

アジアにおける出生コーホート 研究の現状

岸 玲子(医師・医学博士・公衆衛生学修士)

北海道大学
環境健康科学研究教育センター

(WHO協力研究機関:環境化学物質による健康障害の予防)

BiCCA

アジア出生コーホートコンソーシアム

- ◆急速なグローバル化
- ◆急激な都市化
- ◆化学物質の越境移動
- ◆非持続的な消費活動
- ◆気候変動



化学物質の国を越境する移動



- 最も毒性が強い既存化学物質群
POPs (ダイオキシン類、PCB類、DDE及びPFC類)
- 高い環境残留性
- 長距離移動性
- 生物濃縮性
- 日本での主要曝露源は魚介類

電気電子廃棄物(E-waste)と健康リスク

- 電気機器及び電子機器は、ヒト健康及び環境に有害な材料を種々含有
- 電気電子廃棄物中の有害物質：
PCBや塩化ビニルのようなハロゲン化合物
水銀や鉛のような重金属など



MICRO PLASTICS

マイクロプラスチックとは

- ◆プラスチックの微細断片、ペレット、繊維
- ◆粒径5mm以下
- ◆工業製品、日用品、プラスチック製品の分解によって生成
- ◆ほとんどの粒子は微小であり肉眼で確認できない



BiCCA

アジア出生コホートコンソーシアム

2011年にBiCCA設立

- 10カ国における23 コホートが BiCCAに参画中
 - 中国 (3 コホート), 日本 (4), 韓国 (5), マレーシア (1), ネパール (1), フィリピン (1), シンガポール (1), スリランカ (1), 台湾 (3) 及びベトナム (3)
 - 子ども約70,000名
- 目的
 - コホート及び研究者間の情報交換と協力を促進する
 - 子供の環境健康調査において将来必要とされる事項を見出す

アジア出生コーホートコンソーシアム (BiCCA)



第1段階: BiCCA紹介論文を投稿中

第2段階: データの比較、組み合わせ、メタ解析についての新規研究提案

BiCCA

アジア出生コホートコンソーシアム

調査対象となる健康アウトカム

- 先天異常
- 早産、低出生体重児
- 喘息、アレルギー
- 神経発達障害
- 肥満、糖尿病、心血管疾患
- 外傷、心的外傷
- 子どもの急性中毒
- そのほか.

対象になる環境ハザード

- ◆ 屋外大気汚染
- ◆ 屋内(家庭)大気汚染
- ◆ 煙草: 能動及び受動喫煙
- ◆ 水質汚染
- ◆ 公衆衛生及び衛生状態
- ◆ 有害廃棄物及び有毒ホットスポット
- ◆ 鉛、水銀、ヒ素、その他の金属
- ◆ 殺虫剤
- ◆ ポリ塩素化ビフェニル類、ダイオキシン類、フラン類、DDT、ポリフッ素化合物、その他ハロゲン化炭化水素類
- ◆ 揮発性有機化学物質
- ◆ 可塑剤
- ◆ 難燃剤
- ◆ 物理的ハザード
- ◆ イオン化放射線
- ◆ 電磁界
- ◆ カビ



アジアの出生コホート (BiCCA)

| 国 | 名前 | 地域 | 研究デザイン | 登録期間 |
|----|---|-------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| 中国 | Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC) | 渤海の南海岸地域 (Laizhou Wan) 山東省 中国 | 病院ベース | 2010- 2013 |
| | Nanjing Medical University Birth Cohort (NJMUBC) | 南京、蘇州市、無錫市、淮安市、常州市 | 病院及びコミュニティベース | 2014- 2016 |
| | Shanghai Birth Cohort (SBC) | 上海 | 病院ベース | 2013- 2018 |
| 日本 | Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC study) | 浜松 | 病院及びコミュニティベース | 2007- 2011 |
| | Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Hokkaido cohort: | 北海道 | 病院及びコミュニティベース | 2003- 2013 |
| | Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Sapporo cohort | 札幌 | 病院ベース | 2002- 2005 |
| | The Tohoku Study of Child Development (TSCD) | 仙台 | 病院ベース | 2001- 2006 ¹¹ |

