

5C-1252 環境研究総合推進費
平成24年度～平成26年度
累積予算額：143,849,000円

妊娠中及び胎児期における 内分泌攪乱物質が性分化および 性腺機能に及ぼす影響について

北海道大学大学院 腎泌尿器外科学
野々村克也



仮説・目的

胎児期の環境化学物質曝露

(PCB・ダイオキシン類、フタル酸エステル類、有機フッ素化合物等)

- ①性分化・性器発達のリスクとなる
- ②性腺機能に影響を与える
- ③これらのリスクは遺伝的感受性によって異なる

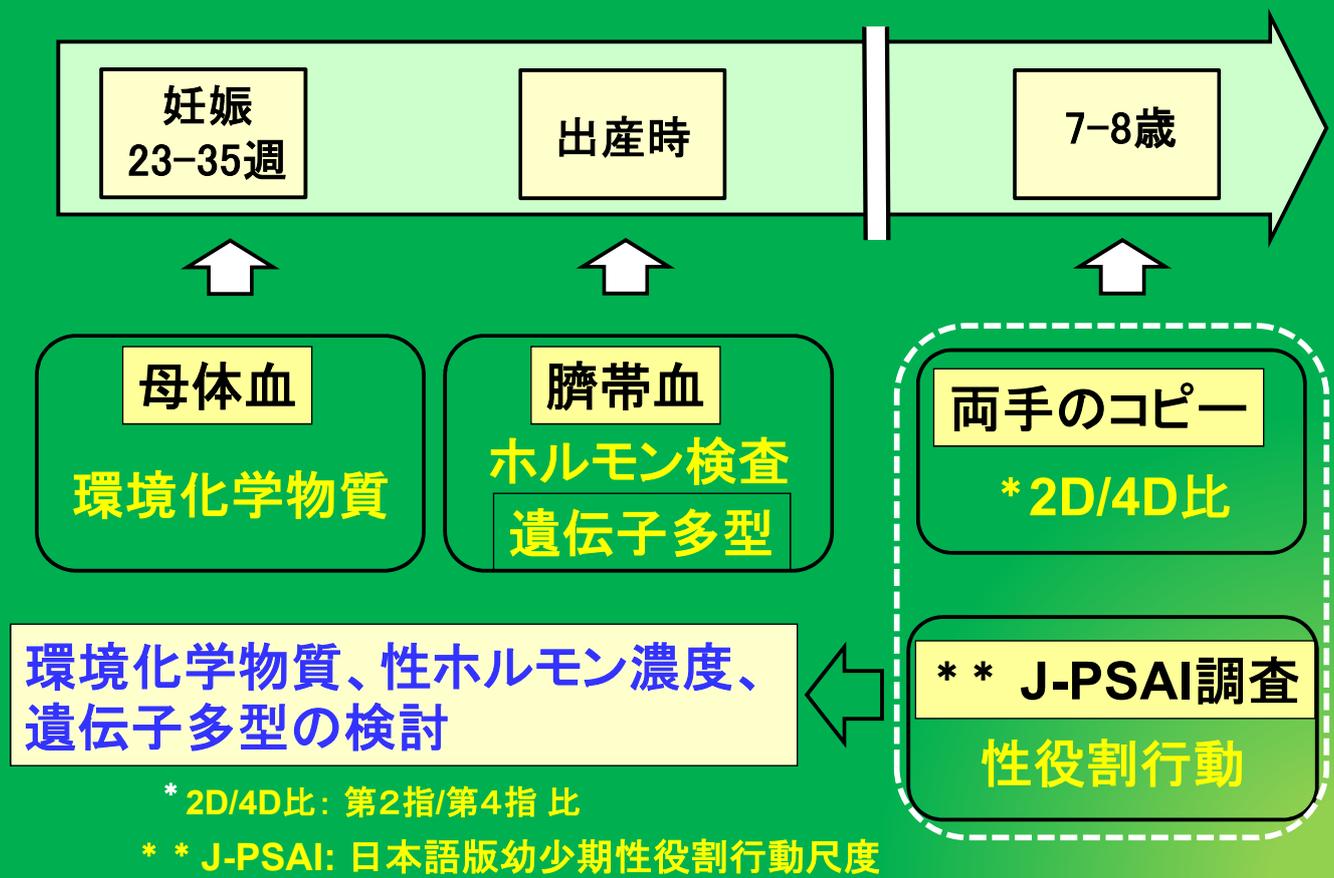
胎児期の環境化学物質曝露が
性分化および性腺機能に与える
影響とその機序について明確にする



