
エコチル調査 国際シンポジウム in 北九州
Japan Environment and Children's Study (JECS) International Symposium in Kitakyushu, Japan

第二部
エコチル調査の取組状況と期待

PART 2.
Current status of and expectations for JECS

2-1 エコチル調査の取組状況

佐藤 洋

エコチル調査コアセンター、国立環境研究所

エコチル調査は、環境要因が子どもの健康に与える影響、特に胎児期から小児期にわたる化学物質ばく露や生活環境が子どもの健康にどのような影響を与えているのか明らかにする目的で行われている環境省主宰の出生コーホート調査である。本調査は環境省の企画・立案の下で、国立環境研究所におかれたコアセンターが研究実施機関となり、地域の調査を担当するユニットセンター（大学医学部）やメディカルサポートセンター（国立成育医療研究センター）と協働して実施している。

すでに昨年（2011年）1月から、出産予定日が2011年8月1日以降の妊婦さんを対象として、3年間にわたる対象者のリクルートを開始した。2012年1月末時点で、25,055名（妊婦さん）が協力に同意し、調査に参加している。提供頂いた妊娠中の血液や尿の検体で直ちに検査した生化学検査等の結果は適宜参加者に返却している。これまでの血液検査結果（妊娠12～16週）では、特異的IgE抗体（アレルギー原因物質に対する抗体の量）について、ダニやスギの陽性者は多い一方で、卵白に関しては少ない傾向を認めた。また、妊娠中は血清コレステロール値が高くなることが報告されているが、実際に分布が高い方に偏る傾向を認めた。調査は順調に進行中で、11,069名（2012年1月末時点）の配偶者（お父さん）にもご参加頂くとともに、1万を超えるお子さんの誕生を迎えて、そのお子さん達の発育をフォローアップしていく段階に入っている。

エコチル調査は、日本でも屈指の規模の長期的な調査で、かつ日本の未来を担う子ども達を対象としていることから、調査継続にあたっては社会全体の理解と応援を必要とする。そのため、広報活動には力を入れており、環境省が中心となって記者発表やシンポジウムを開催、コアセンターでは参加者向けのニュースレターを作成するとともに、15のユニットセンターが工夫を凝らした広報活動（イベントの開催、公共機関を利用した広告、ローカルなニュースレター発行など）を展開し、参加者のモチベーションの維持、妊娠して参加対象となる方への周知、さらに地域全体で調査を応援頂ける土台作りを実践している。

また、このエコチル調査では、追加調査という枠組みで、各ユニットセンターが本調査を研究プラットフォームとして、独創的なアイデアに基づく調査研究を企画することが可能となっている。これまでに80課題以上が提案されており、すでに複数のユニットセンターにおいて開始されている。ライフサイエンスの様々な領域の進展に寄与すると期待される。

お子さん達が13歳になるまで継続してフォローアップしていく本調査は、息の長い取り組みであり、成果の公表には時間を要するが、妊娠、出産、子どもの成長発達に関わる多くの知見が得られて、疾病予防や福祉の向上に寄与できると考えている。



2-1 Progress in Japan Environment and Children's Study

Hiroshi Satoh, MD, PhD

National Centre for Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

Japan Environment and Children's Study (JECS) is a birth cohort study aimed to evaluate the impact of environmental factors on children's health and welfare, lead by Japan Ministry of the Environment. The Study is designed to investigate effects of exposure to chemical, physical and socio-economical factors on children's health, especially at a specific stage of foetal and child development. The National Institute for Environmental Studies is a leading research institution for operating JECS in collaboration with the National Center for Child Health and Development, as a Medical Support Centre, and Regional Centres consisting of universities.

In January 2011, the recruitment started targeting pregnant women due on 1 August 2011 or later. The number of participants has reached over 25,000 in January 2012 resulting in 10,000 births. About 11,000 spouses have also joined the Study.

Clinical chemistry is being performed immediately after the collection of bio-specimen and the results are being reported back to the participants. Through the blood test during 12–16 weeks of pregnancy, it has been found that there are many with elevated specific IgE antibodies to ticks and cedar pollen while relatively few with the antibody to egg white. As is known previously, the cholesterol concentration during pregnancy is shown to be higher than non-pregnant population.

