



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本で初めての本格的な出生コホート研究(環境と子どもの健康に関する北海道スタディ)17年の成果と環境省エコチル研究について
Author(s)	岸, 玲子
Citation	日本小児呼吸器学会雑誌, 30(1), 63-66
Issue Date	2019-06
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95876
Type	journal article
File Information	JJPP 30(1) 63-66.pdf



JAPANESE JOURNAL OF PEDIATRIC PULMONOLOGY

日本小児呼吸器学会雑誌

Vol. 30 No. 1 2019

日本小児呼吸器学会

JAPANESE SOCIETY OF PEDIATRIC PULMONOLOGY

<http://jspp1969.umin.jp/>

総説

日本で初めての本格的な出生コホート研究 (環境と子どもの健康に関する北海道スタディ) 17年の成果と環境省エコチル研究について

岸 玲子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

要旨：2001年から厚生労働科学研究で日本で最初の本格的な出生コホート研究で「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ：先天異常・発達・アレルギー」を立ち上げた。17年にわたって追跡している。PCB・ダイオキシン類，有機フッ素化合物など半減期の長いPOPsでは母の曝露濃度が体格，甲状腺機能，性ホルモンに影響を与え，生後の神経発達，感染症アレルギー等にも影響を与えた。北海道スタディ17年の経験から見えてきた出生コホート研究の強みと今後の課題，あわせて環境省エコチル研究について述べる（表1）。

Key Words：環境化学物質，出生コホート 疫学研究，DOHaD 仮説 内分泌かく乱物質

北海道スタディの背景と目的，特徴

日本では，胎児期からの環境曝露影響を前向きに検討する出生コホート研究は2000年まで存在しなかった。2001年より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（The Hokkaido Study on Environment and Children's Health：Malformation, Development and Allergy）」を立ち上げた¹⁾。

世界では，1996年に“*Our stolen future*”が出版され²⁾，特に内分泌かく乱作用が大きな関心を集め各国で研究が始まった。取り上げられ

た多くはPCBなどの環境濃度が高い地域での問題であった。しかし，日常生活レベルの曝露でも影響が認められるか，その濃度はどのくらいか？ 遺伝的なハイリスク集団を疫学的に検討することも急務と考え，出生コホート研究を開始した。

北海道スタディは大小2つの前向きコホートから構成され，ひとつは地域ベースの37医療機関における北海道コホートで母児20,926人ペアである。もうひとつは，札幌の一産科医療機関を受診した妊婦を対象にした小規模な札幌コホート母児514人ペアである。

表1 北海道スタディの特徴

北海道大規模コホート		札幌コホート
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）
特 徴	1. 低濃度の環境化学物質の次世代影響を解明 2. 母体血・臍帯血を保存，胎児期の環境曝露測定と生後の曝露評価 3. 先天異常，出生時体格，発育，神経行動発達，免疫・アレルギー，内分泌ホルモン等のリスク評価 4. 化学物質代謝や疾病感受性遺伝子などを考慮したハイリスク群の特定（遺伝子多型SNPs） 5. エピゲノム解析を通じた環境遺伝交互作用やメカニズムの解明	

北海道スタディでこれまでに得られた成果(概要)

現在、子どもたちを16歳まで追跡をしているが、以下、紙幅の関係で残留性有機汚染物質 Persistent Organic Pollutants (POPs) を主として結果を述べる³⁻⁵⁾。

(1) PCBs・ダイオキシン類曝露による出生体重、精神発達、感染症アレルギーなどへの影響

出生時体重については、母体血中の総PCDFs濃度、総PCDFs/TEQ濃度が高いほど出生体重を有意に約300g低下させ、男児では総PCDDs濃度、総ダイオキシンTEQレベルが高いほど体重を下げた。異性体別では、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) により出生時体重の有意な減少が認められた。しかし、女児では影響は認められなかった。

