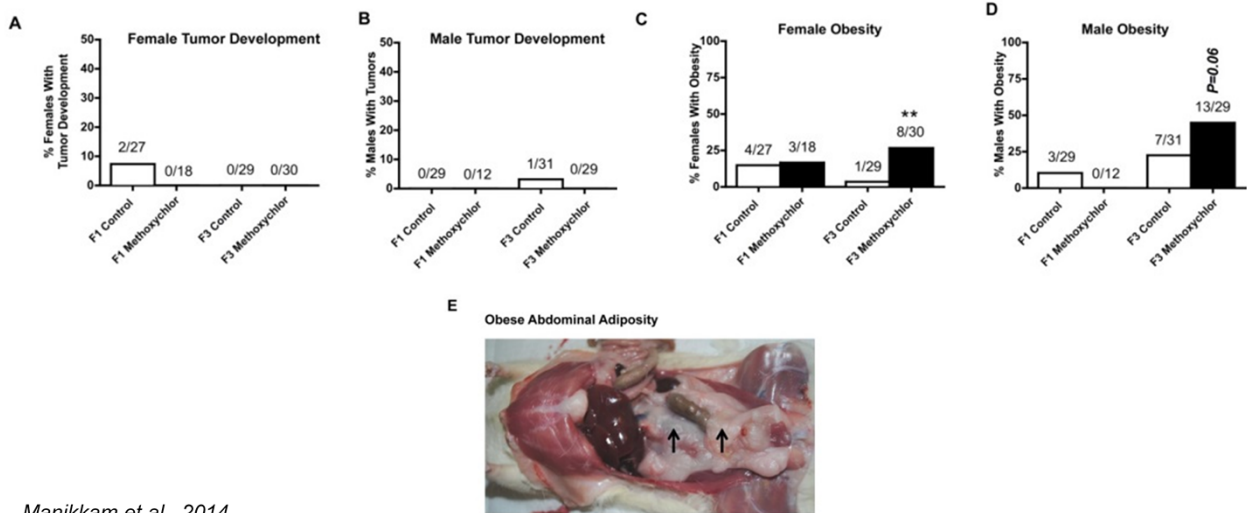


## DDT Alternative Linked to Transgenerational Inheritance of Disease

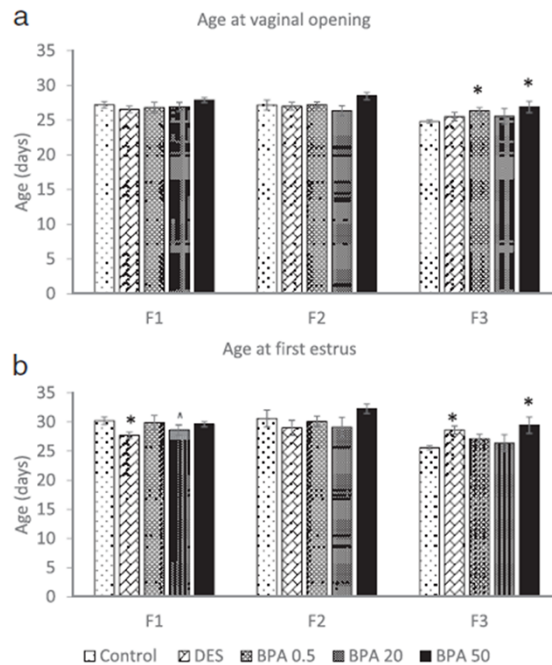
Ancestral exposure to methoxychlor and transgenerational tumor development and transgenerational obesity



Manikkam et al., 2014

まず、DDTというのは、昔よく使われていた殺虫剤です。1940年代、50年代、60年代に使われていて、70年代からは禁止されていますが、特にげっ歯類にがんを引き起こすということではありません。しかし、エストロゲン様作用がある殺虫剤、例えばDDT代替物質であるメキシクロルにばく露しますと、女性の肥満発症率が増えます。母親が肥満、父親が肥満だった場合、第3世代においても、つまり、ひいおばあちゃん世代のばく露によってひ孫たちが肥満を起こすということになるわけです。

## BPA Exposure Shows Transgenerational Effects on Reproductive Health



Ziv-Gal et al., 2015

こちらはビスフェノールAのばく露ですが、特にF3において膣開口日が早くなる。また、F3世代、つまりひ孫の段階で初発情周期の到来日に影響があるということになります。



