子どもを取り巻く環境と健康

国立成育医療センター研究所
小児思春期発育研究部　部長

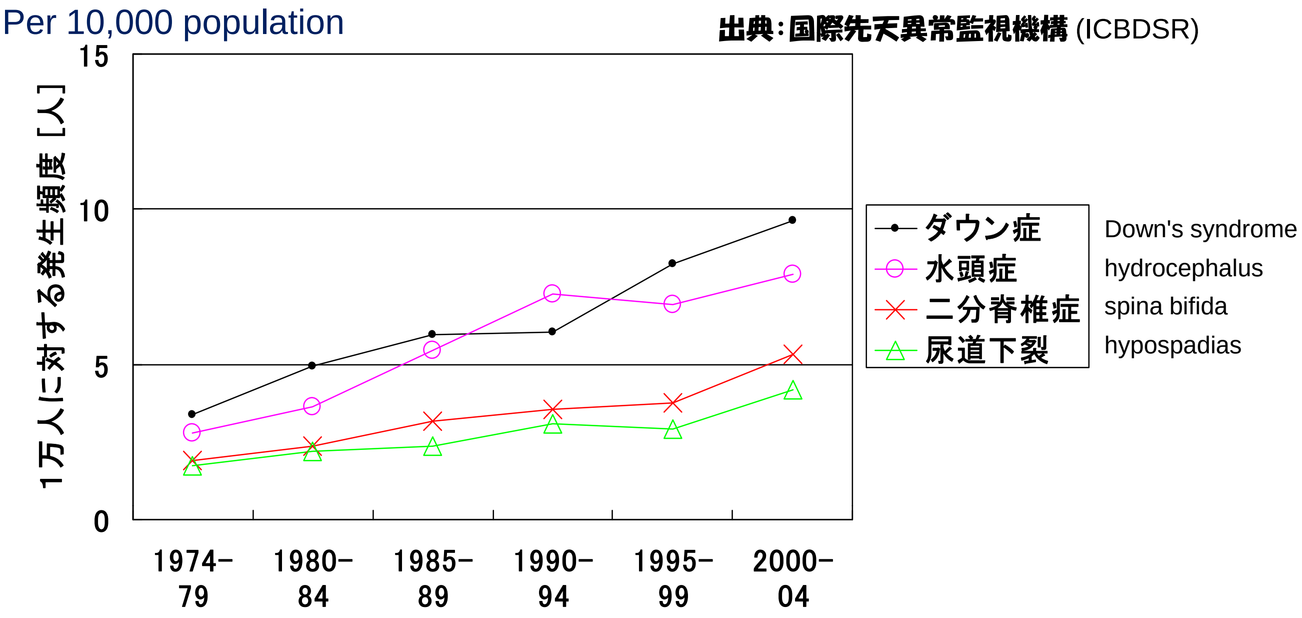
緒方　勤

１．日本における小児保健の現状
Trends of children’s health in Japan

(1)先天異常の増加

Trends of Congenital Anomalies in Japan

出典:国際先天異常監視機構 (ICBDSR)

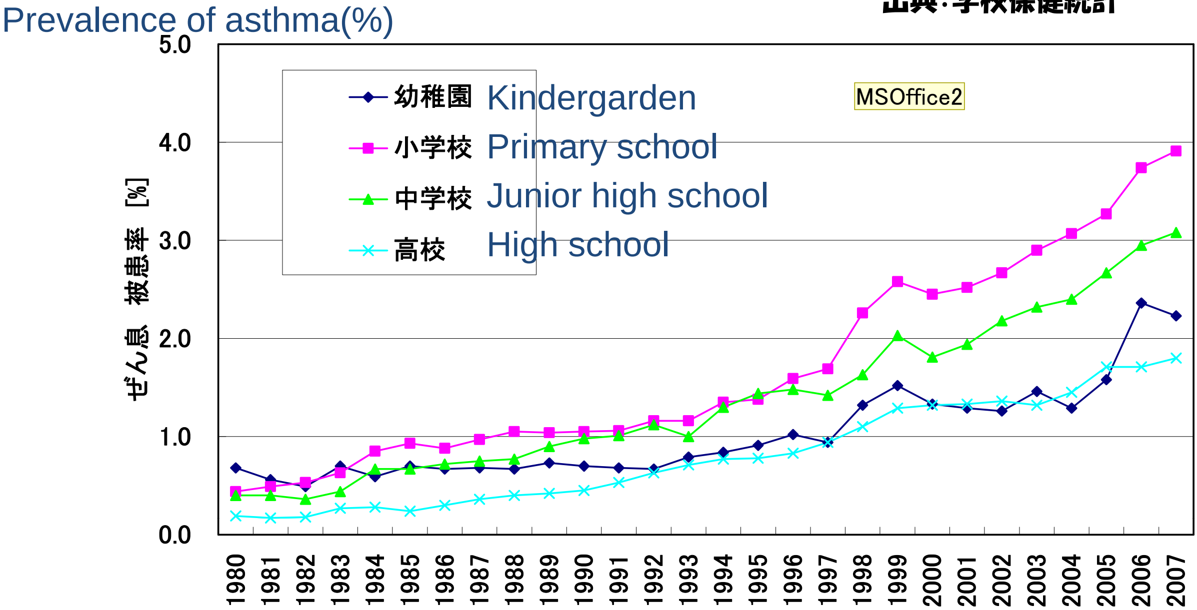


25年間で先天異常は2倍に!