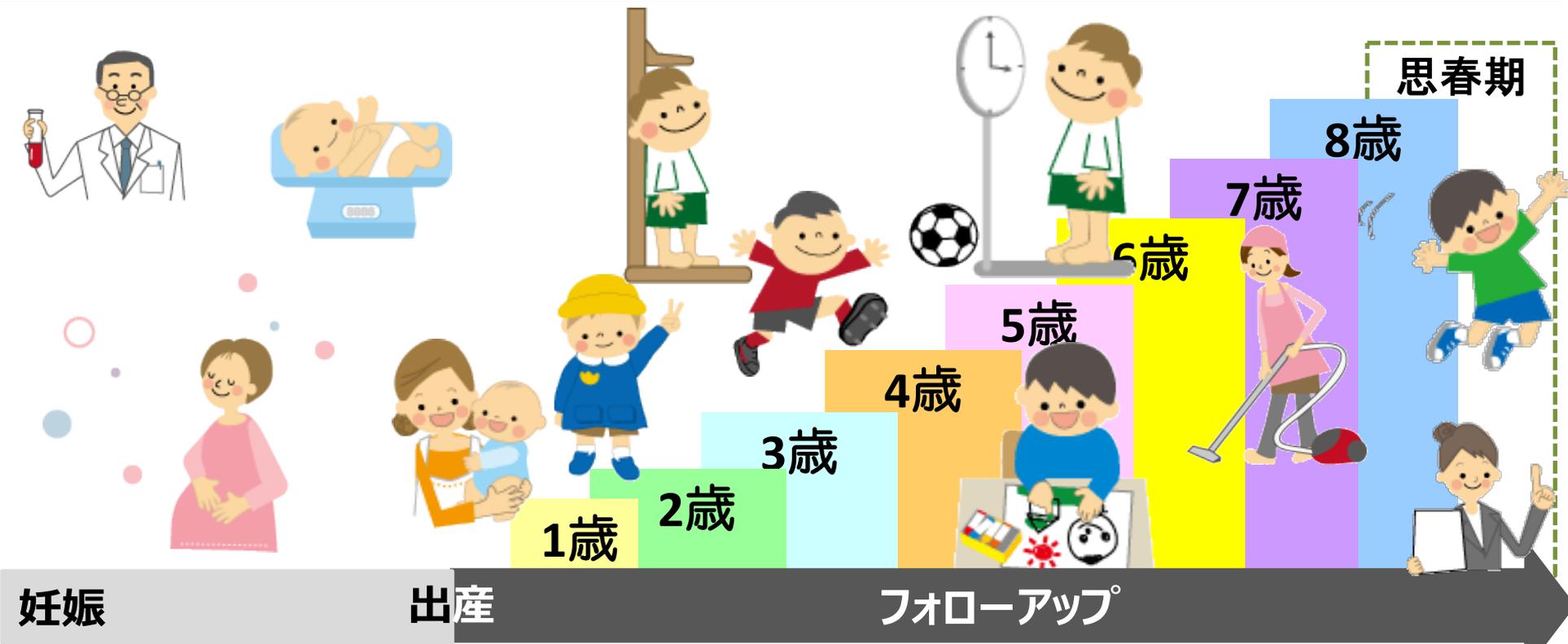
アジアの出生コーホート (続き)

| 国 | 名前 | 地域 | 研究デザイン | 登録期間 |
|-------|---|-------------------------|---------------|-------------|
| 韓国 | Children's Health and Environmental Chemicals in Korea (CHECK) | 韓国 | 大学病院ベース | 2011-2013 |
| | COhort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) | 韓国 | 病院及びコミュニティベース | 2007-2028 |
| | Environment and Development of Children Study (EDC study) | ソウル | コミュニティベース | 2008-2014 |
| | The Mothers and Children's Environmental Health study (MOCEH) | ソウル、ウルサン、チョナン | 病院及びコミュニティベース | 2006-2010 |
| | Panel Study on Korean Children (PSKC) | 韓国 | 病院ベース | 2008 |
| マレーシア | Universiti Sains Malaysia (USM) Pregnancy Cohort Study | Kubang Kerian | 病院ベース | 2010-2011 |
| ネパール | Nepali Birth Cohort Study in Chitwan Valley | Chitwan | 病院及びコミュニティベース | 2008Sep-Oct |
| フィリピン | Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey (CLHNS) | Metro Cebu, Philippines | コミュニティベース | 1983-1984 |