神経発達については、母体血中PCDFとPCDDの特定の異性体濃度が高くなると生後6か月時のベイリー乳幼児発達検査II (Bayley Scale of Infant & Toddler Development- II ; BSID- II) の得点が低く、特に運動発達に顕著で、男児に影響が強かった。総ダイオキシンTEQ値もBSID- IIの得点と有意な負の関連が見られた。18か月時のBSID- IIへの影響は6か月時より小さく成長に伴い胎児期影響が見えづらくなった。

42か月時のKABCによる知的機能の測定では、全体としては知的機能とdioxin like compound (DLC) の間に負の関連は見られなかった。しかし、性別ごとに解析を行うと、女児では知識・技能の習得度尺度とDLCの間に正の関連が、男児では認知処理過程尺度とDLCに負の関連が有意であり、性別によって影響が異なることが示唆された。

免疫アレルギーについては、母の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⁹⁾、生後18か月までの感染症(最も罹患頻

度が高かった中耳炎)と有意の関連が認められた。TEQ値はPCDFsが10倍増加すると中耳炎オッズ比(Odds Ratio ; OR)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た。上記は、油症などの高濃度な曝露で報告された結果と一致し、日常生活の低濃度曝露において、児の免疫への影響を世界で初めて報告した。さらに生後の追跡で3歳半では明白な影響は見いだせなかったが、7歳の時点ではダイオキシンによる児の喘鳴のリスクが7.8倍に認められ免疫系への影響が持続することが明らかになった。

(2) PFASs曝露の出生体重・精神発達、感染症アレルギーなどへの影響

PFASsは、炭素鎖にフッ素が結合し、末端にアルキル基またはスルホン基を持つ界面活性剤である。撥水・撥油性、熱・化学的安定性をもち、半導体等の製造現場にて使用されるほか、調理器具、食品包装資材、アウトドア用品、防水スプレーとして日用品に含有される。PFOSは残留性が高いことからストックホルム条約において規制され、PFOAも自主規制による排出削減への取り組みが始まっている。PFASsは高濃度汚染地域で住民への影響が問題となり、3M社では訴訟を恐れて2000年代に生産を中止した。アジアでは引き続き生産されている。

我々はまず、出生体重との関連を調べたところ、母体血PFOS濃度は女児の出生体重を有意に低下させた。また、その影響は女児でより顕著であった。免疫アレルギーについて、PFOAは高濃度になるほど臍帯血IgEを低下させ、生後18か月のアレルギー・感染症リスクとは有意な関連が認められなかった。精神運動発達については、母体血PFOA濃度が上昇すると、6か月における女児のBSID- IIの精神発達のスコアの低下が見られましたが、18か月ではその影響は認められなかった。

北海道コーホートについては、2003年から2011年にPFASs11種類を測定した免疫アレルギーについては2歳時では、女兒のみにおいて母体血中PFUnDA, perfluorotridecanoic acid (PFTTrDA)濃度が高いほど、2歳児の湿疹の発症リスクが量反応的に低下し、免疫抑制の可能性が示唆された。さらに、母体血中PFASs濃度と4歳のアレルギー疾患および感染症との関連を検討し、胎児期PFASs曝露濃度が高いほど、4歳の時点でアレルギー疾患や湿疹のリスクが低下した。一方、中耳炎、肺炎、水痘やRSウイルス感染症など感染症の罹患リスクは上昇した。

(3) 化学物質曝露が胎児の性・ステロイドホルモンへ与える影響

北海道スタディでは、人の疫学研究で初めて胎児期の環境化学物質曝露が、ステロイドホルモンバランスをかく乱する可能性が示唆された。PCBやダイオキシン曝露は、諸外国よりも低い曝露レベルであったが、母の曝露濃度が高いと児のinhibin Bが低い結果が得られた。母体血中のPFAS濃度と出生時の性ホルモンの関連を検討した。男児ではPFOS濃度とプロゲステロン, inhibin B, Insulin like factor 3 (INSL3), テストステロン/エストラジオール比と負の相関があり、女児では、PFOSとプロゲステロン, SHBG, プロラクチンと負の相関がみられた。有機塩素系農薬でも、同様の作用が認められた。