(2)免疫系疾患(小児ぜん息など)の増加

Trends of Immunologic Impairments in Japan

出典:学校保健統計



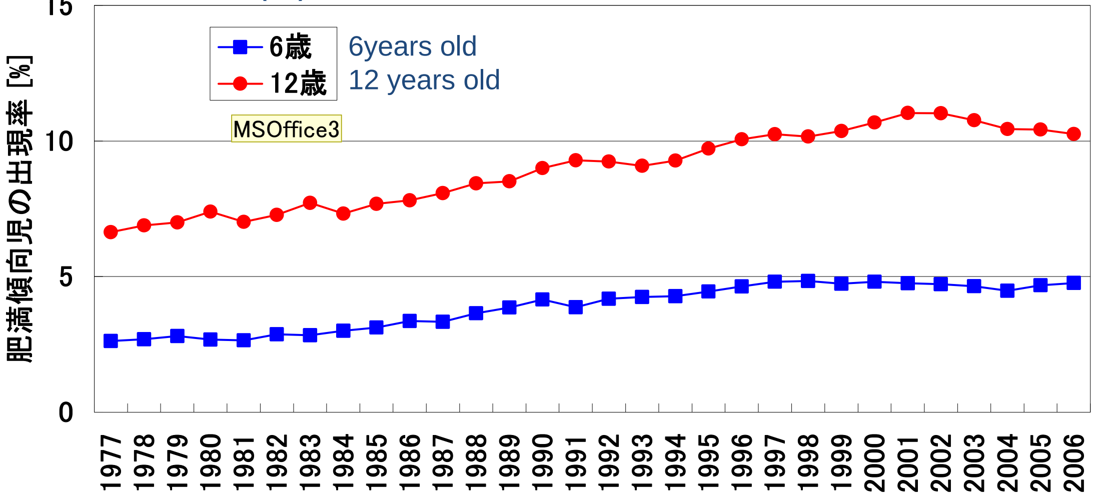
20年間で児童ぜん息患者は3倍に！

(3)代謝・内分泌系異常(小児肥満)の増加

Trends of Metabolic/endocrinologic Impairments in Japan

出典：平成19年度学校保健統計

Rate of obese children(%)



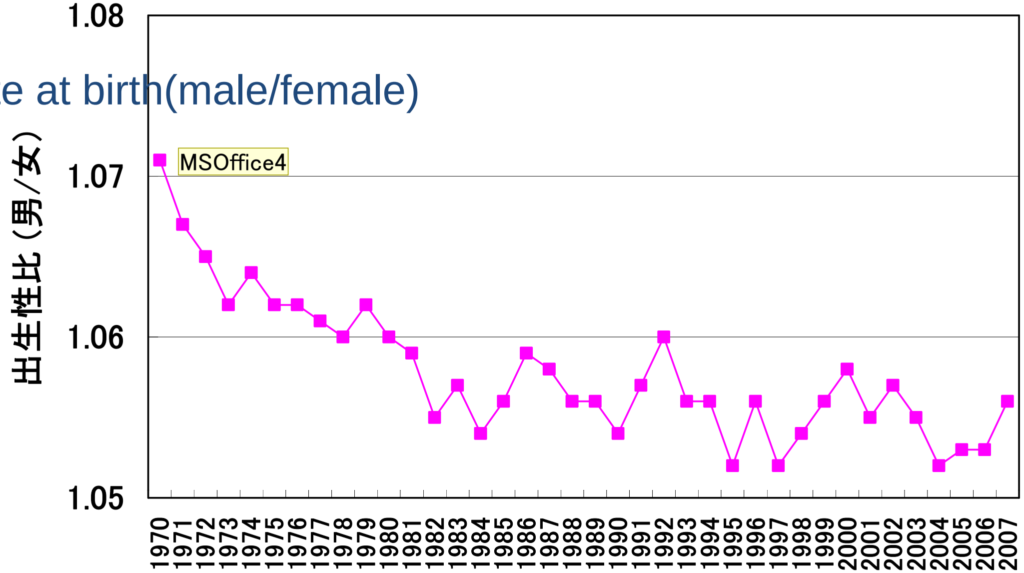
30年間で肥満傾向児は1．5倍に！

(4)生殖異常(男児の出生率の低下など)の増加

Trends of sex rate at birth in Japan

出典:平成19年度人口動態調査

Sex rate at birth(male/female)



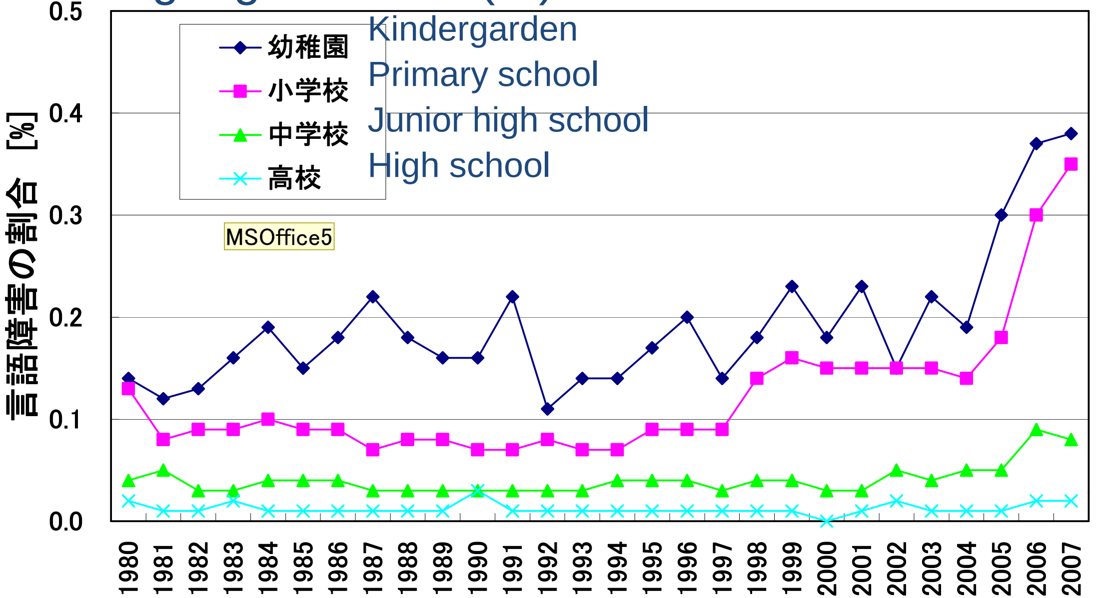
男児の出生比率が減少！

(5)精神・神経発達障害の増加

Trends of Psycho-neurodevelopment Impairments in Japan

出典:平成19年度学校保健統計

Rate of language disorder(%)



