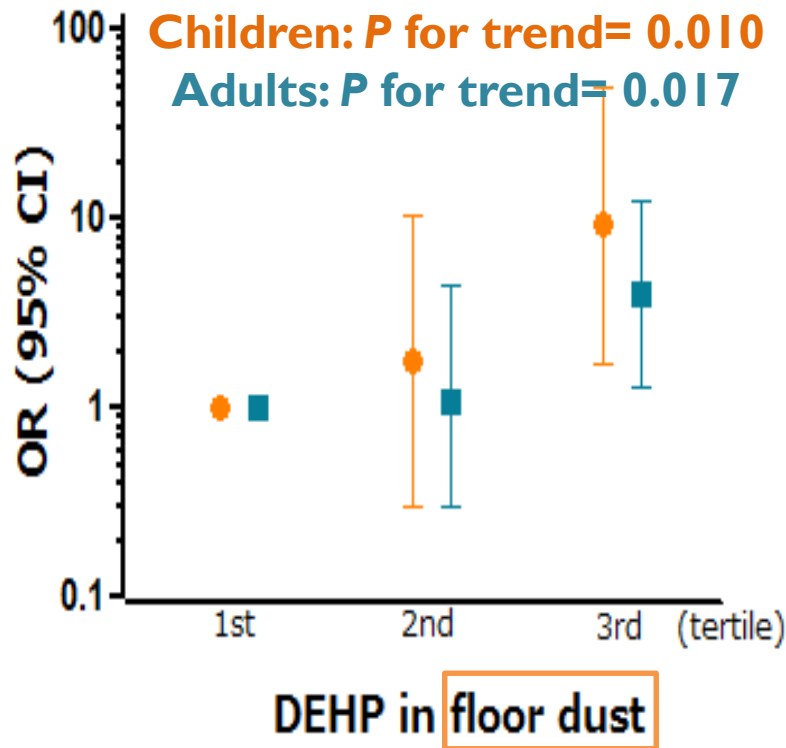


住宅訪問で実施した室内環境測定項目

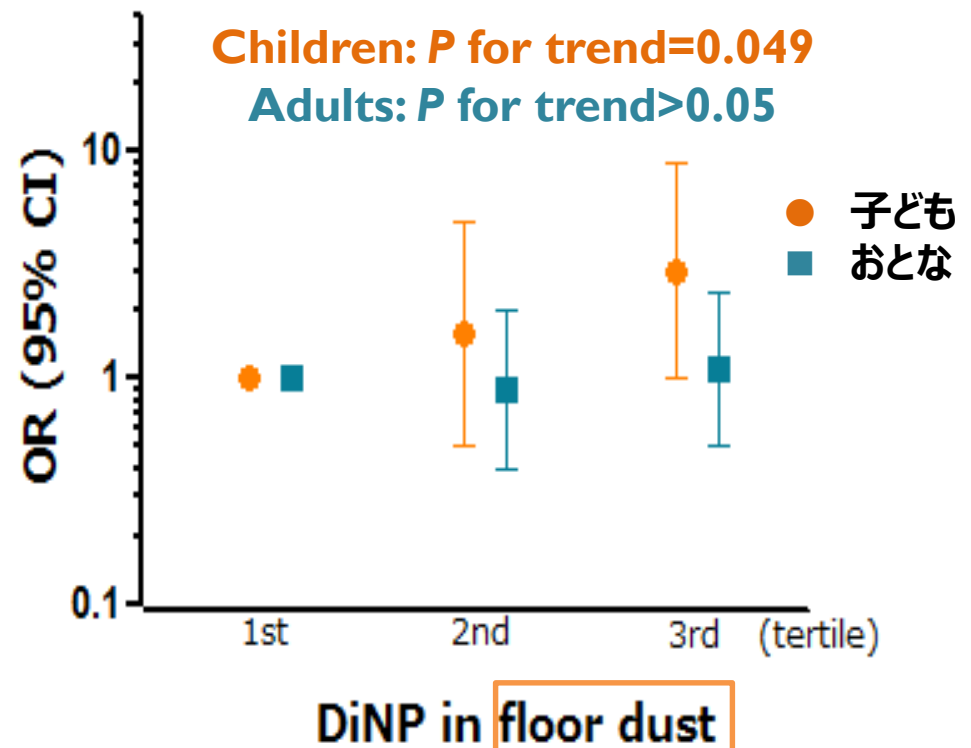
	室内空气中	室内ダスト中
化学物質	アルデヒド類（13化合物）	
	VOC類（29化合物）	
	微生物由来MVOC（8化合物）	
	半(準)揮発性有機化合物（SVOC） ・ フタル酸エステル類7化合物 ・ リン酸トリエステル類11化合物 ・ アジピン酸ジエステル ・ 殺虫剤（ピレスロイド5種、有機リン10種）	
微生物	真菌同定	Bグルカン(真菌由来) エンドトキシン(細菌由来)
アレルゲン		ダニアレルゲン Der p1, Der f1