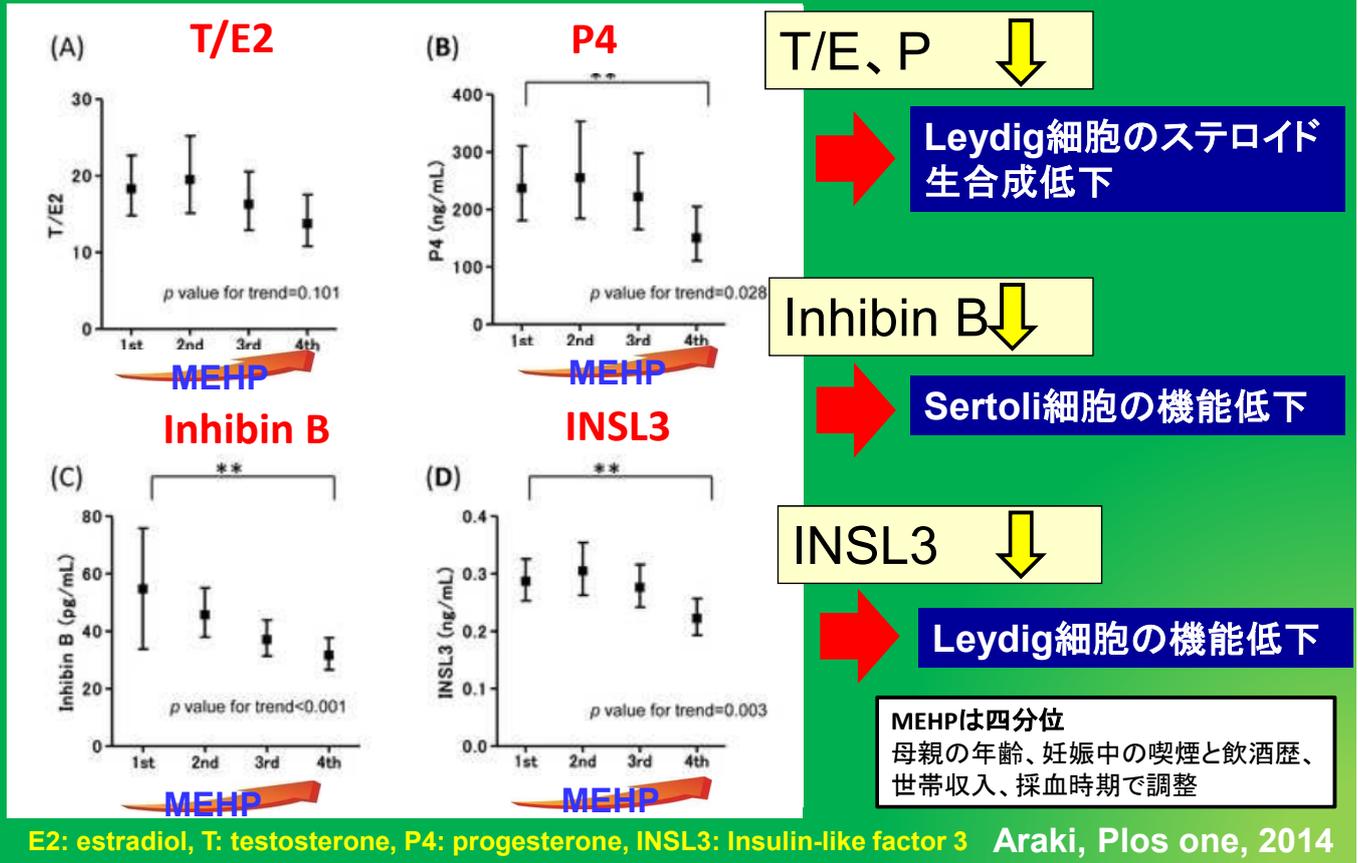
研究体制

	研究内容	実施機関	分担研究者
サブテーマ 1	陰茎長・肛門性器間距離・精巢体積 および第2指(2D)/第4指(4D)比と 環境化学物質の関係	北海道大学 ／腎泌尿器外科学	◎野々村 克也 三井 貴彦
		北海道大学 ／産科・周産母子 センター	○水上 尚典 長 和俊
2	環境化学物質が胎内ホルモン環境 および性向行動に及ぼす影響	北海道大学 ／環境健康科学 研究教育センター	○岸 玲子 荒木 敦子 伊藤佐智子 宮下ちひろ