近年、言語障害児の数が飛躍的に増加！

2. 外国(米国)における小児保健の現状

Trends of children’s health in USA

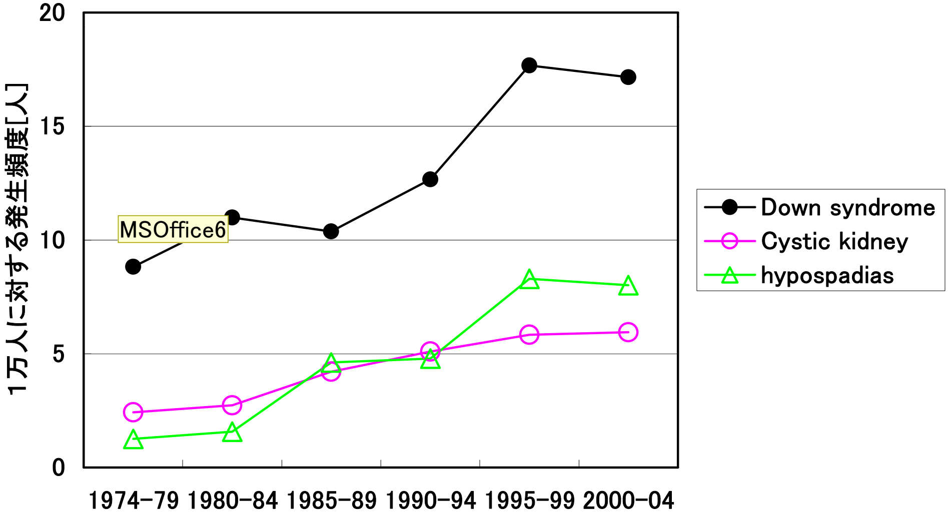
★世界も新たな環境問題を認識し始めている★

(1)先天異常の増加

Trends of Congenital Anomalies in USA

Per 10,000 population

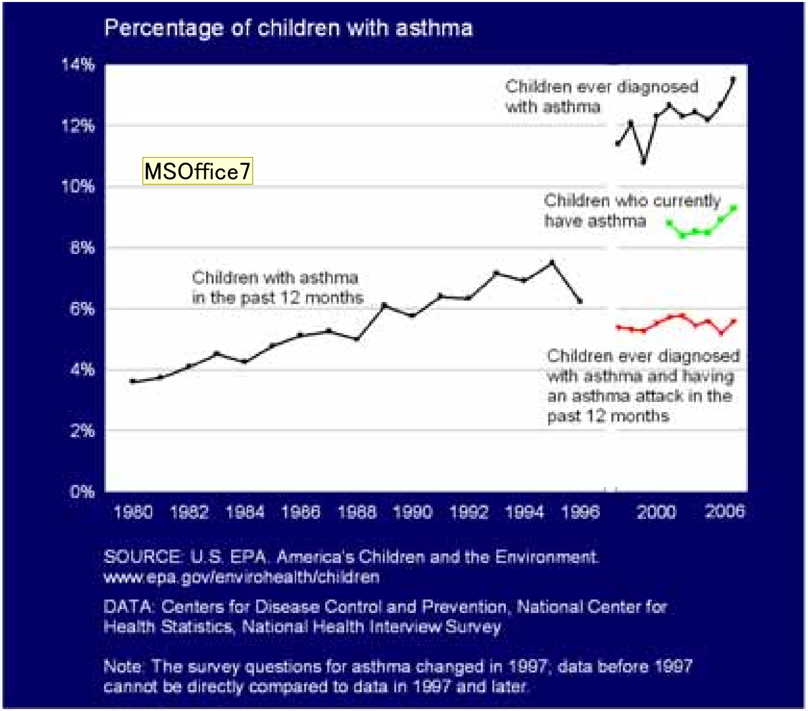
出典:国際先天異常監視機構 (ICBDSR)



USA, Atlanta

(2)免疫系疾患(小児ぜん息など)の増加
Trends of Immunologic Impairments in USA

出典：www.epa.gov/environhealth/children

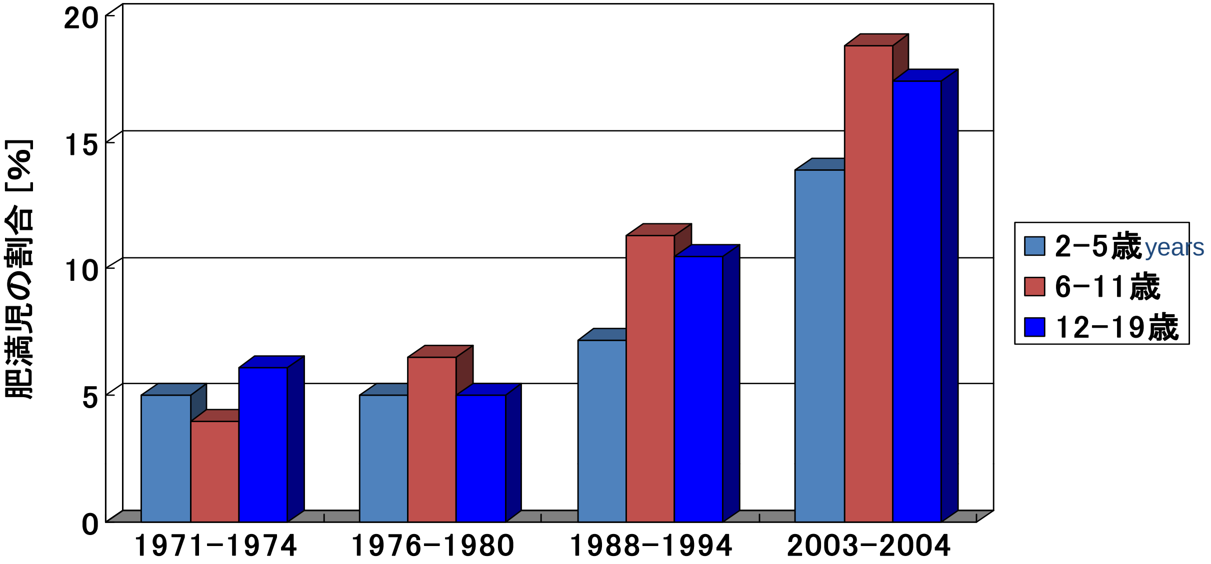


(3)代謝・内分泌系異常(小児肥満)の増加

Trends of Metabolic/endocrinologic Impairments

Rate of obese children(%)

出典:アメリカ疾病予防管理センター (CDC)