床ダスト中の DEHP、DiNP濃度が高いとアレルギー性鼻炎・結膜炎のリスクが上がる

アレルギー性結膜炎



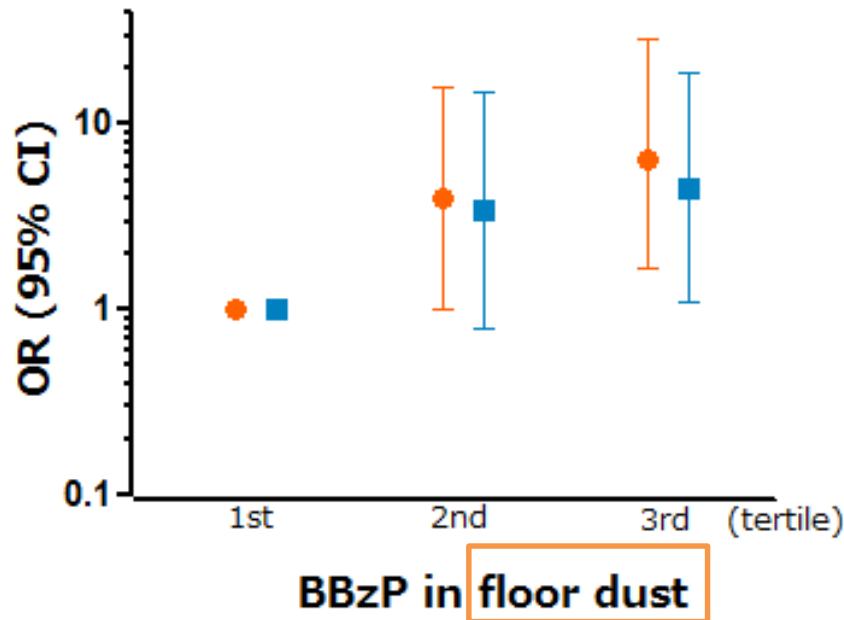
アレルギー性鼻炎



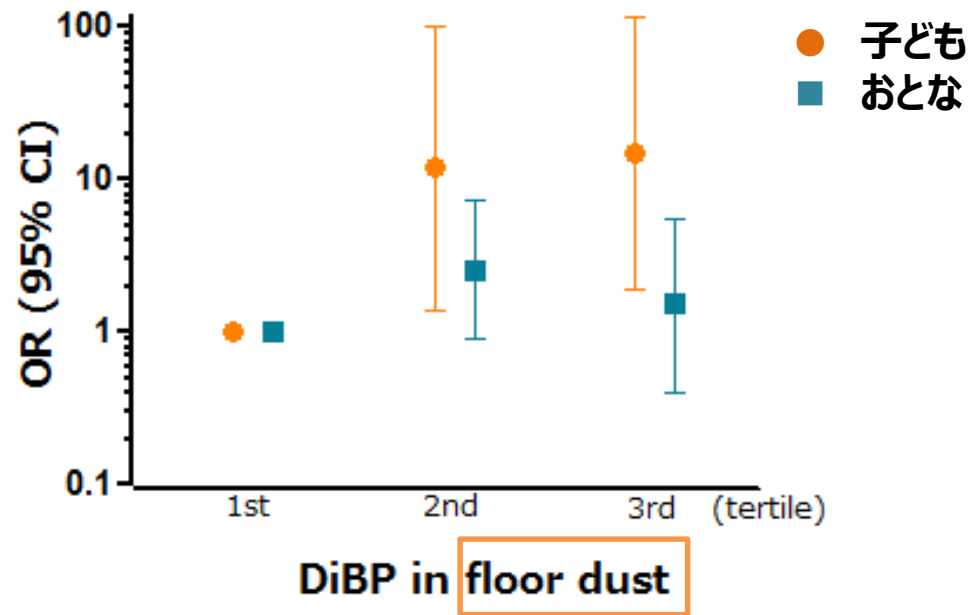
床ダスト中のBBzP、DiBP濃度が高いと アトピー性皮膚炎のリスクがあがる

アトピー性皮膚炎

Children: P for trend=0.007
Adults: P for trend=0.041



Children: P for trend=0.010
Adults: P for trend >0.05



2. WHO研究協力センター活動へ

WHOCCとしての3つの役割（TOR）

1. 化学物質ばく露によるハザードや健康障害予防に関する調査及び研究能力向上においてWHOを支援
2. 化学物質ばく露と健康に関する研究成果や科学的知見をガイドライン、マニュアル、あるいは研修モジュール等のWHO資料に生かす
3. 特に脆弱な人々の化学物質ばく露によるハザードや健康障害予防に関する研修や知識向上にむけてWHOを支援

環境と健康に関する研究や知識の向上： 研究者や大学院生の受け入れ

世界各国かの研究者や大学院生の受け入れ

- 2016年12月～2017年3月 Dr. Maria Pythias Espino（フィリピン大学理学部化学科准教授）
- 2016年4月～Rahel Ketema Mesifin（エチオピアより現保健科学院修士課程）
- 2017年4月～Tsai MengShan（国立台湾大学博士課程）
- 2017年12月～ Kamonwan Promtes（タイマヒドン大学博士課程）



化学物質と健康に関する知識の向上： ソウル大学校と共同講義を開催



WHO子どもの環境と健康に関する 研修資料の翻訳

- 3つの研修資料の和訳版を公開
Why Children? (なぜ子ども?)
- Children are not little adults (子どもは小さな大人ではない)
- Chemicals 子どもと化学物質

<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/whocc/whomaterial/>

Children and chemicals

ACUTE POISONINGS

According to Poisons Centres :

- ❖ Up to 50% to 70% of the calls are about children exposed to chemicals or actually poisoned
- ❖ Number of poisoning cases is underestimated
- ❖ Cases of exposure are mostly acute and accidental
- ❖ The majority are between 1 & 4 years old
- ❖ Boys are more affected
- ❖ The outcome is usually favourable
- ❖ Mortality is usually low



U.S. Environmental Protection Agency

26

Children and chemicals

急性中毒

毒物センターによると:

- ❖ かかってくる電話の50%～70%までが、化学薬品に暴露された、または実際中毒を起こしたというものである。
- ❖ 中毒の件数は過小評価されている。
- ❖ 暴露のケースのほとんどは、急性かつ偶発的なものである。
- ❖ 大多数は1～4歳である。
- ❖ 男の子の方が影響を受けやすい。
- ❖ 予後は通常良好である。
- ❖ 死亡率は通常低い。