3	異物・ステロイド代謝酵素やホルモン レセプター等の遺伝子多型による リスク発現の感受性差	国立保健医療科学 院／生活環境研究 部	○佐田 文宏 江藤 亜紀子

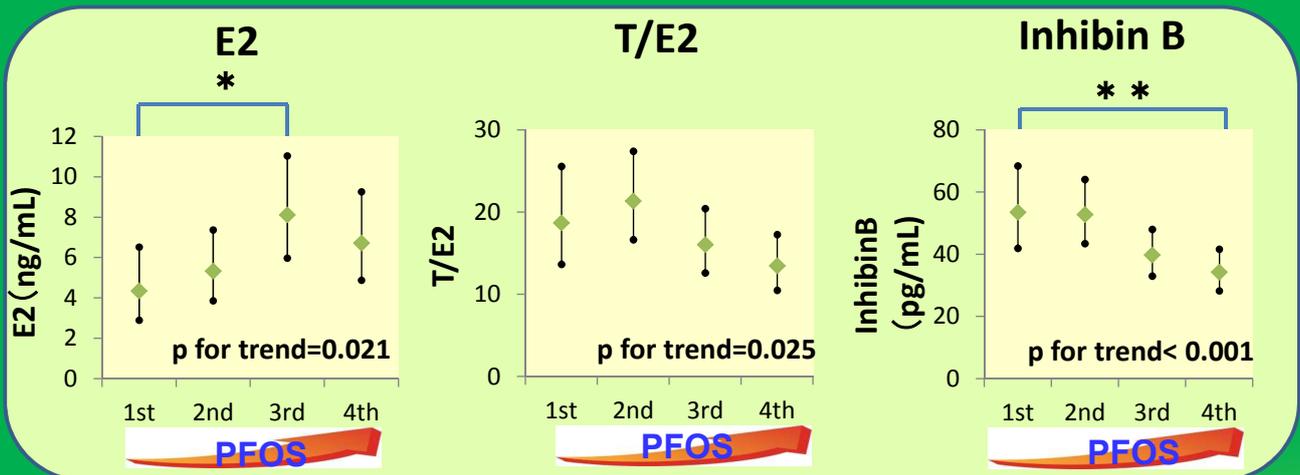
北海道スタディ



MEHP濃度と性ホルモン濃度(男児)



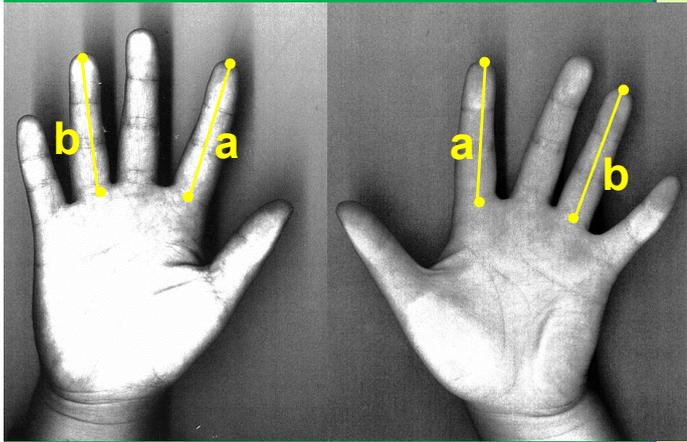
PFOS濃度と性ホルモン濃度(男児)