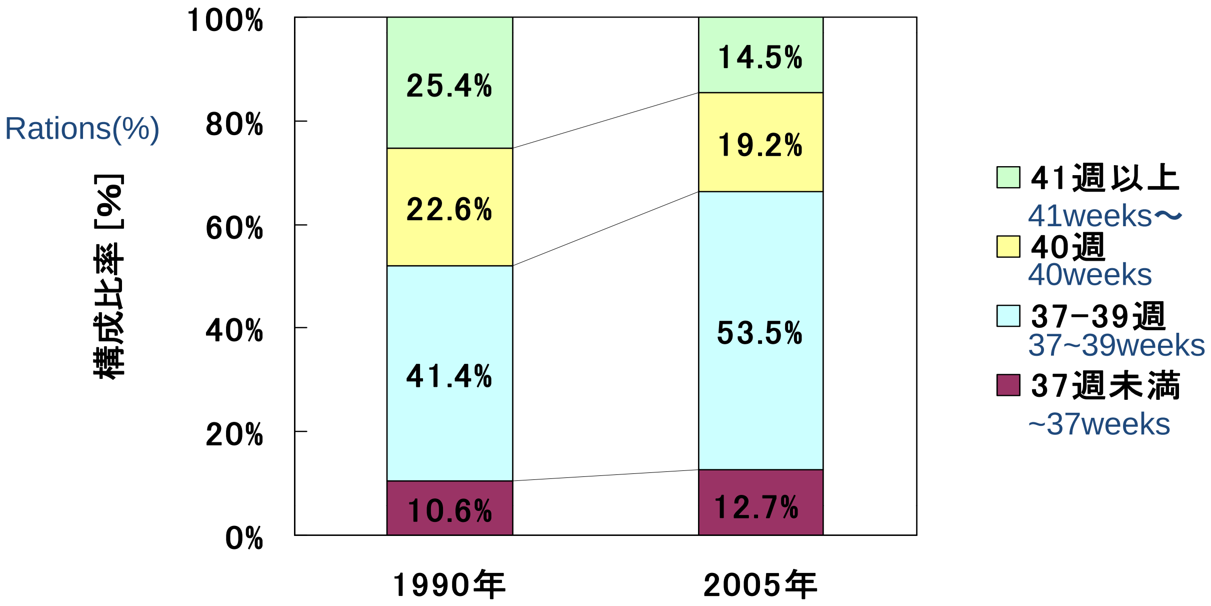


20年間で肥満児の割合が3倍に(米)!

(4)生殖異常の増加

Trends of abnormal delivery

出典:アメリカ疾病予防管理センター (CDC)



未熟児出産が増加(米)

(5)精神・神経発達障害の増加

Trends of Psycho-neurodevelopment Impairments in Japan

出典:アメリカ疾病予防管理センター (CDC)

	有症割合(rate %)	備考
注意欠陥多動性障害 (DSM-Ⅳ, 8-15歳)	8.7%	12人に1人
自閉症(Autism)	0.67%	150人に1人

3. 化学物質が原因であることが動物実験レベルで明らかにされている事例

adverse affects caused by chemical substances(animal experiments)

《先天異常》

〇胎児期のダイオキシンばく露による口蓋裂、水腎症の発症（ラット）

《免疫異常》

〇ダイオキシンばく露による免疫異常（ラット）
〇フタル酸を皮膚塗布すると、アトピー性皮膚炎を発症（ラット）
〇ダイオキシン皮膚塗布による皮膚異常（ウサギ）

《代謝・内分泌異常》

〇ダイオキシンばく露による甲状腺機能異常

《生殖異常》

〇胎児期のダイオキシンばく露による精子数減少（ラット、）
〇胎児期のダイオキシンばく露による雌生殖器の形態異常（ラット、
〇胎児期のダイオキシンばく露による受胎率の低下（ラット）
〇胎児期にビスフェノールAのばく露を受けると性周期が異常化（雌ラット）

《神経系異常》

〇ダイオキシンばく露による知能・やる気の低下（サル、ラット（特に胎児期））

4. ヒトにおいて、化学物質の影響が指摘されている事例

adverse affects caused by chemical substances (human)

《代謝・内分泌異常》
○ダイオキシンばく露による皮膚症状（カネミ油症事件：黒い赤ちゃん）

《生殖系異常》
○夫が幼少期に高濃度のダイオキシンのばく露を受けた夫婦は、子供の数は3分の1であり、その上、女児が多い。（イタリア・セベソにおけるダイオキシンばく露）
○人口動態統計によると、都市部において出生する子供の出生において、男子の占める割合が減少している。（日本、人口動態統計調査）

《神経系異常》
○低濃度の水銀ばく露による知能の低下（セイシェル、デンマークのフェロー諸島等多数）
○低濃度の鉛ばく露による知能の低下（アメリカ）
○低濃度のPCBばく露による知能の低下（アメリカ、台湾）
○有機ヒ素化合物のばく露による小児への健康影響（知能の低下、自律神経の異常、日本）