アジアの出生コホート (続き)

| 国 | 名前 | 地域 | 研究デザイン | 登録期間 |
|--------|--|---|--------------------|------------------|
| シンガポール | Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes (GUSTO) | Singapore | 病院ベース | 2009-2010 |
| 台湾 | Taiwan Birth Panel Study (TBPS) | Taipei and New Taipei | 病院及びコミュニ ティーベース | 2004-2005 |
| | Taiwan Early-Life Cohort (TEC) | Hsinjuang, Jiayi, Yulin, Tainan, Kaohsiung, Taitung | 病院ベース | 2004-2005 |
| | Taiwan Maternal and Infant Cohort Study (TMICS) | Taipei, Hsinchu, Taichung, Changjua, Kaohsiung, Hualien | 病院ベース | 2000-2014 |
| ベトナム | BienHoa Dioxin Cohort study | Bien Hoa | 病院ベース | 2012Sep - Nov |
| | Dioxin and Development of Children in Vietnam | Hanoi, Phu, Cat, Bien Hoa | コミュニティーベース | 2008-2013 |
| | DaNang Dioxin Cohort study | DaNang | 病院ベース | 2008-2010 |

北海道出生コーホートのデザイン



登録
質問票
母親血液

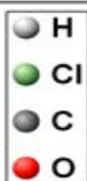
医療記録
質問票
臍帯血

質問票:
 ■ 身長、体重、病歴
 ■ 喘息及びアレルギー (ISAAC)
 ■ 神経発達 (ADHD-RS, CBCLなど)
 対面調査: 神経発達
 家庭訪問: 室内環境、ダスト、尿

ダイオキシン及びダイオキシン様物質

ダイオキシン類

PCDDs



PCDFs

Co-PCBs

ダイオキシン 様PCB類

- 既存化学物質群で最も毒性が強い
- 高い環境残留性
- 塩素系化学物質の燃焼によって主に生成
- 日本での主要曝露源は魚介類

PCBs

polychlorinated biphenyls

Dioxins

PCDDs (7 congeners)

polychlorinated dibenzo-p-dioxins

PCDFs (10 congeners)

polychlorinated dibenzofurans

Dioxin-like PCBs (Co-PCBs)

co-planar polychlorinated biphenyls

Non-ortho PCBs (4 congeners)

non-ortho polychlorinated biphenyls

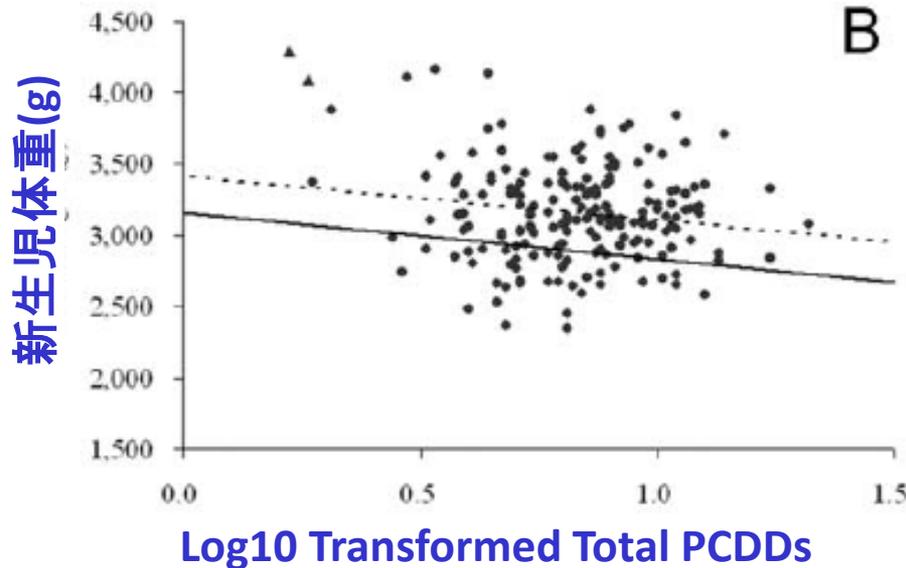
Mono-ortho PCBs (8 congeners)