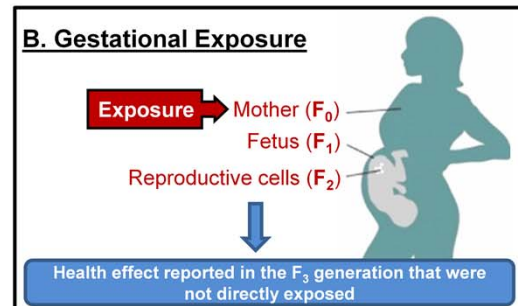
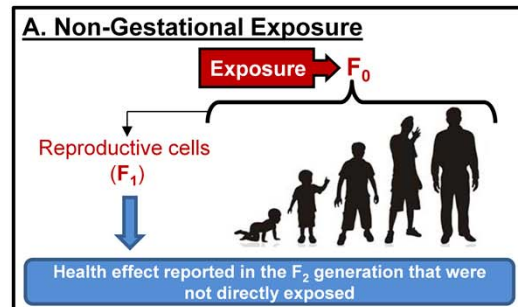
# State-of-the-Science Evaluation of Transgenerational Inheritance of Health Effects

**Objective:** To investigate the evidence for transgenerational inheritance of health effects

## Specific Aims:

- 1. Identify literature in PubMed**  
Studies in humans or animals utilizing a transgenerational study design that assess a wide range of exposures and health effects.
- 2. Extract data on potential health effects**  
Data extract relevant studies (data extraction files will be shared upon release of final report).
- 3. Provide an inventory of included studies**  
Inventory organized by type of exposure and health outcome for both human and animal studies.
- 4. Prepare a brief summary of the study results**  
Summarize areas of consistency and areas of uncertainty by exposures for which the same health outcome is reported.
- 5. Assess Internal validity (risk of bias)**  
Evaluate a subset of relevant references to illustrate risk-of-bias considerations in studies with transgenerational study design.
- 6. Outline key issues or data gaps**  
Identify key issues and data needs that could be addressed in future research of transgenerational inheritance of health effects.

## Exposure Paradigms



科学的な評価を我々は経代遺伝に対して行っています。これをシステマティックレビューで行っています。我々のところの毒性プログラムにおいてもこういった調査をしています。つまり、経代遺伝を示すような論文をフォローしてまとめているということです。

まず最初に適切な文献を探し出す作業をしています。そして、それを一覧表にして結果をまとめて、バイアスのリスク、データギャップを特定しています。単に妊娠期のばく露だけではなく、妊娠期以外のばく露、妊娠期のばく露、両方をみています。



## Transgenerational Inheritance Relevant Study Summary

- Relevant studies include a wide range of exposures and health outcomes
- Within most exposure categories
  - Few references for any specific exposure
    - Many exposures with only one study (e.g. alloxan, balagrin, cobalt, endodan, fundasol)
  - And even fewer studies with the same exposure that report data on the same or similar health effects
    - e.g. 2 zinc studies (1) on immune effects and (1) on developmental/teratogenic effects)
- Specific exposures with the most studies
  - Human Studies
    - Radiation (n=9), Holocaust experience (n=9)
  - Animal Studies
    - Radiation (n=20), Vinclozolin (n=19)

### Human Studies (n=49)

#### Exposure Categories



- Holocaust (n=9)
- Diet (n=5)
- Drugs of Abuse (n=3)
- Stress (n=17)
- Radiation (n=9)
- Other (n=6)

### Animal Studies (n=187)

#### Exposure Categories



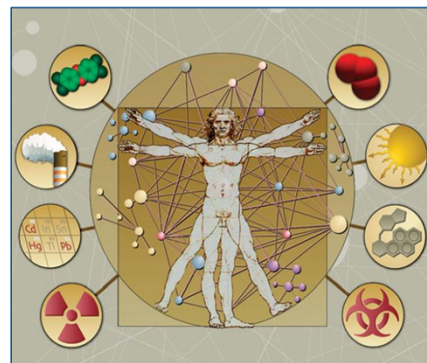
- Chemicals (n=66)
- Mutagens (n=20)
- Diet (n=23)
- Drugs of Abuse (n=5)
- Stress (n=18)
- Pharmaceuticals (n=22)
- Radiation (n=20)
- Other (n=13)

適切な関連研究が見つかったらば、ばく露及び健康影響を包括的に評価します。特に標準的とされるような研究はありません。特定のばく露に関する情報は極めて少ないです。ほとんどの化学物質は、複数の健康影響を及ぼします。しかし、同じばく露について、同じあるいは類似の健康影響を報告している研究を特定しようとしても、事例は非常に少なかった。