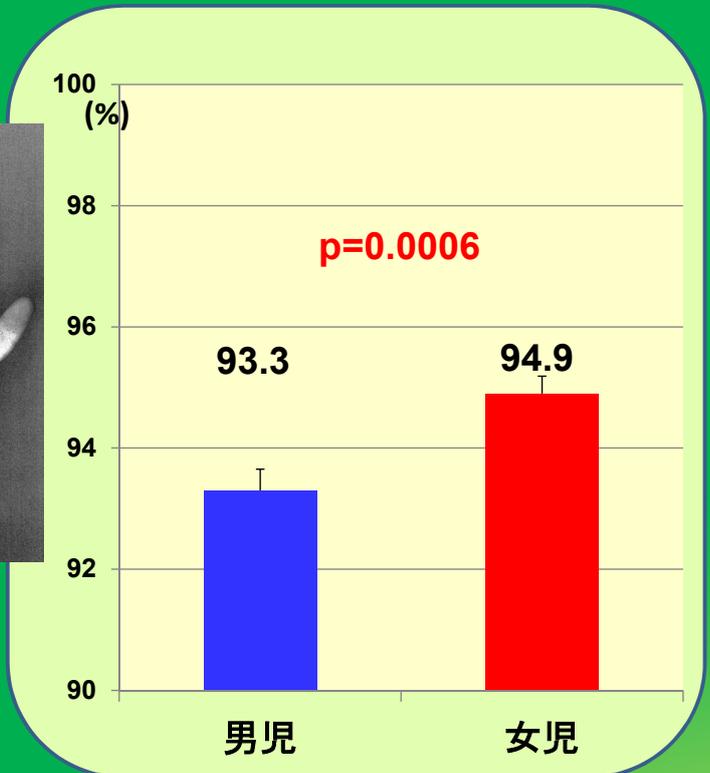
PFOSは四分位
母の年齢、妊娠前BMI、母喫煙状況、母カフェイン摂取量、在胎週数、PFOS採血週数で調整

E2: estradiol, T: testosterone, P: progesterone, INSL3: Insulin-like factor 3

学童期 2D/4D比



2D/4D 比
: $a / b \times 100 (\%)$



2D/4D比は、女児に比べて男児の方が有意に低かった

Mitsui, Plos one, 2015



胎生期のホルモン環境と身体的変化の関係

2D/4Dと臍帯血中性ホルモンの関連
(重回帰分析による相関係数)

ホルモン	全体	N	男児	N	女児	N
E2 (ng/mL)	-0.049	117	-0.058	45	-0.077	72
T (pg/mL)	-0.046	117	-0.237	45	0.051	72
P4 (ng/mL)	0.048	117	-0.064	45	0.135	72
LH (mIU/mL)	0.033	115	0.205	45	0.061	70
FSH (mIU/mL)	-0.034	114	0.206	45	N/A	
PRL (ng/mL)	-0.089	116	-0.233	45	-0.028	71
INSL3 (ng/mL)	N/A		-0.371*	44	N/A	
Inhibin B (pg/mL)	-0.193*	113	-0.069	44	-0.003	69

調整因子: 母親の年齢、妊娠中の喫煙と飲酒歴、世帯収入 * $P < 0.05$, N/A: Not Applicable

2D/4DとINSL3との間に有意な負の関連あり

Mitsui, Plos one, 2015

胎生期の環境化学物質曝露と身体的変化との関係

2D/4D比と環境化学物質曝露の関連 (重回帰分析による相関係数)

環境化学物質	全体	N	男児	N	女児	N
PCB (ng/g lipid)	0.101	179	0.074	81	0.064	98
Dioxins (TEQ pg/g lipid)	-0.031	179	-0.030	81	-0.046	98
PFOS (ng/mL)	-0.034	169	0.071	79	-0.131	90
PFOA (ng/mL)	0.039	166	0.070	76	0.076	90
MEHP (nmol/mL)	-0.165*	179	-0.103	83	-0.183	96