The JECS is a nationwide long-term large birth cohort study targeting a future generation. Since the community's understanding and cooperation are essential to the successful conduct of this Study, the Ministry, National Centre and Regional Study Centres have been publicizing the Study through a variety of events, advertisements on public media and local newsletters. Those activities keep participants motivated; inform potential participants about the Study and make local communities better understand and support the Study.

In addition to the Main Study, JECS allows investigators from National Centre, Medical Support Centre and Regional Centres to propose and conduct, if approved, additional investigations pertaining to the Main Study, called Adjunct Studies. There have been more than 80 Adjunct Studies proposed and a few are already under way. It is expected that those studies contribute development of a wide range of life science research.

In the JECS Study, participating children will be followed up until they turn 13 years old. It is a long-term study and will take time until anticipated outcomes will be published. This Study will serve the community improve disease prevention and health services through providing large quantity of knowledge and understanding of effects of environmental factors on pregnancy, birth and child health and development.

2-2 日本における先行研究

2-2-1 「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」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

10年前にはわが国では胎児期曝露に焦点をあてて出生前から前向きに環境リスクを検討した研究はほとんどなかった。そこで2001年から「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を立ち上げ、これまで約10年間の追跡調査を行い、環境省研究の先駆的なモデルともなった。今後のエコチル調査の参考になれば幸いである。研究の特徴は①低濃度の環境要因の影響解明に焦点を当て、②前向き研究とし母体血および臍帯血の保存により、器官形成期など胎児期の環境要因について曝露測定値に基づき、③先天異常、体格、神経行動発達、甲状腺機能、免疫アレルギーなど種々のアウトカムを対象に、リスク評価を行い、更に④化学物質代謝酵素・Ahレセプターやホルモン・神経伝達物質受容体等の遺伝子多型も考慮したハイリスク群の発見と予防対策を検討することである。大小2つのコーホートのうち「札幌市内1産院コーホート」では、妊婦514人とその出生児の神経発達への影響を測るために詳細な対面調査を実施している。出生後の感染症、アレルギーなど免疫系の影響も調べて報告している。「北海道大規模コーホート」では2万人の器官形成期・妊娠後期の母体血と臍帯血を採取し、マーカー奇形55種を調べ、生後は、発育とアレルギー、行動発達に関し環境要因との関係を追跡している。主な成果は1) 世界で初めて母体血中のPCDDs、PCDFsの同族異性体分析およびdioxin-like PCBs濃度を測定し、出生体重、IgE、生後の発達、感染症との間に有意な関連を認めた。性差があり男児に影響が強かった。2) 有機フッ素系難燃剤PFOS、PFOAと出生時体格では母体血清PFOS濃度は出生体重との間に負の関連を認めた。3) 遺伝的感受性を母のCYP1A1遺伝子、AhR遺伝子およびGSTM1についてみると、AhR遺伝子とCYP1A1遺伝子の特定の組み合わせで影響が最も強く出生体重は300g以上少なかった。発がん物質ニトロソアミン類代謝活性化に関与するNQO1遺伝子の多型では身長と頭囲にも影響がみられた。4) Barker仮説によれば低出生体重は胎児期に過酷な環境に適応し「節約型」体質にプログラミングされれば小児期の肥満や成人期疾患につながる懸念があるので追跡が必要である。5) 受動喫煙や葉酸サプリメントの影響も検討している。6) 現在、7歳・8歳児でアレルギーとADHDを追跡している。



2-2 Preceding birth cohort studies in Japan

2-2-1 Current Progress in the "Hokkaido Cohort Studies on Environment and Children: Congenital Abnormality, Development, and Allergy"