mono-ortho polychlorinated biphenyls

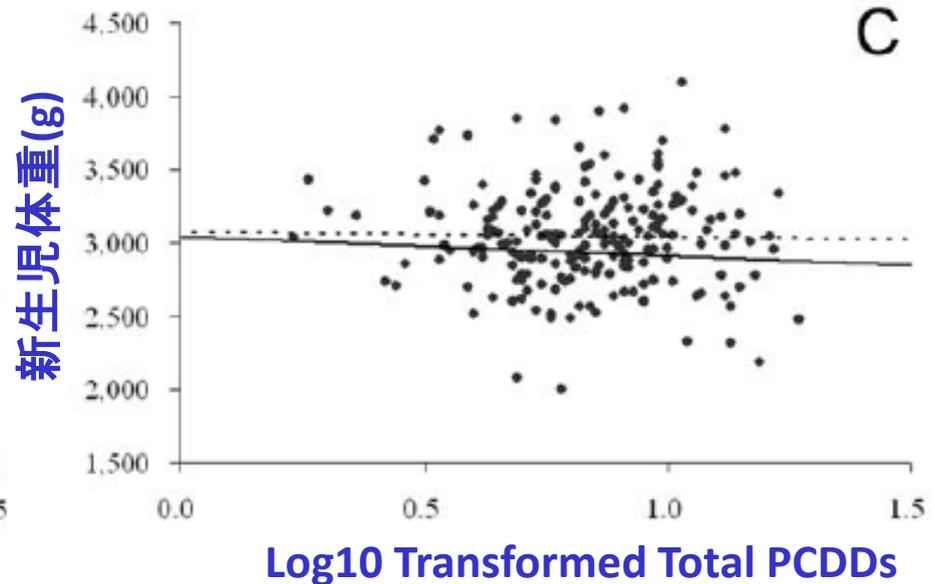
母体血液中PCDDs濃度の上昇に伴う 新生児体重の減少傾向 - 男の子の場合

男の子

女の子



$$\beta = -331.4 \text{ (-607.4, -55.5)}$$
$$P = 0.019$$



$$\beta = -126.3 \text{ (-384.5, 131.9)}$$
$$P = 0.336$$

小児期 (生後6及び18ヶ月)の 神経行動発達



Bayley乳幼児発達検査- 第二版(BSID-II)
精神発達指標(MDI)及び心理運動発達
指標(PDI)から構成

高濃度ダイオキシン類に子宮内曝露した際の 生後6か月児のMDI及びPDIスコアの低下

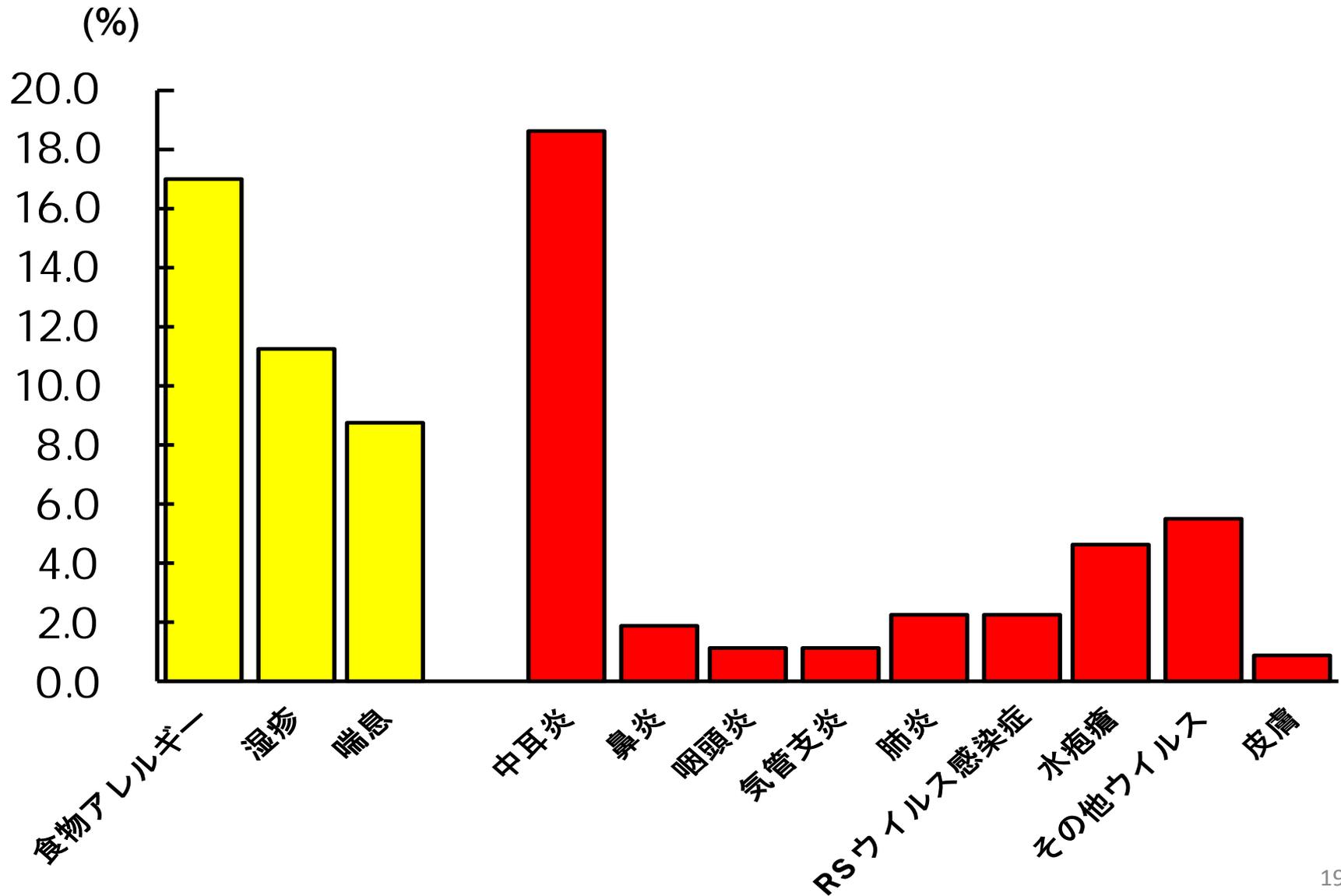
| | MDI | | | PDI | | |
|---------------------|---------|--------|----------|---------|--------|----------|
| | β | t | p | β | t | p |
| <PCDD> | | | | | | |
| 2,3,7,8-TCDD | -0.150 | -1.714 | 0.089 | -0.105 | -1.235 | 0.219 |
| 1,2,3,7,8-PeCDD | 0.067 | 0.771 | 0.442 | -0.036 | -0.423 | 0.673 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD | -0.035 | -0.394 | 0.694 | -0.124 | -1.462 | 0.146 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD | 0.023 | 0.259 | 0.796 | -0.045 | -0.520 | 0.604 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD | 0.002 | 0.026 | 0.979 | -0.189 | -2.284 | 0.024 * |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD | -0.219 | -2.395 | 0.018 ** | -0.240 | -2.749 | 0.007 ** |
| OCDD | -0.173 | -1.864 | 0.065 | -0.172 | -1.927 | 0.056 |
| <PCDF> | | | | | | |
| 2,3,7,8-TCDF | -0.050 | -0.584 | 0.560 | -0.178 | -2.175 | 0.031 * |
| 1,2,3,7,8-PeCDF | 0.014 | 0.158 | 0.875 | -0.196 | -2.412 | 0.017 * |
| 2,3,4,7,8-PeCDF | 0.022 | 0.252 | 0.801 | -0.046 | -0.544 | 0.588 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF | -0.107 | -1.199 | 0.233 | -0.137 | -1.615 | 0.109 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF | -0.099 | -1.117 | 0.266 | -0.167 | -1.990 | 0.049 * |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF | 0.026 | 0.302 | 0.763 | -0.167 | -2.012 | 0.046 * |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF | -0.042 | -0.482 | 0.631 | -0.064 | -0.763 | 0.447 |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| OCDF | -0.057 | -0.656 | 0.513 | -0.032 | -0.390 | 0.697 |

