

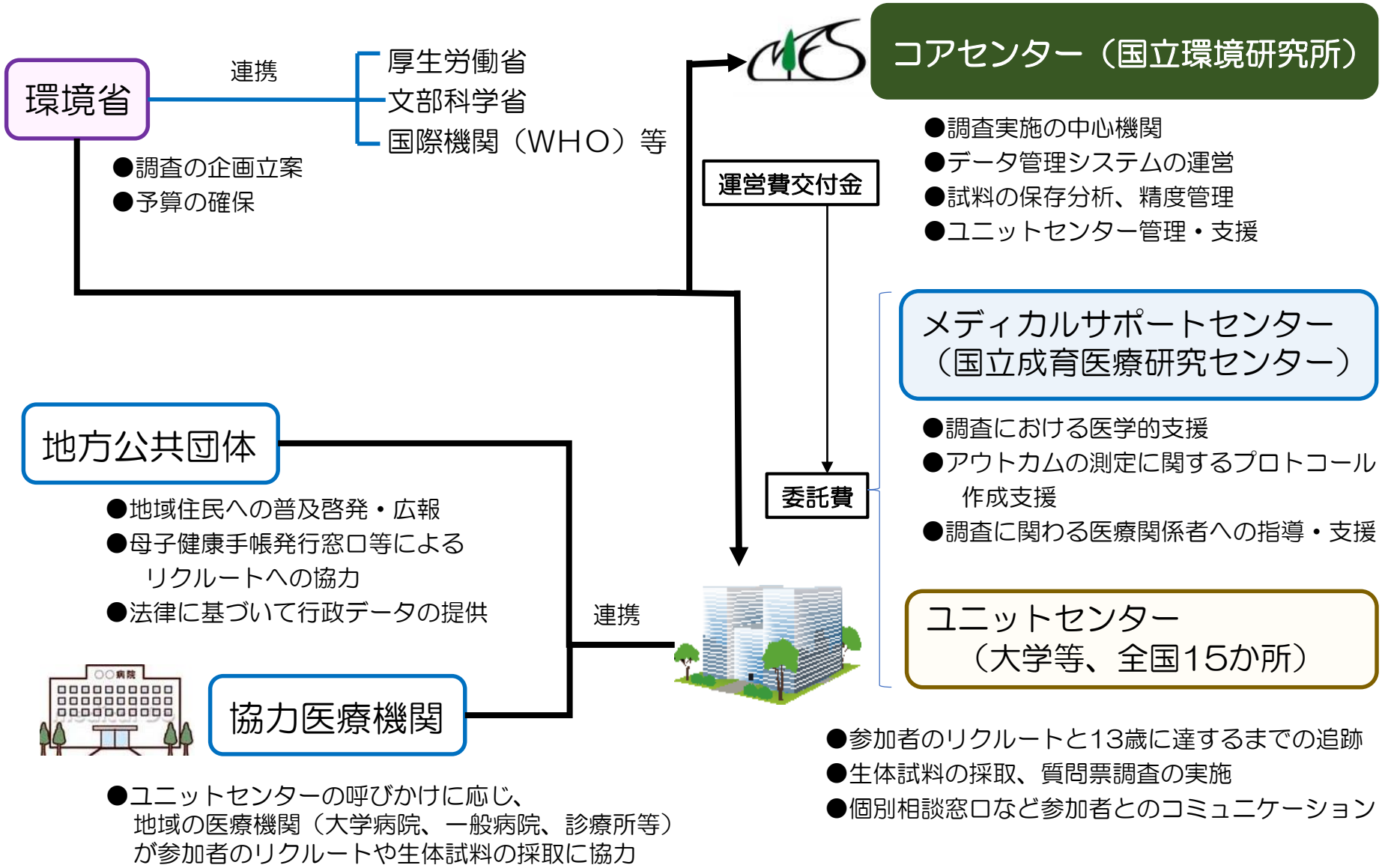
エコチル調査コアセンターの 取組について

2021年9月10日

国立環境研究所

エコチル調査コアセンター

実施体制



エコチル調査コアセンターの所掌

【目標】

- 全国15地域の調査を担当するユニットセンターの業務を支援し、医学的な面から専門的な支援・助言を行うメディカルサポートセンターと連携して、調査の総括的な管理・運営を行うとともに、研究推進の中核として機能し、環境省が行う環境政策の検討に貢献する。