5. 我々は、まったく新しい毒性分野に挑戦しようとしている
New challenge to toxicology

【まったく新しい毒性分野】

○胎児の遺伝子発現（エピジェネティック）への毒性

○小児の免疫系形成時における毒性

○小児の脳神経の発達段階における毒性など

【従来から知られている毒性分野】

○古典的な毒物（ヒ素、シアン化合物など）による急性毒性（中毒症状、呼吸困難、神経麻痺）

○発がん性、変異原性（遺伝子を傷つける）

○LD50（指標生物の50%致死量）

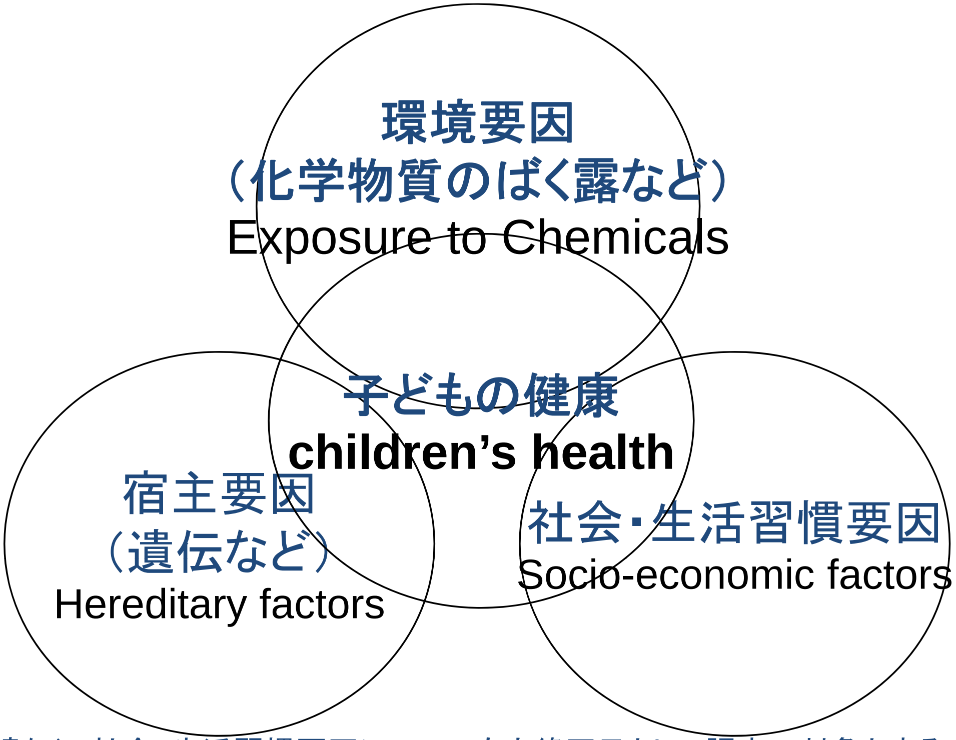
6. 胎児・小児は、人間の最も敏感な時期。（微妙な発達・発育への化学物質の影響）
Vulnerabilities during fetal and child phases

（1）たったひとつの細胞である受精卵は、母体内で約４０回の分裂を経て、２０兆個を超える細胞に機能分化し、人間になる。

（2）同じ遺伝子セットを有する細胞が、眼球となり、脳となり、心臓となり、筋肉となり、皮膚にもなる。

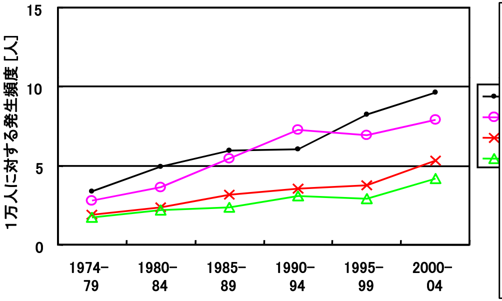
そのすべてをコントロールする発達システムへの毒性（エピジェネティックな毒性）は未知の分野。

7. 子どもの健康に影響を与える要因
Factors that affect children’s health

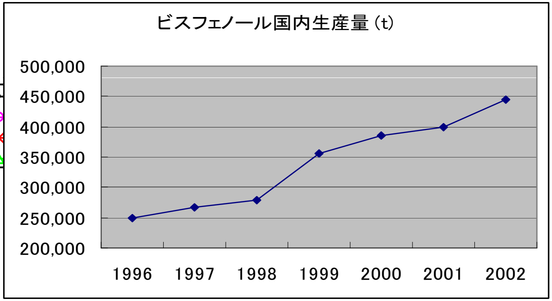


宿主要因（遺伝）、社会・生活習慣要因についても交絡因子として調査の対象とすることが重要

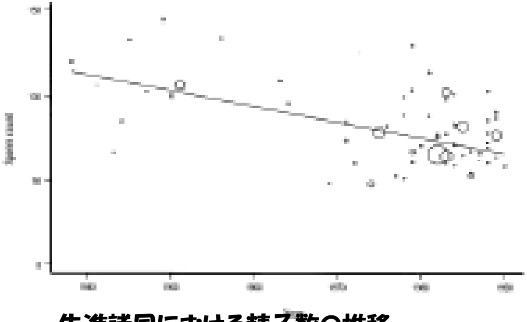
男児の尿道下裂、停留精巣などの増加
Hypospadias and Cryptorchidism



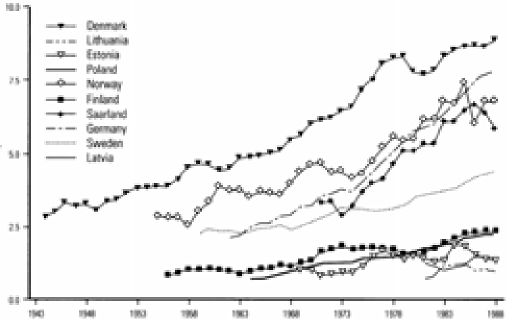
本邦における尿道下裂発症頻度の推移
Trends in the prevalence of hypospadias



ビスフェノールA国内産生量の推移
Increase in the production of Bisphenol A in Japan



先進諸国における精子数の推移
Decrease in sperm count in developed countries



先進諸国における精巣腫瘍発症頻度の推移
Increase in the prevalence of testicular cancers

尿道下裂
Hypospadias

立位での排尿困難
性行為困難
性分化異常

停留精巣
Cryptorchidism

男子不妊症
精巣腫瘍

ジエチルスチルベステロールの胎内暴露
Intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES)