妊娠期間、妊娠中の喫煙、血液採取時期について補正

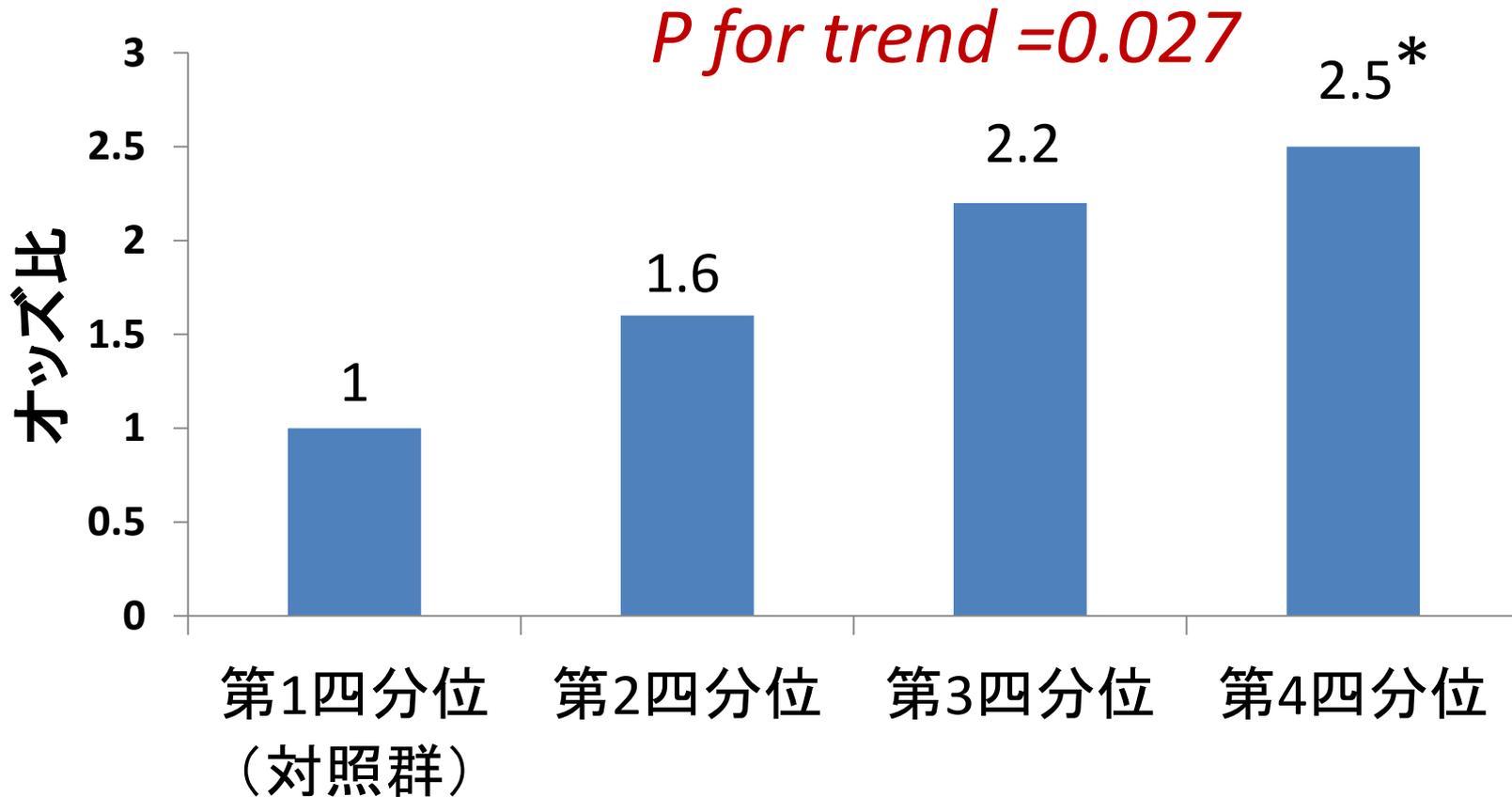
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