(4) アディポカインへの影響

臍帯血中のアディポネクチン, レプチン濃度が母体血中の環境化学物質濃度と関係するかを検討した。母体血中のPFOS濃度の増加は、臍帯血中アディポネクチン濃度を上昇させた。成人では、アディポネクチンやレプチンは肥満やメタボリックシンドロームの指標となっており、さらに近年はレプチンが神経精神行動発達と関係する可能性も指摘され始め、今後の成長

過程における、子どものアディポサイトカイン濃度を注意深く観察していく必要がある。

(5) 遺伝的感受性

母親が喫煙者で、多環芳香族炭化水素の代謝に関わる(*CYP1A1*)、および(*GSTM1*)遺伝子多型や、発がん性物質ニトロソアミン類の代謝に関わる(*NQO1*)および(*CYP2E1*)遺伝子多型や、DNA修復に関わる(*XRCC1*)遺伝子多型について特定の組み合わせをもつと、児の出生体重はより大きく低下した。受動喫煙の影響については母体血漿中のコチニン濃度を分類したところ、コチニン濃度が高くなるほど出生体重は量依存的に低下し、特に*AHR*と*XRCC1*遺伝子多型の違いによってこの量依存的な関係が大きく異なった。さらに母の妊娠中の受動喫煙と*CYP1A1*遺伝子多型が、母の妊娠中の受動喫煙と3歳までの児の頭囲発育の違いとの関連に違いをもたらした⁶⁾。

環境省エコチル研究や今後のコーホート研究の課題について

環境省エコチル研究のモデルにもなり、計画設計時から協力している。エコチル調査は全国15のユニットセンターで2014年までの3年間で10万人余りの妊婦をリクルートし、その後、我々は北海道内(札幌, 旭川, 北見地域)で8000人の母の同意を得て、現在、7歳児までを追跡している。現在出生時のデータ解析が進んでおり、化学物質の出生体重へのデータが出始めたところである。

出生コーホート研究の今後の課題を述べると、世界各国と協力して各地域での有害環境の危険性のレベルを調査し、環境化学物質が引き起こす次世代影響を明らかにすることが今後の予防策を作成するために重要である。我々は台湾、韓国のコーホートのPrincipal Investigatorsと相談し、BiCCA (Birth Cohort Consortium of Asia) を2011年に設立した⁷⁾

今後は、コホート連携により、メタ解析や統合解析を行い、政策への反映をできるだけ訴えていきたい。たとえば、POPs条約で濃度が低下したPFOSとPFOAに比べて、国内で曝露量が増加しているPFNA、PFDなど（代替物質で）炭素鎖が長いPFASsのリスク評価を行うことで規制など対策に活用できる。

利益相反はありません。

文 献

- 1) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, et al: Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epi* 2011; 40: 611-618.
- 2) Colborn TD, D Myers JP: *Our Stolen Future: Are we threatening our fertility, intelligence, and survival? A scientific detective story*: Dutton, 1996.
- 3) Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, et al: Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2013. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 429-450.
- 4) Kishi R, Araki A, Minatoya M, et al: The Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2017. *Environ Health Prev Med* 2017; 22: 46.
- 5) Kishi R, Araki A, Minatoya M, et al: The importance, advantages, and disadvantages of different-sized cohorts *Sci Total Environ* 2018; 615: 1143-1154.
- 6) Kishi R, Araki A, Miyashita C, et al: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. in Sata F, Fukuoka H, Hanson M (Eds.). *Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease*. Springer Nature Singapore. 2019; 145-163
- 7) Kishi R, Zhang JJ, Ha EH, et al: Birth Cohort Consortium of Asia (BiCCA) – Current and Future Perspectives, *Epidemiology* 2017; 1: S19-S34.

[2019年3月5日受稿]