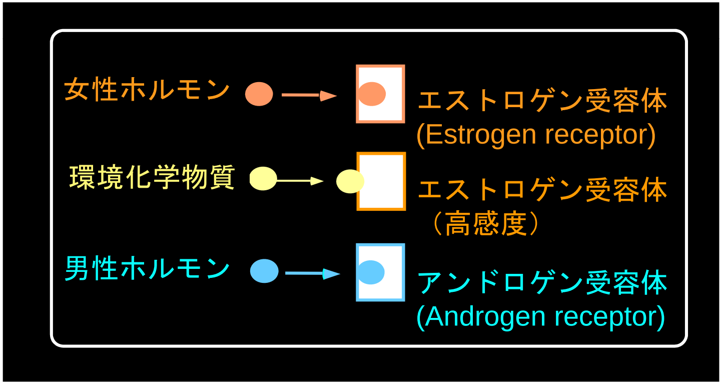
1940年代から1971年までの間、米国で流産防止薬として妊婦に投与された

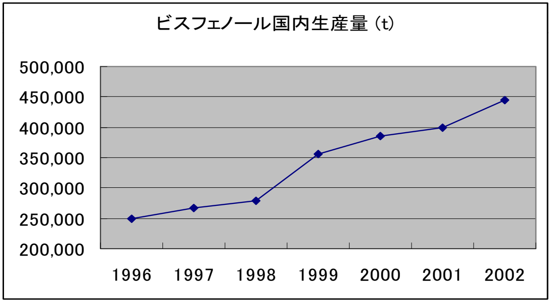
- **流早産の増加**
- DES**胎内暴露を受けた女児における膣癌の増加**
  （**次世代への影響**）
- **精子形成障害、精巣腫瘍の増加 の増加**
- 停留精巣ばどの男児外陰部異常の増加
  （DES**胎内暴露群で**30.4%、**プラセボ胎内暴露群で**7.9 %、P-**値**<0.005）
  （**特に妊娠**11**修繕の投与では、さらに**2**倍に増える**）
- **尿道下裂などの形態異常の増加**
  （DES**胎内暴露群で**4.4%、**コントロール群で**0.0% 、*P*-**値**=0.017）

通常の妊娠でもエストロゲン高値は、停留精巣発症と関連する

環境化学物質の多くは、女性ホルモン受容体に結合して女性ホルモン作用を発揮し、男性化障害を招く

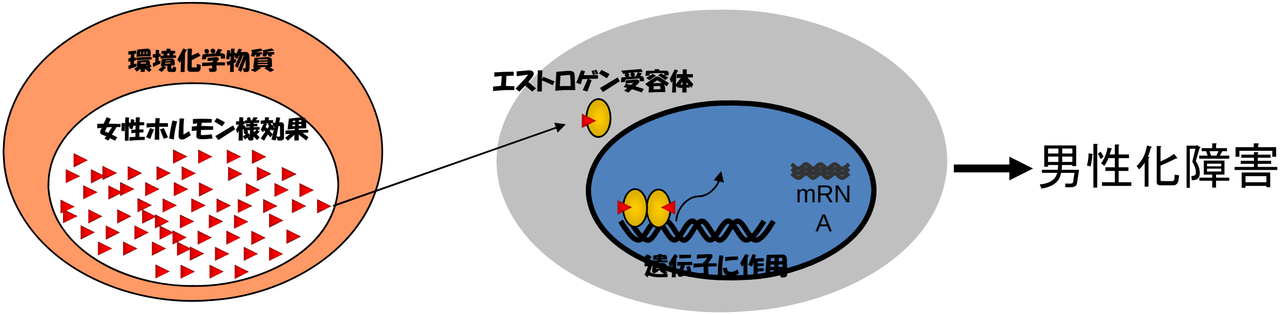
Most environmental chemicals have estrogenic effects by binding to ERs.





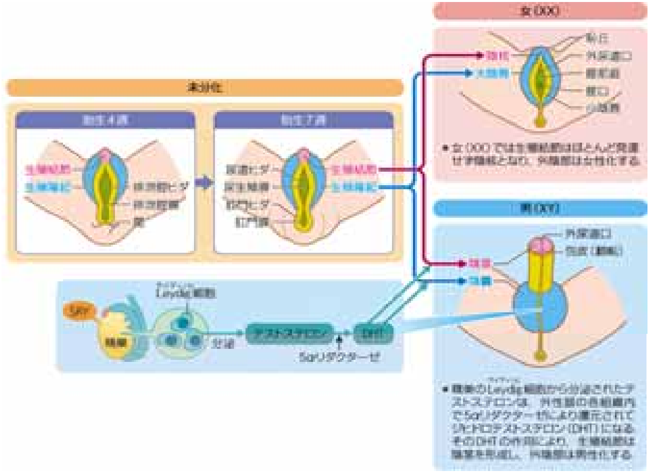
ビスフェノールA国内産生量の推移

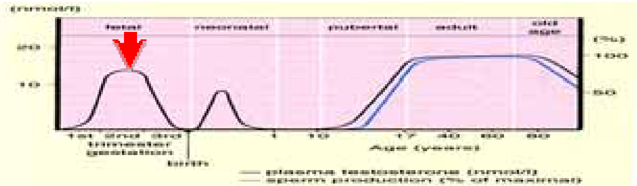
女性ホルモン様効果



胎児期の外性器男性化は男性ホルモンの作用による

Masculinization in the fetal life is caused by androgen effects





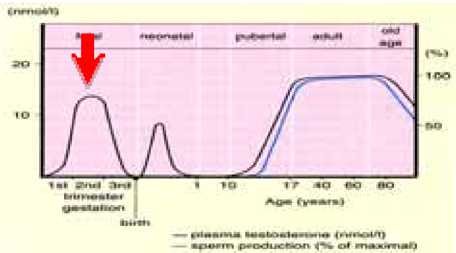
性決定臨界期（胎盤から精巣刺激ホルモンがでる）

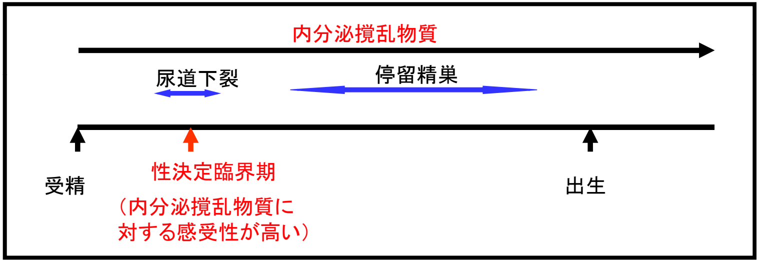
（この時期の男性ホルモン作用不足が尿道下裂を生じる）

過剰な女性ホルモン作用は男性ホルモン効果を減弱させ、尿道下裂を招きうる
Excessive estrogenic effects could lead to hypospadias because of attenuated androgen effects