【個別目標】

- 予算執行計画の策定と執行管理
- 統括的な調査運営のためのユニットセンターへの指導、助言
- 全参加者の子どもについて、**質問票調査を年2回実施**するとともに、身体計測や精神神経発達検査を行う**学童期検査を小学2年生時と小学6年生時に実施**し、健康状態や成長発達の程度、関連する諸要因に関する調査を実施する。
- 全参加者のうちの一部を対象として環境測定、精神神経発達検査及び医学的検査からなる**詳細調査を実施**する。
- 調査の適切な実施のために、**パイロット調査の試行等**に基づいた調査手法の検討をすすめるなど、**標準化された手法を定めて**、研究計画書に従った統一した調査を確実に進める。
- 継続的な調査協力の維持を図るために、**調査参加者とのコミュニケーション**、広報活動などを進める。
- 各種**データの整備**、**データ管理システムの運用**及び**生体試料の保管業務**を行うとともに各種化学物質の**分析方法や精度管理方法についての検討**を行い、これまで収集した生体試料中の**化学分析を実施**して、調査参加者の環境中の化学物質への曝露評価を進める。
- 標準的な調査・分析手法の確立などエコチル調査に資する環境保健分野の研究においては、環境省の取り組みと協調した国際連携など、**国内外の他の研究機関等との連携**を推進する。

【研究計画書に従った適切な調査の実施】

- **全体調査**における子どもの成長段階に対応した各種調査についての**具体的調査内容の決定**（そのための各種調整）、**実施マニュアル**等の改訂、**質問票**等の作成等、調査準備等
- **詳細調査**（環境測定、精神神経発達検査及び医学的検査）の進捗に合わせた**具体的調査内容の決定**（そのための各種調整）、**実施マニュアル**等の改訂、調査準備等
- **環境曝露評価**に関わる調査内容の決定（そのための各種調整）、生体試料等の**化学分析**実施

【調査実施基盤の整備・管理等】

- 調査の実施に関わる必要な契約を行うための業務や、**予算の適正執行**の確認や管理
- 統括的な調査運営のためのユニットセンターへの指導・助言のための**研修、説明会、会議や各種委員会**の開催
- 個人情報保護等、リスク管理や危機管理に関わるマニュアルやルール等の策定・見直し、研修や会議等によるユニットセンターへの周知
- データ管理システムによる**個人情報を含むデータの適切な管理**（**データ管理システムの構築、更新、運用**）、データベースの作成
- 調査参加者とのコミュニケーションのための各種ツールの作成（広報誌やアセント補助資料など）、参加者ポータルサイトの検討など、調査への**協力維持方策の検討と実施**
- 生体試料の適切な**収集、保管・管理**
- 生体試料および環境試料中化学物質の多検体・多種類の効率的な**分析法の検討と実施**（**曝露評価**）、**精度管理**