動物研究も行われていまして、ビンクロゾリンや放射線などの研究が多いということがわかりました。

## Major Challenges Facing Environmental Health science

- Emerging chemicals
  - Toxicity testing/biomonitoring
- Integrate stressors
  - Nutrition, stress, chemicals, drugs, infections, microbiome...
- Define most sensitive windows of sensitivity
  - Preconception
  - Prenatal
  - Puberty
  - Young adult → Adulthood
- Assess multiple disease outcomes
  - Syndromes



研究が直面する課題ですが、たくさんの新しい新興化学物質があります。多くは試験がされています。迅速でハイスループットな方法を我々は開発しましたので、後でもし御質問があった場合には答えたいと思います。いろいろな環境ストレス要因をみています。単に化学物質だけではなく、栄養やストレス、薬物、感染などもみています。マイクロバイオーームなどの研究もしてまして、特に感受性が最も高い時期、受胎時あるいは受胎前や出産前、思春期、成人期にかけて、どういった影響があるか。特定の一化学物質ではなく、複数の化学物質をみています。

## Economic Cost of Endocrine Disrupting Chemicals

Table 4. Evaluations of Exposure-Outcome Relationships

Exposure	Outcome	Strength of Human Evidence	Strength of Toxicological Evidence	Probability of Causation, %	Base Estimate, €	Low Estimate, €	High Estimate, €
PBDEs	IQ loss and intellectual disability	Moderate-to-high	Strong	70-100	9 587 571 420	1 577 449 522	22 356 864 892
Organophosphate pesticides	IQ loss and intellectual disability	Moderate-to-high	Strong	70-100	146 178 556 566	46 760 988 423	194 850 545 761
DDE	Childhood obesity	Moderate	Moderate	40-69	24 610 041	24 610 041	86 448 264
DDE	Adult diabetes	Low	Moderate	20-39	834 741 170	834 741 170	16 694 823 393
Di-2-ethylhexylphthalate	Adult obesity	Low	Strong	40-69	15 610 612 091	15 610 612 091	15 610 612 091
Di-2-ethylhexylphthalate	Adult diabetes	Low	Strong	40-69	606 944 344	606 944 344	606 944 344
BPA	Childhood obesity	Very low-to-low	Strong	20-69	1 537 177 463	1 537 177 463	1 537 177 463
PBDEs	Testicular cancer	Very low-to-low	Weak	0-19	847 975 932	313 179 835	847 975 932
PBDEs	Cryptorchidism	Low	Strong	40-69	129 807 327	116 841 584	129 807 327

Trasande et al., 2015

内分泌かく乱物質の一覧表ですが、この研究を行う、また、このかく乱物質による経済コストというのは大きいと言えます。Leonardo Trasandeが、エンドクラインソサエティの出資によってこういった研究をしています。がんや肥満への影響をみているわけです。そして社会経済的コストをみてみますと、ヨーロッパだけでも何十億ユーロという経済コストが発生しているということがわかります。また、IQが下がることによって、米国だけでも1年間に何兆ドルというコストが社会にかかっているということです。このように内分泌かく乱物質にばく露することによるコストは非常に大きいということです。

## Prevention is the key

- Genetic and environmental factors contribute and interact with each other to increase risk;
- The impact of exposures can vary based on timing of the exposure within critical windows of exposure;
- Identifying the hazards associated with chemicals to which humans are exposed is critical; and
- *Environmental factors are more readily identified and modified than genetic factors and therefore present a tremendous opportunity to prevent non-communicable disease.*



**You can't change your genes,  
but you can change your environment!**

また、予防がカギになります。リスクをみななければならない。遺伝子だけではない。また、環境だけではない。遺伝子的あるいは環境的因子の相互作用を研究しなければなりません。いつばく露が起こるのか、そしてそのばく露が感受性の高い時期に起こっているのか、そのタイミングによって影響が変わります。

また、ヒトがばく露する化学物質によるハザードを特定することが非常に重要です。環境的因子というのは、遺伝的因子よりも容易に特定して変えることができますので、つまり非遺伝性疾患を予防するカギというのは、予防であるということになるわけです。遺伝子を変えられませんが、皆さんは環境を変えることができます。



National Institute of Environmental Health Sciences  
*Your Environment. Your Health.*

## Working Together We Can Improve Human Health Across the Lifespan and Across the Globe

### Thank you!



National Institute of  
Environmental Health Sciences



National Toxicology Program  
U.S. Department of Health and Human Services



National Institute of  
Environmental Health Sciences  
*Superfund Research Program*

NIEHS Strategic Plan Website  
<http://www.niehs.nih.gov/strategicplan>



一緒に活動することによって、生涯を通じて、そして世界中で人を健康にすることが可能になります。

御清聴ありがとうございました。