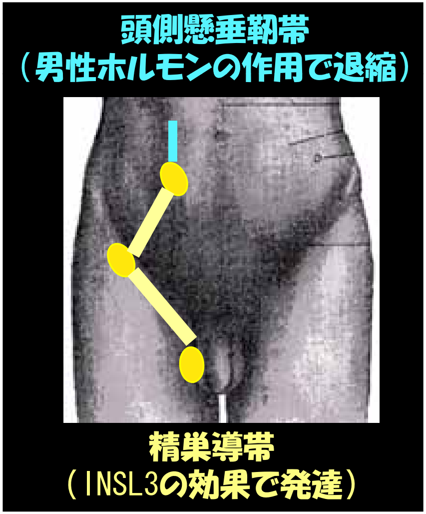
外性器における男性ホルモン反応性低下
（内分泌環境の撹乱）

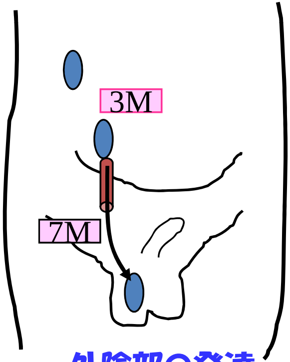
精巣における男性ホルモン産生低下
（酵素反応の低下）



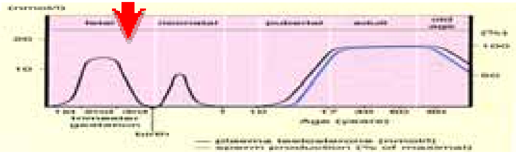


胎児期の精巣下降は男性ホルモンとINSL3の作用による
Testicular descent in the fetal life requires androgen and INSL3 effects





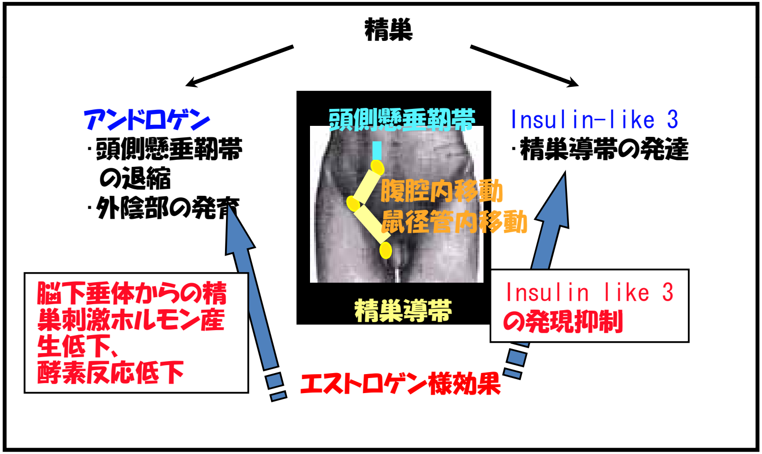
外陰部の発達
（男性ホルモンの作用）

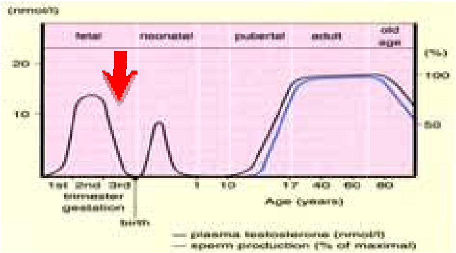


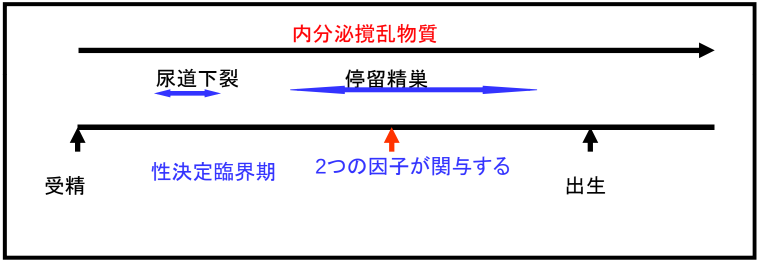
妊娠後期（胎児の脳下垂体から精巣刺激ホルモンがでる）

女性ホルモン作用の過剰状態は、男性ホルモンとINSL3産生を抑制し、停留精巣を招く

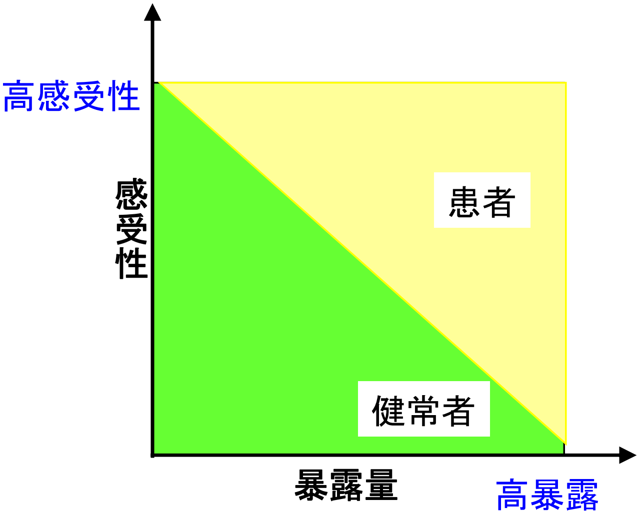
Excessive estrogenic effects could result in cryptorchidism because of attenuated androgen and INSL3 production