Reiko KISHI

Center for Environmental and Health Sciences, Hokkaido University

Ten years ago, in this country, few studies focused on embryonic exposures and investigated environmental risks prospectively before birth. "The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan" has been carried out since 2001, and follow-up surveys have been conducted for the past nearly 10 years. The study served as a pioneering model for the Environment Ministry's research. It is hoped that the study will help the Japan Environment and Children's Study (JECS) in the future. The study has four characteristic aspects as follows: (1) focus on elucidating the effects of low levels of environmental factors; (2) a prospective study of storing maternal and cord blood bank to obtain measurements on exposures to environment factors during, for example, the organogenesis stage of a fetus; (3) risk assessment against various outcomes, including congenital anomalies, body size, neurobehavioral development, thyroid function, and immunological allergies; (4) development of identification of a group at high risk and preventive measures based on genetic polymorphism of chemical-metabolizing enzymes, Ah receptors and hormones, or neurotransmitter receptors. The study is composed of two large and small cohorts, of which the Sapporo City single maternity hospital-based cohort is engaged in detailed face-to-face surveys to determine effects on neurodevelopment in 514 pregnant woman and baby pairs. Effects on the immune system, such as infections or allergies after birth, are also studied and reported. In a Hokkaido large-scale cohort, maternal blood and cord blood were collected twice from 20,000 subjects at the organogenesis stage and in the later stage of pregnancy to screen for 55 marker malformations. Follow-up surveys after birth were also carried out to assess the association of development, allergies, and behavioral development with environmental factors. The study yielded the following main results: 1) The world's first congener and isomer analyses of PCDDs/PCDFs and measurement of dioxin-link PCBs levels in the maternal blood revealed significant association with birth weight, IgE, development after birth, and infections, the extent of which differed between the sexes and the effect was more potent in the boys; 2) examination of the association between organofluorine compounds PFOS and PFOA and birth size produced a negative correlation between PFOS levels in the maternal serum and birth weight; 3) in examining genetic susceptibility on the basis of maternal CYP1A1, AhR and GSTM1 genes, it was suggested that a certain AhR/CYP1A1 genotype combination had the most potent effect with a decrease of more than 300 g in birth weight. Effects on height and head circumference were also noted among the polymorphism of NQO1 gene, which is involved in the metabolic system of carcinogenic nitrosamines; 4) given the Barker's Theory that low birth weight infants are at risks for obesity during childhood and adult diseases if their adaptation to harsh conditions during the fetal period caused thrifty phenotype programming, they should be followed up; 5) a study of the effects of second-hand tobacco smoke and folic acid supplement; and 6) children aged 7-8 years are currently followed up for allergies and ADHD.

2-2 日本における先行研究

2-2-2 東北コーホート

仲井邦彦

東北大学医学系研究科・環境遺伝医学総合研究センター・発達環境医学分野

胎児期および新生児期は中枢神経系が発達する時期であり、化学物質ばく露に対して感受性が高い。実際に、海外における出生コホート調査の結果から、周産期における PCB またはメチル水銀ばく露により、出生児の神経行動学的スコアの低下が報告されている。これらの化学物質について、日本においても健康影響があるかを確かめるため、出生コホート調査として Tohoku Study of Child Development (TSCD) を進めている。

東北地方中核都市 A にて 2001 年 1 月から 2003 年 9 月、また魚摂取量が高いと考えられる沿岸部都市 B にて 2002 年 12 月から 2006 年 3 月の間に、合計で約 1300 組の新生児と母親の協力を得て調査を進めている。子どもの成長と発達の指標として、Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (3 日目)、Bayley Scales of Infant Development 2nd Edition と新版 K 式発達検査 (7 ヶ月および 18 ヶ月)、Kaufman Assessment Battery for Children (42 ヶ月)、新版 S-M 社会生活能力および不適応行動質問票調査 (66 ヶ月) などを行うとともに、Wechsler Intelligence Scale for Children 3rd Edition、Boston Naming Test、聴性脳幹誘発電位、事象関連電位、Continuous Performance Test など (84 ヶ月) を実施している。交絡要因として、半定量式食物摂取頻度、育児環境、社会経済状況、母親 IQ、学歴、喫煙習慣、妊娠中の飲酒等を調査した。