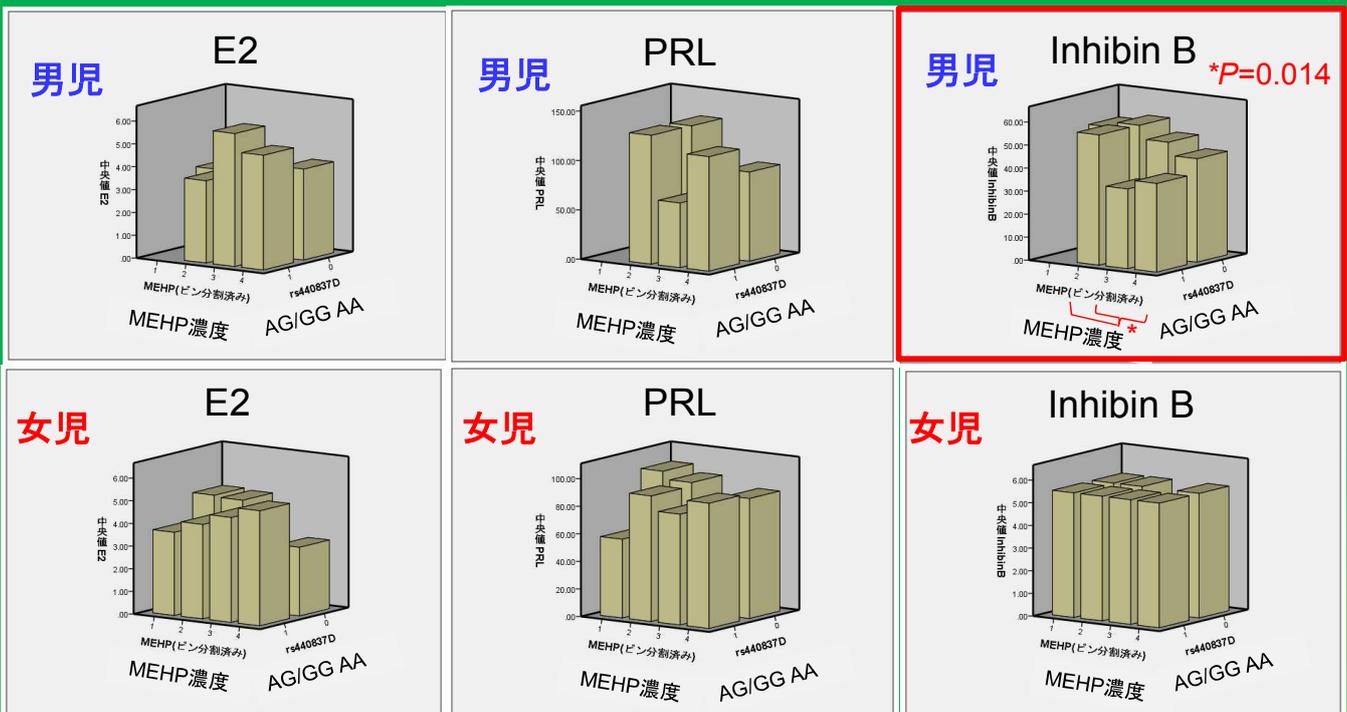
2D/4D比と環境化学物質曝露との間に有意な関連なし

調整因子: 母親の年齢、妊娠中の喫煙と飲酒歴、世帯収入

*P<0.05, N/A: Not Applicable



* ZBTB10及びMEHP濃度とホルモン濃度



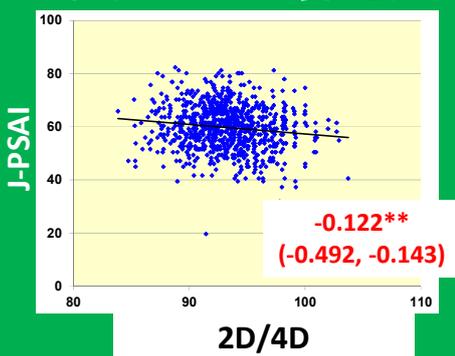
ZBTB10 rs440837 AG/GG型の男児では、
MEHPの高濃度曝露群でInhibin Bの分泌が抑制される