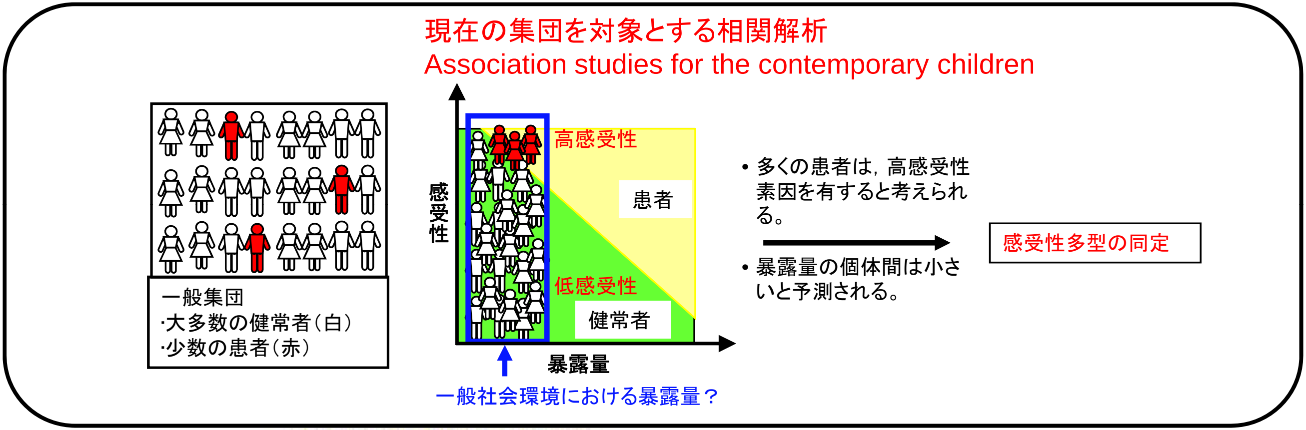


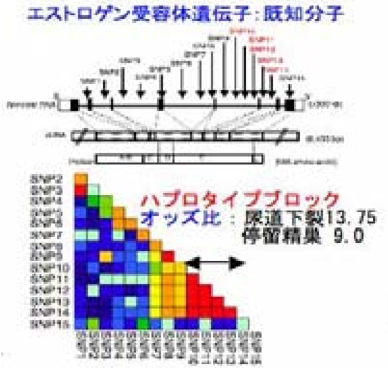




暴露量と感受性
Exposed dosage and Genetic susceptibility



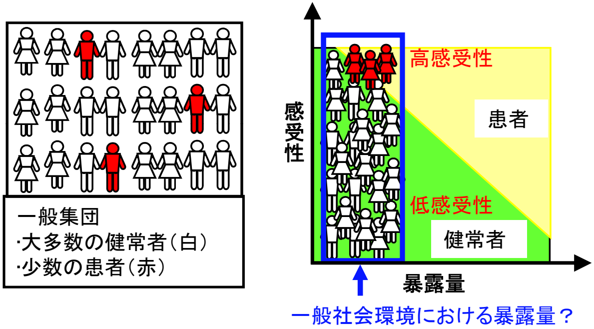




特定のエストロゲン受容体は、尿道下裂や停留精巣の感受性因子である

Specific ER haplotypes constitute genetic susceptibility to hypospdias and cryptorchidism,

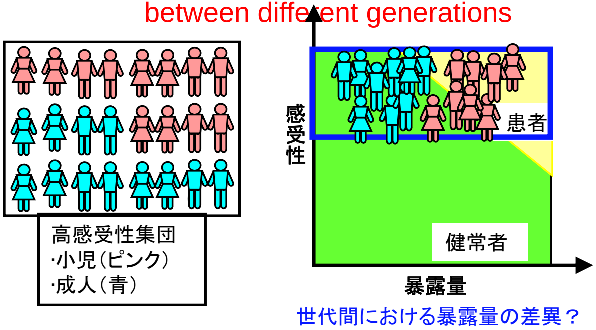
現在の集団を対象とする相関解析
Association studies for the contemporary children



- 多くの患者は，高感受性素因を有すると考えられる。
- 暴露量の個体間は小さいと予測される。

→ 感受性多型の同定

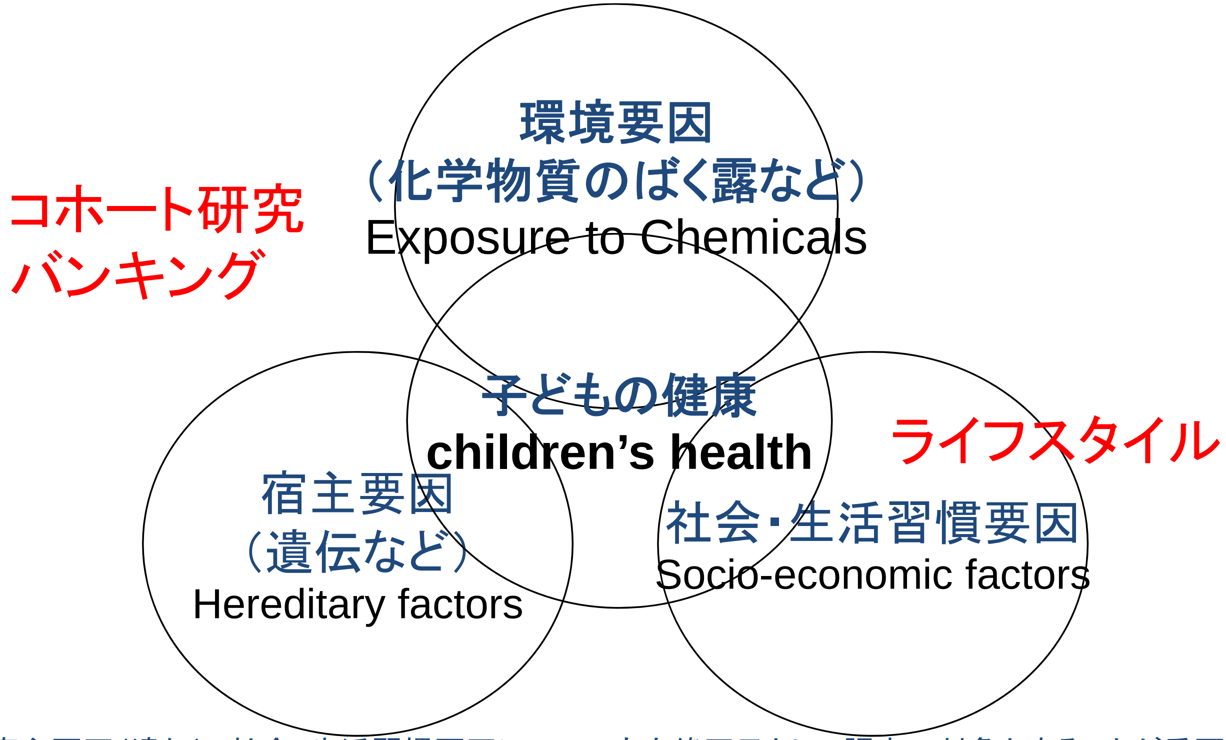
異なる世代間における高感受性集団の比較
Phenotypic comparison between individuals with high susceptibility between different generations



- 感受性素因の個体間は小さいと予測される。
- 暴露量の世代間は大きいと予測される。

→ 環境リスク評価
脆弱な集団を保護する暴露量閾値

子どもの健康に影響を与える要因
Factors that affect children’s health



宿主要因（遺伝）、社会・生活習慣要因についても交絡因子として調査の対象とすることが重要