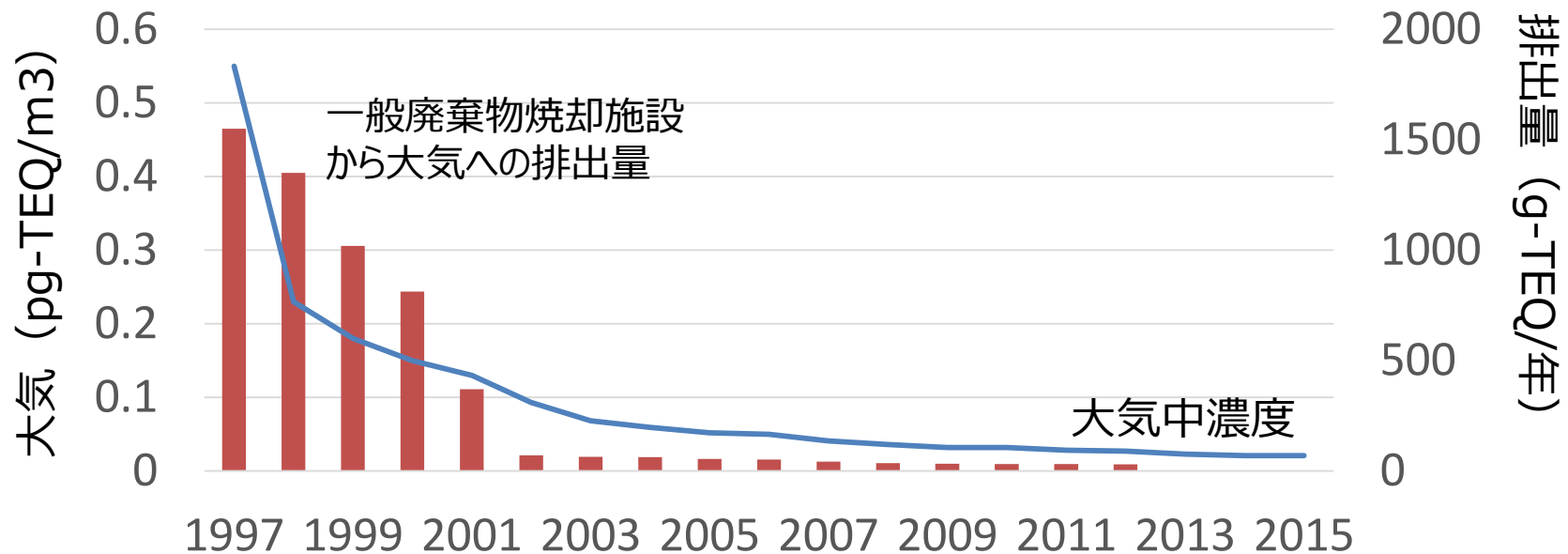
U.S. Environmental Protection Agency

13

科学的知見を活かす：化学物質に関する情報シート (Communication sheets)の作成を計画中

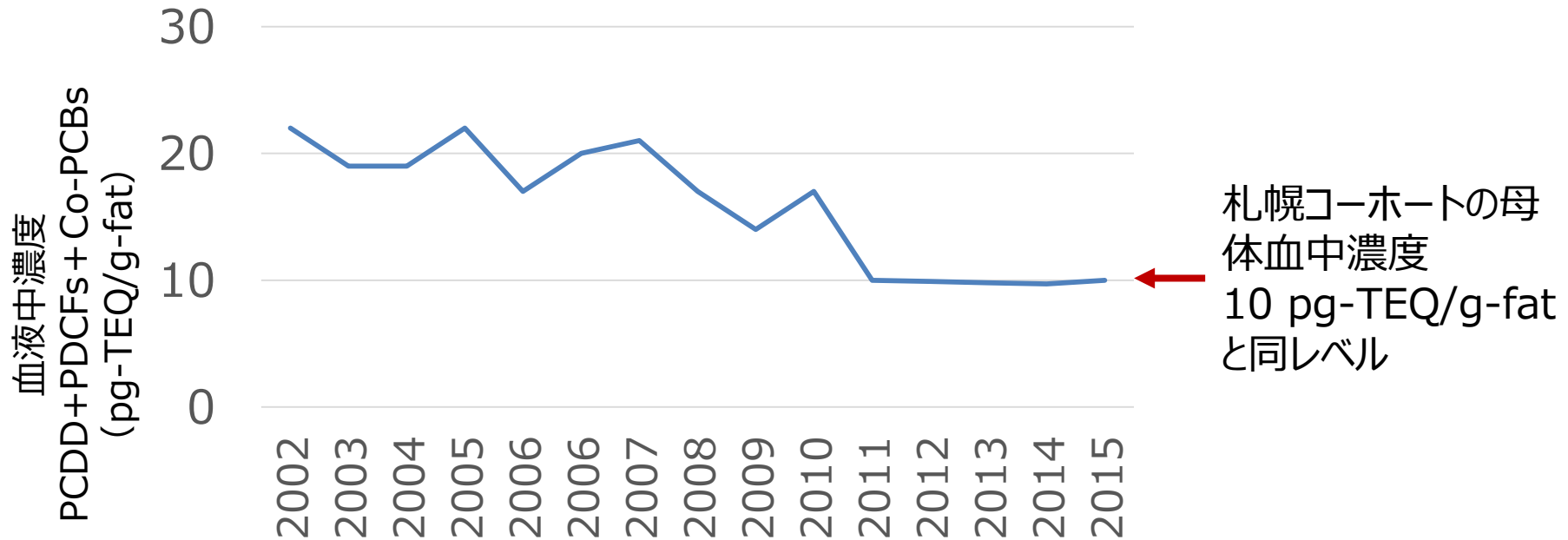
目的：科学的知見や関連情報を示す情報シートを作成し、市民に環境化学物質に関する知識を伝える

日本では**ダイオキシン類**への環境対策が進み、汚染レベルは低下



環境省：平成27年度 ダイオキシン類にかかる環境調査結果

一般住民の血中濃度も低下、 それでも次世代健康影響が懸念される

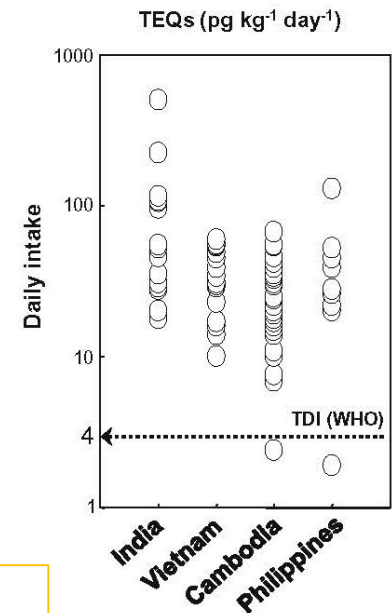


環境省：

平成27年ダイオキシン類の排出量の目録日本人における化学物質の曝露量について
ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査及びばく露実態調査結果報告書

各国の科学的知見を検索 (PubMed)してみると WPRO地域では??

- 中国：2002年以降知識が向上、曝露レベルが低下、しかし、焼却炉や廃棄物処理場近くの曝露レベルが高い (Zhao et al., EHP2011)
- ベトナム：ベトナム戦争時のエージェントオレンジ（枯葉剤）による高濃度地域 (Schechter et al., 1995)
->その次世代影響が今も残る？
(Kido et al., 2014; Nishijo et al., 2012)
- 母乳中濃度から推測する乳児の曝露濃度はWHOの基準値を超えているかもしれない→
(Tanabe and Munh 2010)



**WPRO地域の曝露実態、各国の工業化や
経済発展のレベルに合わせた啓発が必要！**

国連が進める持続可能な開発目標達成に貢献

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS

世界を変えるための17の目標



ご清聴どうもありがとうございました