これまでに、臍帯血 PCB または出産時の母親毛髪総水銀と発達指標との間に負の関連性が認められている。周産期における化学物質ばく露の健康影響について、特徴的と考えられる点、影響の大きさについて触れるとともに、未解明な点を整理しエコチル調査に期待することをまとめてみたい。



2-2 Preceding birth cohort studies in Japan

2-2-2 A study of child development in northeast Japan

Kunihiko NAKAI

Division of Development and Environmental Medicine,
Tohoku University Graduate School of Medicine

Fetal and neonatal periods are the periods during which the central nervous system develops and sensitivity to chemical substances is higher. In fact, results from birth cohort studies conducted abroad have reported perinatal exposures to PCBs or methyl mercury is associated with lower scores in neurobehavioral development tests in infants. A birth cohort study, the Tohoku Study of Child Development (TSCD), is under way to identify whether these chemical substances have health effects in Japan.

The study is currently being performed with the cooperation of a total of about 1,300 mother-newborn pairs in City A, a major urban area in the Tohoku region from January 2001 to September 2003, and in City B, a coastal city where the amount of fish intake seems high from December 2002 to March 2006. As parameters for children's growth and development, Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd Edition, Boston Naming Test, recording of brainstem auditory evoked potentials and event related potentials, and the Continuous Performance Test (at 84 months old) are conducted, as well as the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (at three days old), the Bayley Scales of Infant Development, 2nd Edition, and the New Edition of the Kyoto Scale of psychological development (at 7 and 18 months old), Kaufman Assessment Battery for Children (at 42 months old), plus the New Edition of the S-M Social Maturity Scale, and questionnaire surveys on maladjusted behavior (at 66 months old). Semi-quantitative food frequency and examination on environment of child care, socioeconomic context, maternal IQ, educational background, smoking habits, and drinking during pregnancy were also conducted as confounders. To date, the study has showed a negative correlation between PCB levels in the cord blood or total amount of mercury in the maternal hair at delivery and developmental parameters. I summarize in this presentation what is expected of the Japan Environment and Children's Study (JECS) by sorting out what remains unclear and refer to the characteristics of health effects of perinatal exposure to chemical substances and how powerful the effects are.

2-3 パイロット調査の紹介

川本俊弘

産業医科大学医学部衛生学講座

パイロット調査は全国 10 万人規模のエコチル調査実施に向け、調査方法や調査内容の実施可能性を確認して実施ノウハウを集積することを目的としており、エコチル調査に 2 年ほど先行して行われている。

パイロット調査は関東（自治医科大学）と九州（九州大学、熊本大学、産業医科大学）において平成 20 年度から実施されている。453 名からインフォームド・コンセントが得られ、応諾率は 69.3%～98.5%であった。うち 7 例が流産・死産となり、実際に登録された児は 440 名であった。対象児は平成 24 年 2 月時点で 1 歳 4 か月から 3 歳になっており、質問票を介してフォローアップを続けている。

今まで検討した内容は、質問票調査、生体試料採取、化学物質分析、住民票・住民基本台帳閲覧、職業調査、訪問調査など、と多岐にわたる。

質問票調査では回答率、回答時間、質問内容、回答選択肢の妥当性などについても検討し、この結果をもとに本体調査の T1 から 6m の質問票には改訂が加えられた。生体試料の採取ではどの機材が使いやすく、かつコンタミネーションが少ないかをトラブルブックを含めて検討し、現行の方法にたどり着いた。特に臍帯血採取については様々な方法（注射筒や献血用バッグなど）を試行した。いくつかの母体血、臍帯血、尿サンプルで化学物質濃度測定を行い、定量可能であることを確認した。測定結果の参加者への返却をこれから行い、どのような問題が生じるかを調査する予定である。

住民票・住民基本台帳を用いた音信不通者の調査もいずれの自治体でも可能であることを確認した。職業調査では日本標準職業分類表を冊子にして参加者宅に配送して小分類レベルの調査を行った。この調査において「産休」、「育休」、「家事手伝い」という日常用語さえも多くの参加者（母親）が誤解していることが分かり、エコチル調査本体実施に向けて大きな収穫であった。