【研究成果発表の促進】

- エコチル調査関係者内の研究者間の研究成果の調整
- オープンデータ化の検討

今後の成果の見込み

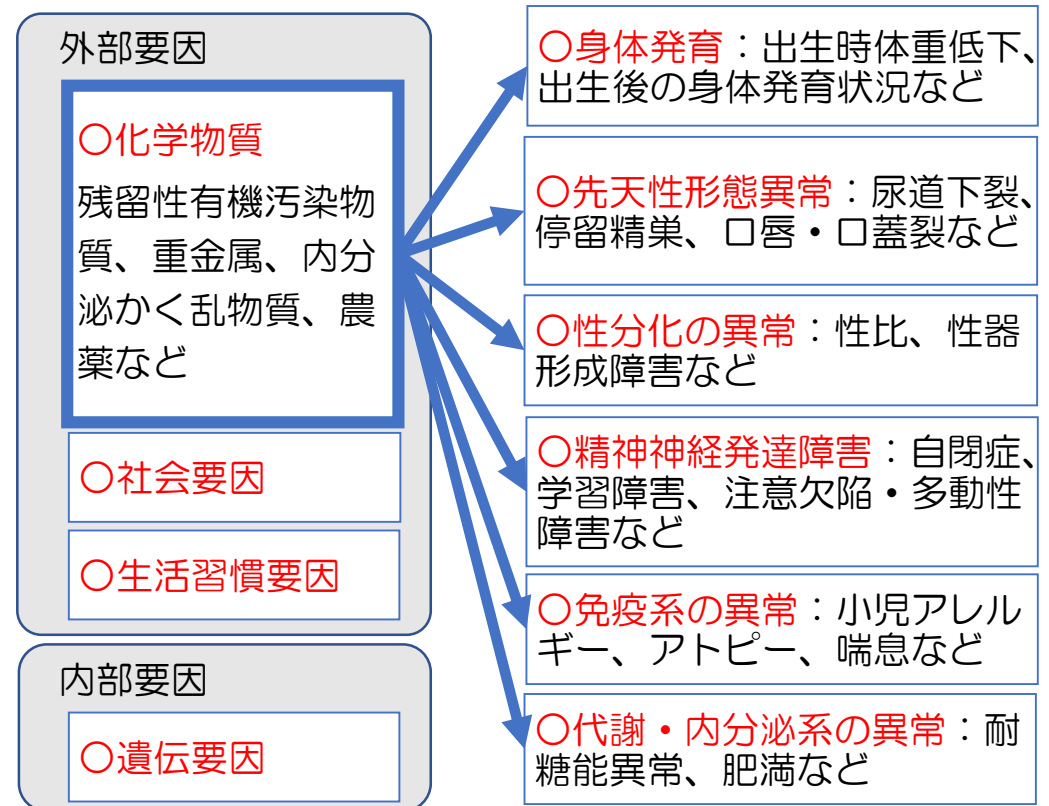
【第1回検討会での指摘】

この先どのような成果が見込めるのかという整理が必要である。
(要因) (子どもの健康)

【対応状況】

右図の仮説に対して論文化を進めている

- 具体的例は次葉参照



今後の成果発表の見込み（例示①）

研究テーマ課題	発表時期
1) 先天性形態異常	
妊娠中の金属類曝露（鉛やカドミウム、マンガンなど）が、先天性形態異常（男児の尿道下裂や停留精巣や口唇裂口蓋裂など）と関連があるか。	2023～24年度頃
妊娠中のPOPs（残留性有機汚染物質）曝露が、先天性形態異常と関連があるか。	2024年度頃
妊娠中の農薬類（有機リン系農薬、ピレスロイド農薬類、あるいは、ネオニコチノイド農薬類）曝露が、先天性形態異常と関連があるか。	2023～25年度頃
2) 精神神経発達	
妊娠中、あるいは、小児期のPFAS（有機フッ素系化合物）曝露が、自閉症・ASD（自閉スペクトラム症、アスペルガー症候群）と関連があるか。	2023～25年度頃
妊娠中のフェノール類（合成樹脂原料、防腐剤、保存料、抗菌剤など）曝露が、自閉症・ASD（自閉スペクトラム症、アスペルガー症候群）と関連があるか。	2023年度頃
妊娠中の有機リン系農薬曝露が、自閉症・ASD（自閉スペクトラム症、アスペルガー症候群）と関連があるか。	2023年度頃

今後の成果発表の見込み（例示②）

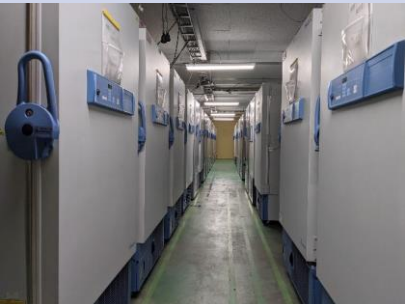
研究テーマ課題	発表時期
2) 精神神経発達（続き）	
妊娠中の金属類（メチル水銀を含む）曝露が、ADHD（注意欠如、多動症）と関連があるか。	2024年度頃
妊娠中のPOPs（残留性有機汚染物質）曝露が、ADHD（注意欠如、多動症）と関連があるか。	2024年度頃
妊娠中の金属類曝露（水銀、鉛等）がIQと関連があるか。	2026年度頃
3) アレルギー・免疫	
妊娠中、あるいは、小児期のPFAS（有機フッ素系化合物）曝露が、アレルギーと関連があるか。	2023～25年度頃
妊娠中のネオニコチノイド農薬類曝露が、アレルギーと関連があるか。	2024年度頃
妊娠中のフタル酸エステル類（プラスチック原料や化粧品などの乳化剤）曝露が、アレルギーと関連があるか。	2024年度頃