札幌コーホート(Nakajima et al., EHP 2006)

生後18ヶ月の間にアレルギーや感染症の発症率 (%) (札幌コーホート)



出生前の総ダイオキシン曝露濃度と 生後18ヶ月までの中耳炎発症オッズ比上昇との 用量-影響関係- 男子



母親の教育程度、出産回数、子ども性別、母乳授乳期間、環境中喫煙曝露、託児施設利用の有無、血液採取時期について補正したロジスティック回帰モデルにおける第一四分位(対照群)とのOR (95% CI)

* $P < 0.05$

アジアにおけるダイオキシン類及びダイオキシン様物質に関する知見(まとめ)

• 出産時のアウトカム

- 特に日本の男の子において、たとえ低濃度曝露であっても新生児体重と負の相関性

• 神経行動発達

- 日本ではBSID発達指標との負の相関性が生後6ヶ月で見られたが、18ヶ月では見られず、3.5歳児のK-ABC試験における維持処理及び認知処理過程スコアに社会経済学的条件が影響

• 内分泌系

- ベトナム(ホットスポットエリア)における甲状腺機能のかく乱
- 日本の男の子において性ホルモンのかく乱、インヒビンB及びプロラクチンの低下

• 免疫機能

- 日本では臍帯血血清中 IgE濃度の低下
- 日本では生後18ヶ月における中耳炎リスクの上昇(男の子)

ダイオキシン類及び PCB類に関する未解決の 課題

- **ダイオキシン及びPCB類の主な曝露源は魚介類だが、他の汚染物質や栄養素との複合曝露影響も無視できない**
- **7つのコホート**
 - Hokkaido, Sapporo, TSCD, CHECK, TMICS, NJMUBC, SBC,