詳細調査として平成 23 年度は訪問調査を実施しているところである。訪問調査ではガス状物質・浮遊微小粒子・ハウスダストの採取、騒音測定、化学物質使用等に関する聞き取りを行った。参加者の応諾状況、実行可能性、測定結果の有用性などを考慮してエコチル調査では実効性の高い訪問調査を計画することになる。なお、小児科医による診察や専門家による精神神経発達検査についてはまだ試行していない。

パイロット調査対象児は日々成長・発達を続けており、今後パイロット調査を有効に活用するためにも具体的なフォローアップ計画や 3 歳以降の質問票案の作成を速やかに進めていきたい。



2-3 Pilot Studies for JECS

Toshihiro KAWAMOTO

University of Occupational and Environmental Health

For the full-scale Japan Environment and Children's Study (JECS) of 100,000 people nationwide, a pilot study is aimed to confirm the study method and the feasibility of the survey context and to accumulate operational know-how. The pilot studies have been carried out for about two years prior to the full-scale JECS. The pilot studies have been conducted in the Kanto region (Jichi Medical University) and in the Kyushu region (Kyusyu University, Kumamoto University and the University of Occupational and Environmental Health) since 2008. Informed consents were obtained from 453 subjects with an acceptance rate ranging from 69.3% to 98.5%. Seven cases ended in abortion or stillbirth, and a total of 440 children were finally included in the study. The participating children, who were 16 months of age at the initiation of the study, turn three years of age this February 2012 and are being under follow up via questionnaire.

Wide-ranging examinations have been conducted including questionnaire surveys, collection of biological specimens, chemical substance analyses, access to the Resident Register, occupational history collection, and home visits. In questionnaire surveys, response rate, response time, questionnaire entries, and the validity of answer choices were also assessed, on the basis of which T1 to 6m questionnaires in the full-scale study were revised. In the collection of biological specimens, the device that was easier to use was determined and had a lower risk of contamination, including travel blank, reaching the current method. Especially, for cord blood sampling, various methods (such as the use of syringe barrel and blood donation bag) were tested. Chemical levels in the maternal blood, the cord blood, and the urine of the same samples were measured to method performance. The measured results will be reported back to the participants from now on to investigate what types of problems will occur related to the data reporting procedure.

It was also confirmed that subjects who had become out of reach could be followed up using the Resident Registry in each local government. In occupational history collection, booklets of Japan Standard Occupational Classification were made and sent to the participants for investigation detailing to a small classification level. These surveys suggested that many participants (mothers) misunderstood the meaning of basic terms such as "maternity leave", "child-rearing leave," and "helping with housework at home", which was the best gain towards the full-scale JECS.

Starting in the early 2012, home visits have been performed as detailed investigations involving the collection of gaseous agents, suspended particulates and house dust, noise measurement, and interviews of the use of chemical substances. Taking participant acceptance rate, feasibility, and the availability of the measurement results into consideration, home visit surveys of high feasibility will be planned in the full-scale JECS. Diagnosis by pediatricians or psychoneurotic expert developmental tests has not been tried yet. Since the children surveyed in the pilot studies are growing and developing all the time, we would like to work quickly for specific follow-up plans and draft proposals on questionnaires after three years of age.

2-4 エコチル調査への期待

山下俊郎

北九州市環境局環境監視部

北九州市におけるエコチル調査は、産業医科大学が調査主体となり、2010年2月から本市八幡西区在住の妊婦を対象に参加者の募集を行っている。エコチル調査を推進するに当たって産業医科大学では、市内の医師会、産婦人科医院、保育所や幼稚園連盟などの代表者、さらには本市の環境局長、子ども家庭局長、教育長、八幡西区長がメンバーとなる「地域エコチル調査運営協議会」を設置し、地域が一体となって様々な支援を行っている。本市も、区役所などでのポスター掲示、町内会や育児サークル等での説明会の開催、市政だよりなどの広報誌による情報提供など多くの妊婦の参加促進に向けた支援を行っている。