コアセンターの取組

項目	検討会での指摘事項	対応状況
希少疾患の解析について	<ul style="list-style-type: none">● 発生頻度が低い疾病についての関連性の判断は、エコチル調査のデータだけでは示せない部分があり、国内外の他のコホート研究との連携が必要である。	<ul style="list-style-type: none">● デンマークやノルウェーの10万人規模コホートやその他の大規コホート調査と連携を進めている。● WHO等を通して、さらに連携を進める。
参加者維持の取り組みの詳細／参加者自身の主体的な関わり方について／	<ul style="list-style-type: none">● 参加者の成長に伴って、参加者自身の調査への参加の同意や撤回のプロセスに関する配慮が必要である。参加者自身の意思が尊重されるように丁寧な方法を検討する必要がある。● 参加者自身がエコチル調査に主体的に関わり、参加者自身が意見を言える仕組みの構築が必要。参加者自身が主体性を持って参加するということが取組を継続させるポイントである。	<ul style="list-style-type: none">● 本人質問票を10歳から開始すると同時にアセント補助資料として、リーフレットを作成。本人への参加意識の向上に努めている。● 参加者ポータルサイトの構築し、本人や保護者の参加者意識を高めるコンテンツの作成を検討している。● 参加者エンゲージメントを可能とする仕組み作りを進める。
データの共有・活用について	<ul style="list-style-type: none">● 社会科学、経済学等の研究者もデータを活用して研究できると良い。● データ共有などのオープンデータ化を進め、データ活用を推進することで、さらに成果が増えることが期待される。様々な観点から研究が進んでいくことが望ましい。	<ul style="list-style-type: none">● 令和3年度中にデータ共有実施計画書を確定させ、運用を開始する予定。● コアセンターで管理するデータセットにアクセスする方法で共有するため、まずは、国内の公的研究機関や大学の研究者を対象として試験的に開始する。● 安定的、確実に共有する実績を積んだ後、国外研究者や企業等にも拡大する予定。

コアセンターの視点

項目	現状	今後の視点
参加者維持のためのICT化について	<ul style="list-style-type: none">● 質問票の発送や測定結果の対象者への通知は、郵送により行われている。● 測定結果の対象者への通知等については、参加者ポータルサイトを構築している。	<ul style="list-style-type: none">● 13歳以降は、参加者本人が全国的に転居する時期であることを考慮し、参加者ポータルシステムを用いた、調査実施、コミュニケーションを実施することについて検討することが必要。
ばく露量評価の推移について	<ul style="list-style-type: none">● エコチル調査の成果により、関連性を示しても、バイオモニタリング（HBM）を行っていないので、国内のばく露状況の推移が不明である。	<ul style="list-style-type: none">● エコチル調査の成果を社会実装するために、国内のばく露状況をみるためのHBMのあり方を検討することが必要。● 環境政策の両輪として、HBMを実施できるように検討することが必要。
生体試料の保管について	<ul style="list-style-type: none">● 施設整備が難しく、外部施設で保管（手動保管の手当て）● 手動保管のため、生体試料の入出庫のための人件費と時間がかかり、ミス未然に防ぐための管理面の難しさがある。● 実験施設の老朽化。	<ul style="list-style-type: none">● 生体試料測定データの品質・精度管理は、エコチル調査の根幹であり、より确实・正確な試料管理のための方法について環境省と共に検討することが必要。● 測定データの精度管理には、コアセンターにおいて測定技術を担保することが必要。● 調査全体の計画と予算を考慮した施設整備計画を検討することが必要。



x15列 (> 150台)

遺伝子解析の必要性

*エコチル調査で実施予定であるのは、数十万の遺伝子多型の傾向スクリーニング（集団アレイ解析）であり、個人個人の遺伝型の特定はできない。

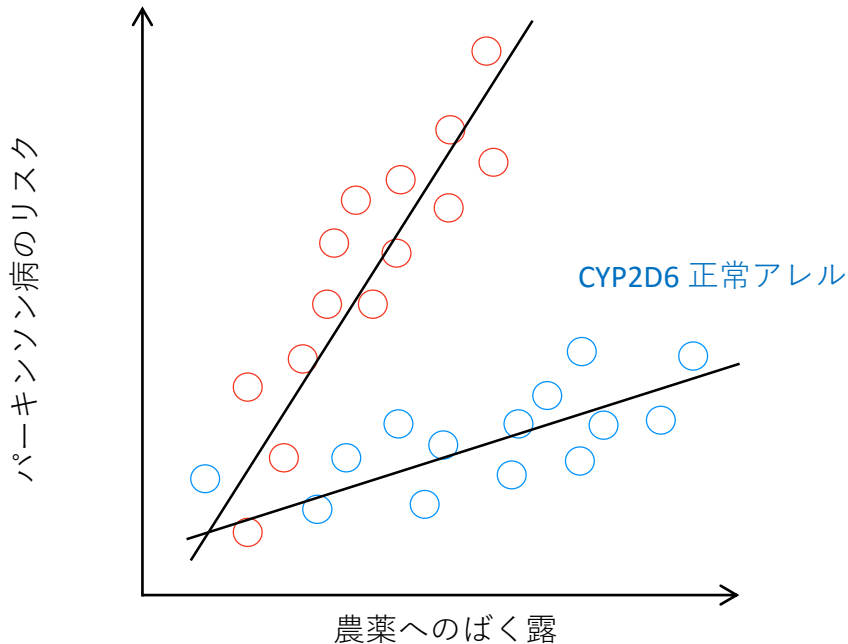
- 農薬へのばく露が多いとパーキンソン病リスクは高まるが、遺伝子（CYP2D6）の違いにより高まり度合いが異なる（Elbaz, 2004）