* ZBTB10: zinc finger and BTB domain containing10
性ホルモン調節に関与するDNA結合蛋白質

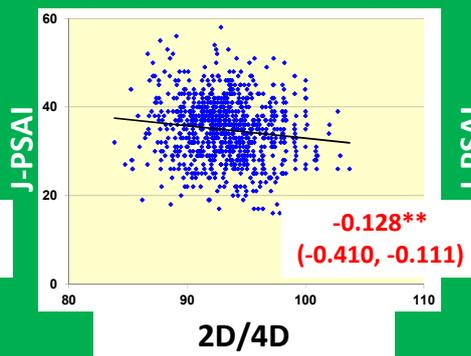


2D/4D比と*J-PSAIとの関係

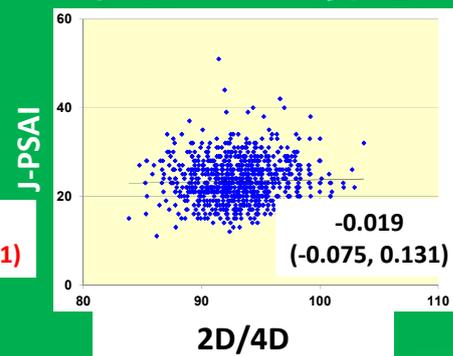
合計スコア(男児)



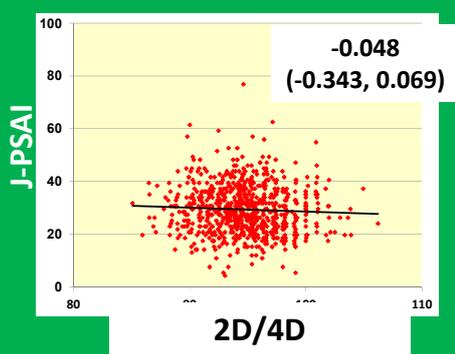
男性化スコア(男児)



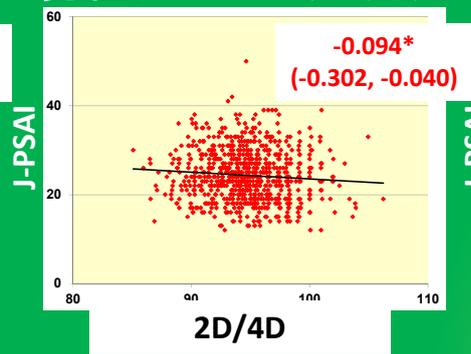
女性化スコア(男児)



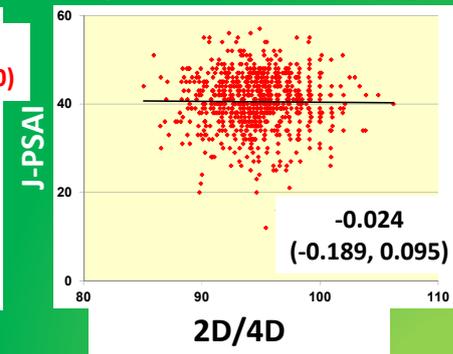
合計スコア(女児)



男性化スコア(女児)



女性化スコア(女児)



* J-PSAI:日本語版幼少期性役割行動尺度

J-PSAIと性ホルモンの関係(女児)

Hormone levels	合計スコア			男性化スコア			女性化スコア		
	n	B (95%CI)	R ²	n	B (95%CI)	R ²	n	B (95%CI)	R ²
T (pg/mL)	444	-0.037 (-3.821, 1.662)	0.011	444	-0.009 (-2.011, 1.648)	0.021	444	0.033 (-1.187, 2.513)	0.038
E2 (ng/mL)	444	-0.085 (-4.663, 0.222)	0.017	444	-0.006 (-1.732, 1.537)	0.021	444	0.108* (0.273, 3.569)	0.039
P (ng/mL)	444	-0.099* (-9.464, 0.245)	0.019	444	-0.030 (-4.077, 2.098)	0.022	444	0.103* (0.306, 6.540)	0.038
T/E	444	0.081 (-0.550, 6.948)	0.016	444	-0.004 (-2.620, 2.396)	0.021	444	-0.112* (-5.548, -0.492)	0.040

有意差あり (p<0.05)

傾向あり(p<0.10)

