

【5-1554】胎児期の内分泌かく乱物質への曝露が性分化・性腺機能および第二次性徴発来に及ぼす影響：環境遺伝交互作用の解明（H27～H29）

篠原 信雄（北海道大学）

1．研究開発目的

内分泌かく乱作用をもつ環境化学物質のうち、フタル酸エステル類やBPAの代謝は速いが恒常的に曝露され続ける問題がある。動物実験でフタル酸エステルは抗アンドロゲン作用による生殖器や発達への有害作用が報告され[2, 4, 5]、ヒトでも胎児期曝露による児の肛門性器間距離への影響や[6]、第二次性徴発来時期の異常等をきたすことが報告されている [7]。我々は、妊娠中に曝露したBPAが母の血中濃度とほぼ同じ濃度で胎児へ移行し、ヒトでの低濃度曝露であっても胎児期のフタル酸エステル曝露が男児の精巣機能を示すホルモンへの影響があることを既に報告した[3]。一方、BPAについては、横断研究で男性の性腺機能への影響や女児の初潮年齢への影響についての報告があるが[8-10]、胎児期曝露に関する研究や、身体の性分化に与える影響もほとんど報告がない。従ってフタル酸エステル類やフェノール類への胎児期における曝露が与える影響やその機序については、研究が遅れているのが現状である。本研究では、妊娠中の環境化学物質、特にフタル酸エステル類やBPAが児の性分化や第二次性徴発来に及ぼす影響と、環境遺伝交互作用、特にその機序として解毒代謝酵素や性ステロイドホルモン受容体などの遺伝子多型がアウトカム発現リスクに与える影響について明らかにすることを目的とする。

北海道大学では全国に先駆け、2002年より北海道スタディにて環境化学物質が次世代に与える影響について明らかにしてきた。また、2010年より環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」では、北海道全域で8362人の妊婦が参加する出生コホート調査を展開している。本研究では、すでに先行している北海道スタディのデータを解析し、その成果をエコチル調査のデータ解析に活用していくことができる。

本研究では、北海道スタディおよびエコチル調査で得られた検体および身体所見のデータを用いて、母が曝露した環境化学物質が胎児に与える影響について検討を行う。すなわち、妊娠中および胎児期の環境化学物質が性分化および性腺機能におよぼす影響と機序について、出生時の身体所見や性役割傾向調査（J-PSAI）に着目しながら遺伝環境交互作用などの影響もふまえて科学的に明らかにすることを目的とする。さらには今回の研究をもとに、ライフコース・アプローチで対象となった児を思春期まで長期に経過観察し、第二次性徴発来などの長期間の影響についても知見を得たいと考えている。

2．研究の進捗状況

サブグループ（1）

エコチル追加調査における出生時の母体血・母体尿を用いた環境化学物質曝露評価と身体測定との関連は本年度の予定通りに本年度中の検討を予定している。3歳時調査は、本調査に支障の無いように3歳2か月時に施行をしている。当初は3歳時に発送を考慮していたため、調査票の発送や回収が2か月分遅れている。最終的には平成29年度中に対象者全例に発送は可能であり、最終的な遅延にはならないと考えられる。北海道 study の検体を用いた環境化学物質の測定は予定通りに施行している。

サブグループ（2）

北海道スタディの大規模コホートに参加し、12-13歳に到達する児2156名を対象に、2016年3月に身長・体重、および女児の初潮について調査票を郵送した。小学校入学から調査時点までの身長・体重データを167人（2016年4月25日時点：回収率7.7%）から収集した。今後、督促を実施し回収率の向上に努める。2016年6月以降にタナー分類による第二次性徴発来の調査および児の尿採取を実施する。札幌コホートの追跡可能な全対象者約329人について2016年4

月 25 日時点で、質問票 133 件（回収率 40.4%）、尿検体 116 件（回収率 35.3%）を収集した。児への倫理的配慮として、子ども向けの情報冊子を作成して全調査協力者に発送した。サブ 1 と協力して、胎児の器官形成期である妊娠初期の保存血液 284 検体から BPA およびフタル酸エステル類代謝物濃度を測定し、曝露実態を明らかにした。来年度以降も測定を継続してサンプルサイズを拡大して曝露評価を行う。研究は計画通り進捗している。

3．環境政策への貢献

本研究で実施した BPA、フタル酸エステル類の曝露測定結果から、国内の妊婦の BPA、フタル酸エステル類曝露実態に関する貴重なデータを提供した。特にフタル酸エステル類は、7 種類の代謝物の測定を実施し、低分子量、高分子量のフタル酸エステル類の曝露実態を明らかにした。本研究は、胎児器官形成期（12 週）までの BPA、フタル酸エステル類といった化学物質曝露が、子どもの性腺機能に与える影響を明らかにできる。さらには、本研究は日本の妊婦や児のデータに基づく科学的な成果を提供できるものと考えられる。

また、WHO から出された「State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012」では、組織や臓器の発達を阻害する環境化学物質である内分泌かく乱化学物質(EDCs)についてグローバルな対策が必要とされている。さらに、2012 年の第 3 回国際化学物質管理会議では EDCs を国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチの新規政策課題に挙げており、特にヒトの疫学データが少ない性分化や性成熟、次世代影響を研究、評価することは緊急の課題であり、その対策に直結する。

4．委員の指摘及び提言概要

エコチルの追加調査として興味深いテーマであるが、全体として進行が遅いのではないかと。同意を得てからの時間経過と現今の個人情報保護の観点から、被験者の協力率の低下が出ているが、今後の対策を検討されたい。現時点までの解析では、統計的には有意差が出ても相関はかなり弱いケースがほとんどである。統計解析のみから影響の有無を判断するには限界も感じられる。将来、別のアプローチで裏付けをとることも必要ではないか。

5．評点

総合評点：A