北九州市は、かつては大気汚染や洞海湾の水質汚濁などの激甚な産業公害に見舞われていたが、市民・企業・研究機関・行政が一体となって克服した結果、今では美しい空と海を取り戻している。現在は低炭素社会の実現に向けた様々な取組みが行われているが、他の世界の工業都市と同様に企業による産業活動も活発に行われており、多くの化学物質が生産、使用され、環境中にも排出されている状況である。

エコチル調査は、化学物質などの様々な環境要因が子どもの健康に与える影響について調査するものである。化学物質は、現代の私たちの生活には必要不可欠なものとなっているが、その一方、環境中に排出された化学物質が人の健康や環境へ大きな影響を与えてきた。特に、子どもは大人に比べて影響を受けやすいと言われており、子どもの健全な成長発達のためにもエコチル調査で得られた知見やデータの早急な解析が求められている。

化学物質に関しては、行政、特に地方公共団体には、市民（住民）とのコミュニケーションの重要性が求められている。いわゆるリスク・コミュニケーションである。化学物質に関する科学的な知見の進歩や社会のニーズの変化により、市民は、多くの情報を求めるようになってきた。特に、自分たちの健康に及ぼす影響や環境リスクについては、行政や事業者も可能な限りの情報を提供しているが、化学物質に関する情報は大変、専門的で曖昧なため、一般の人々が理解することが難しく、そのわかりにくさが不安感につながっている。

エコチル調査では正確なデータを得ることが最も重要なことではあるが、得られた成果を一般の人々に還元する際には、わかりやすい言葉で説明することが非常に大切であり、結果の成否を左右するといってもよい。

行政には市民とこのような最先端の研究成果を繋ぐ役割が求められており、この調査が継続する間は、積極的に市民に調査の重要性や途中経過を発信していきたいと考えている。



2-4 Expectations for JECS

Toshiro YAMASHITA

Control and Inspection Department, Environment Bureau, City of Kitakyushu

The Japan Environment and Children's Study (JECS) in Kitakyushu City, led by the University of Occupational and Environmental Health, has been recruiting participants among pregnant women living in Yahatanishi Ward in the city since February 2010. For the promotion of JECS, the University of Occupational and Environment Health established the Regional JECS Operations Committee consisting of the medical association, maternity hospitals, representatives from associations of childcare centres and kindergartens in the city, in addition to the chief executive of the Environment Bureau, the chief executive of the Child and Domestic Affairs Bureau, and the superintendent of the Board of Education of the city and the chief of Yahatanishi Ward, where the whole region works together to provide various support. The city displays posters in the ward office, holds a briefing session in neighborhood associations or child rearing groups and provides information via public relations magazines such as city newsletter to support the promotion of participation of pregnant women as well.

Although Kitakyushu City experienced tremendous industrial air pollution and water contamination in Doukai Bay in the past, it has recovered its beautiful sky and sea now as a result of the cooperative efforts of the citizens, local businesses, the research institute, and the government. Although various efforts towards the realization of a low carbon society have been made recently, corporate industrial activities in the city are as lively as in other industrial cities in the world where many chemical substances are being produced, used, and emitted to the environment.

JECS is designed to investigate effects of a variety of environmental factors such as chemical substances on children's health. Chemical substances emitted into the environment have had a great effect on human health and the environment while they remain essential for our life today. Especially, as children are known to be more vulnerable than adults, rapid analysis of findings and data obtained from JECS should be made for children's healthy growth and development.

As for chemical substances, the government, especially local authorities, is expected to value communication with the citizens (the residents), which is so-called risk communication. Advances in scientific knowledge of chemical substances and changes in social needs have inspired the citizens to require more information. The government and companies provide as much information as they can, particularly on effects or environmental risks that are possibly influential to their health. However, information on chemical substances is too specialized and ambiguous for public understanding, leading to anxiety.

Although the most important thing in JECS is to generate accurate data, explanations in plain words are also critical for sharing the results achieved with the public. It can make the difference between success and failure for the study. The government is expected to play a role in providing foremost research results to the citizens. We would like to advocate the importance of the study and provide progress reports to the citizens during the duration of the study.