調整因子: 出生時体重、飲酒歴、喫煙歴、兄弟、姉妹

エコチル追加調査



対面説明者数 (人)	同意取得者数 (人)	同意率(%)	出産・測定(人)	母体血(人)	臍帯血(人)
1622	1601	98.7	1550	1505	431

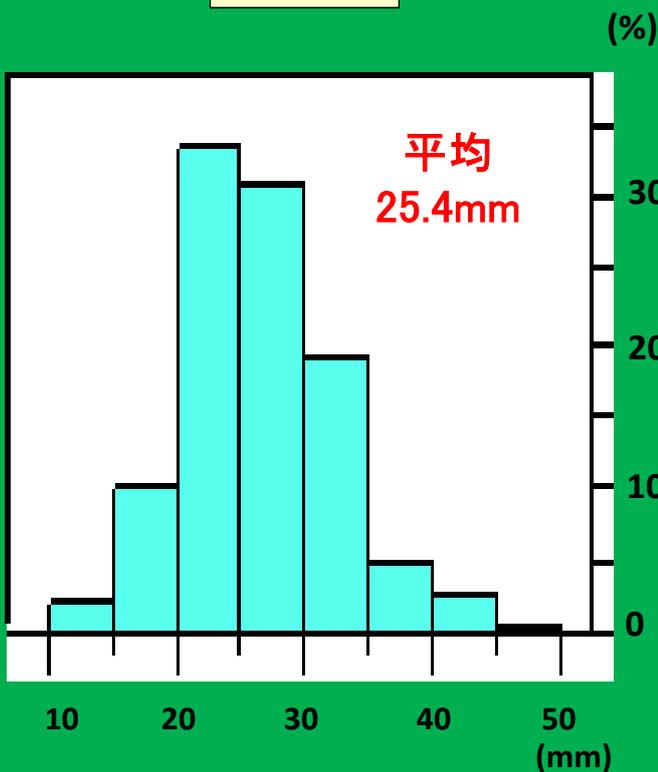
計測

- ・陰茎の長さ(男児)
- ・精巣サイズ(男児)
- ・肛門性器間の距離 (AGD)
- ・第2指、第4指の長さ: 2D/4D

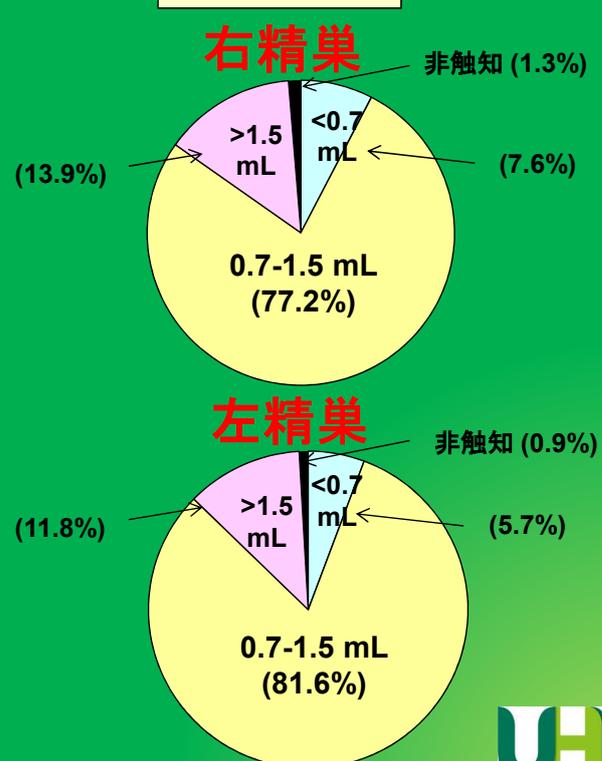


身体測定の結果(男児)