有機フッ素系（ペルフルオロアルキル）化合物

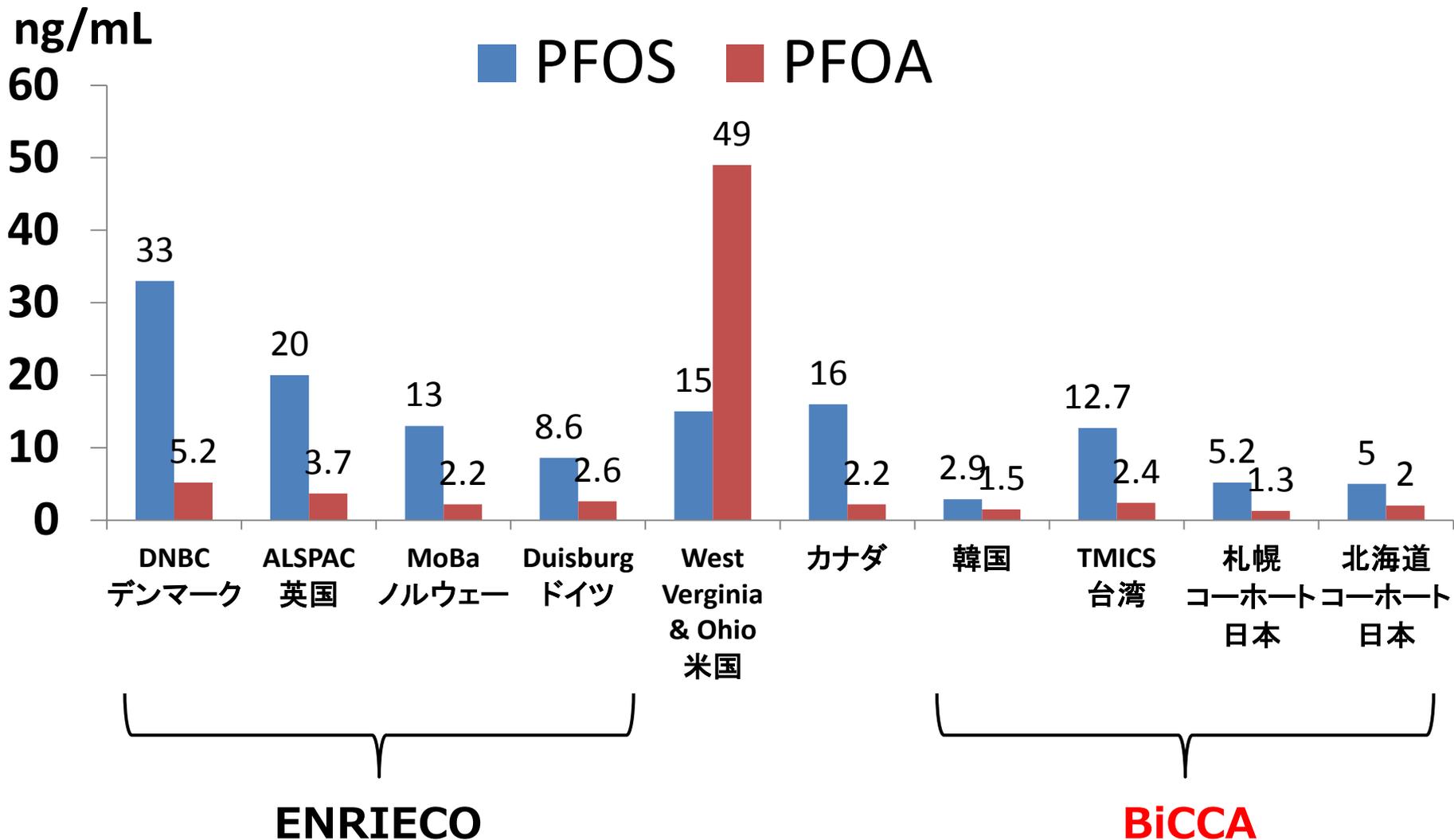
- 出生時アウトカム
 - PFASへの出生前高濃度曝露は 新生児体重、頭囲、早産と負の相関関係がある
- 内分泌系への影響
 - 甲状腺機能のかく乱
 - 出生時の男の子における性ホルモンのかく乱、インヒビンB及びINSL3の低下

ペルフルオロアルキル化合物

- 免疫機能
 - PFOA及びPFOSへの出生前曝露は臍帯血中 IgE濃度と正の相関性がある
 - 血清中PFAS濃度と免疫学的マーカー類との正の相関



世界の母体血中PFOS/PFOA 濃度レベル



Fei et al., 2010; Christensen et al., 2011; Whitworth et al., 2012; Kim et al., 2011;
Dong et al., 2013; Washino et al., 2009; Wang et al., 2014; Okada et al., 2013

有機フッ素系化合物に関する未解決の課題

- 思春期発達、生殖機能、肥満、代謝異常等の長期健康影響に関する科学的根拠はまだ限定的
- 8つの炭素鎖以外のPFAS類の健康影響については未解明。日本、台湾、韓国において複数の研究が進行中。
- 9 コホート
 - Hokkaido, Sapporo, NJMUBC, SBC, EDC, TBPS, TEC, TMICS, CHECK

今後の展望

- ・アジアの出生コホート調査から得られる、環境汚染物質が健康に及ぼす影響に関する科学的根拠をさらに見つける努力が必要
- ・アジアにおける国際的な協調と連携が必要
- ・現在および未来の最先端技術が原因メカニズム解明に役立つ可能性が期待される