【CYP2D6】

人体に存在する生体異物を代謝する酵素の主要なもの1つ

イメージ図

CYP2D6 代謝異常アレル



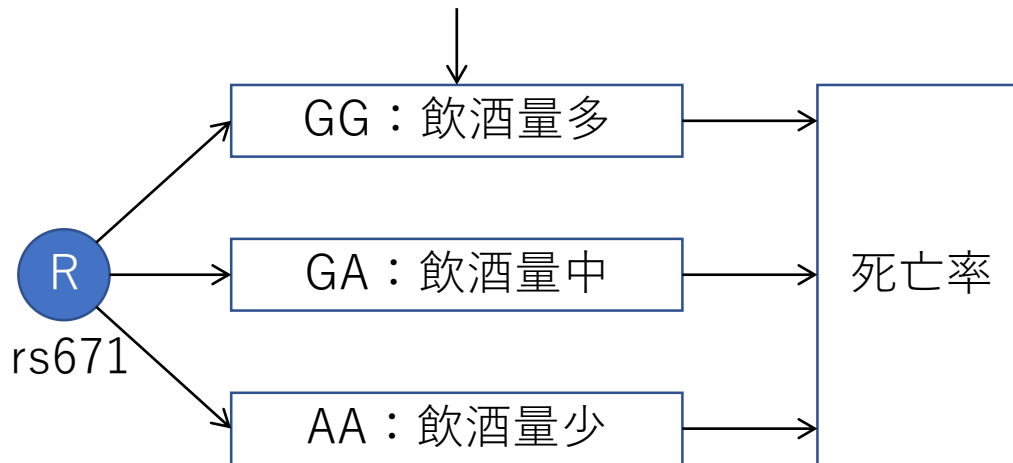
遺伝子解析により、ぜい弱性集団を特定することが可能となり、それぞれの人の特性に合わせた、よりきめ細かな予防措置を実施することが可能となります。パーソナライズド予防の先駆けとなります。



遺伝子解析の必要性

- メンデルランダム化によって、ランダム化比較試験（介入試験）と同様に、因果関係を推計することが可能になる

どの遺伝子を受け継ぐかは
無作為に決まる = ランダム介入



rs671 : アルデヒド分解酵素 (ALDH2) 遺伝子の多型。先行研究で、飲酒量がGG > GA > AAであることが実証。

【メンデルランダム化】
遺伝子多型は、環境要因に関係なく、ランダムに受け継がれるという、メンデルの「独立の法則」に基づく、ランダム割り付け

親からどの遺伝子を受け継ぐかは、ランダムに決まります（メンデルの法則）。例えば、飲酒量と関連する遺伝子多型を用いて、参加者をランダムに分類することが可能で、飲酒量を無作為に割り付けたランダム化比較試験と同様に、因果関係を推計することが可能になります。



遺伝子解析の必要性

- 遺伝子の発現やその後の生体反応、健康影響発現にはさまざまな環境要因が影響する。遺伝子解析に加えて、エピゲノムやオミックス解析が必要。



一卵性双生児
= 同じ遺伝子

異なる環境
=>異なる健康



【エピゲノム】

遺伝子発現に係るDNAの修飾。

【オミックス】

遺伝子が発現した後のさまざまな生成物

同じ遺伝子を持っていても、その発現の違いやたんぱく質などの挙動等により、最終的に現れる健康状態が異なります。例えば、一卵性双生児でも、異なる環境要因にばく露するため、異なる健康影響（自閉症スペクトラム症候群など）が現れることがあります。