陰茎長

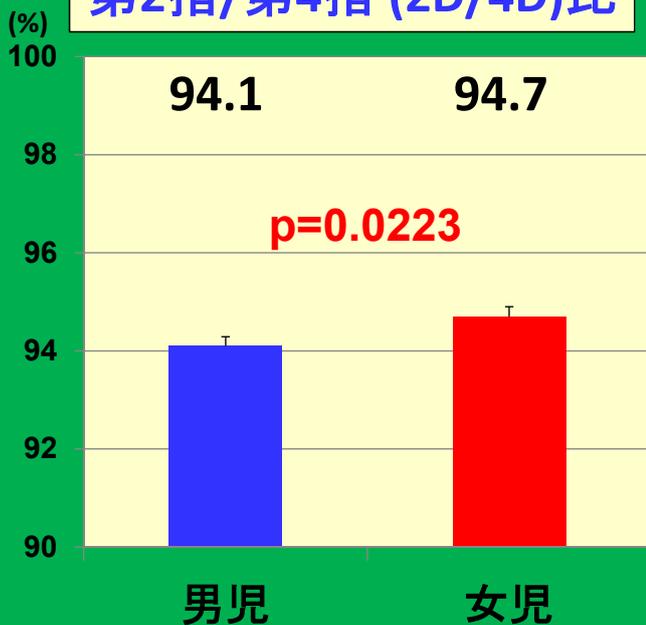


精巣体積



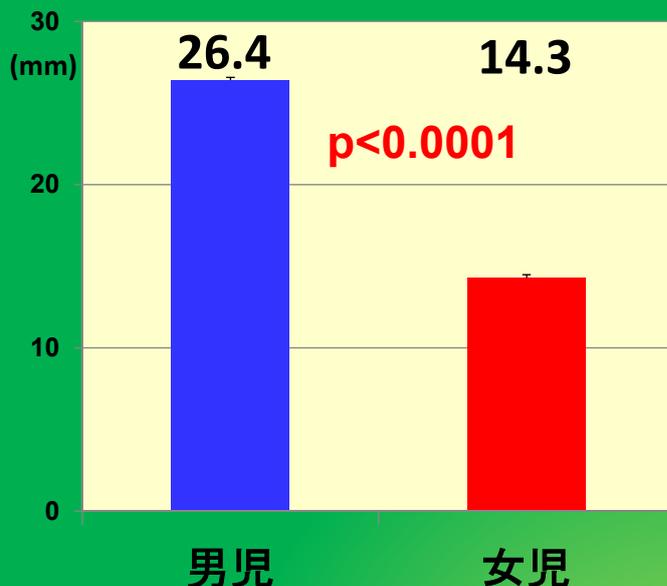
身体測定の結果

第2指/第4指 (2D/4D)比



2D/4D比は、**女児**に比べて**男児**の方が有意に小さい

肛門性器間距離 (AGD)



AGDは、**女児**に比べて**男児**の方が有意に長い



環境化学物質が性分化、性器発達、性腺機能に与える影響は？



サブ1: ホルモン環境による身体的変化への影響の評価

陰茎長・肛門性器間距離・精巣体積および第2指(2D)/第4指(4D)比と環境化学物質の関係

胎生期アンドロゲン曝露の指標となる2D/4D比
女児に比べて男児で小さい

エコチル追加調査

陰茎長、精巣体積、肛門性器間距離、2D/4Dの測定

環境化学物質曝露の影響を思春期に至る迄、解析する。

環境化学物質曝露が2D/4D比に与える影響は不明

Leydig細胞の機能が2D/4D比に影響を与える

2D/4D比(胎生期のアンドロゲン曝露)と性役割行動における男性化に関連がある

サブ2: 環境化学物質曝露による性腺機能への影響の解明

環境化学物質が胎内ホルモン環境および性向行動に及ぼす影響

環境化学物質への曝露が臍帯血中性ホルモン濃度に与える影響

臍帯血性ホルモン濃度において、低濃度のDEHP,PFOSの曝露は、抗アンドロゲンとして作用する。

臍帯血中性ホルモンが学童期の性役割行動に与える影響

臍帯血中のE、Pが性役割行動の女性化に影響を与える

ZBTB10 rs440837 AG/GG型でMEHP曝露が2D/4D比に及ぼす影響は不明

ZBTB10 rs440837 AG/GG型の男児で、DEHP高濃度曝露群でInhibin Bの分泌が抑制される

サブ3: 遺伝的感受性の解明

遺伝子多型

異物・ステロイド代謝酵素やホルモンレセプター等の遺伝子多型によるリスク発現の感受性差

性ホルモンの調節に関与するDNA結合タンパク質が臍帯血中の性ホルモン濃度に影響を与える