

# 平成20-22年度 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業

## 前向きコホート研究による先天異常モニタリング, 特に尿道下裂, 停留精巣の リスク要因と環境化学物質に対する感受性の解明

北海道大学環境健康科学研究教育センター 岸 玲子

### 研究背景

尿道下裂・停留精巣をはじめとする先天異常は、最近増加しているとの報告が発表されていますが、わが国では、地域の一定集団で発生率の調査は行われておらず、また発生リスク要因は調べられていませんでした。また、世界的にも環境化学物質の胎児期ばく露に焦点をあてた次世代影響や因果関係は、未だ十分に解明されるには至っておりません。一方、環境化学物質の個体への影響の強弱は、ばく露された個体の異物(薬物)代謝酵素類の遺伝子多型(SNPs)によって修飾されると考えられているため、同じばく露濃度でも遺伝子の多型等のハイリスク群である者には、より低い濃度で予防的な対応を進めるための研究が重要となっています。

### 目的および研究の概要

本研究では、前向きコホート研究で北海道全域の地域病院における尿道下裂, 停留精巣などの先天異常発生状況をモニタリングし、環境化学物質のリスク評価を行う体制を立ち上げました。

妊娠中の母親への環境化学物質ばく露が胎児および乳幼児への健康に及ぼす影響を解明するために、①妊娠初期に説明と同意を得た妊婦18,743人の母体血、臍帯血を採取し保存、②住環境、食生活などの質問紙調査を行うとともに、先天異常や低出生体重の原因となる葉酸やニコチンの代謝物コチニンの測定を行いました。③先天異常、胎児発育やアレルギーおよび感染症など免疫機能や生後の発達について調査しました。④1病院コホートの妊婦を対象に、胎児期ばく露による児への影響評価を行うため血液中のダイオキシン・PCB類、有機フッ素化合物(PFOS・PFOA)、有機塩素系農薬の測定しました。⑤水酸化PCBやビスフェノールAの測定法を開発しました。⑥環境化学物質の代謝に関与する酵素の遺伝子多型の違いが児に及ぼす影響についても検討し、遺伝的ハイリスク群を解明して環境と遺伝の複合的評価を行うことを目的としました。

ここでは、この3年間でわかった研究成果の一部をご紹介します。

### 研究成果

#### 先天異常の発生状況および形態異常

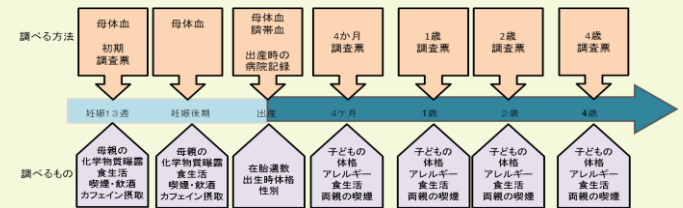
平成15年1月から平成22年10月末までに登録した妊婦は18,743人になります。このうち、出産した16,878人の先天異常児の総数は318人、形態異常総数は341件で、先天異常を有する児の出産頻度は1.88%でした。これは、日本で唯一の全国規模調査である「日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)」(全国331病院が参加し、全国の出生児の約1割をカバーしている大規模な病院ベース調査)の1.80%(2006年)と近似していました。

最も頻度が高かった先天異常は、先天性心疾患で61人、うち頻度が高いのは心室中隔欠損症27人、心房中隔欠損症10人、動脈管開存症6人でした。続いて頻度順にダウン症候群21人、口唇口蓋裂17人、多指症16人、水腎症14人、停留精巣・非触知精巣13人、副耳10人、口蓋裂9人となりました。

前向きコホートの参加医療機関(27医療機関)



前向きコホートの調査の流れ



前向きコホートにおける先天異常発生数・率

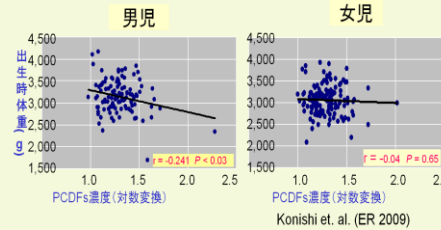
先天異常内訳	人数	北海道発生率 (出生1万対)	JAOG(2006) 発生率 (出生1万対)
先天異常児総数	318	188.4	
先天性心疾患総数	61	36.1	(-)
心室中隔欠損症	27	16.0	27.7
心房中隔欠損症	10	5.9	8.7
動脈管開存症	6	3.6	7.0
ダウン症候群	21	12.4	9.7
口唇口蓋裂	17	10.1	15.1
口蓋裂	9	5.3	6.4
多指症	16	9.5	6.5
水腎症	14	8.3	(-)
停留精巣・非触知精巣 (男児のみ)	13	15.4	(-)
副耳	10	5.9	(-)

(平成22年10月末現在)

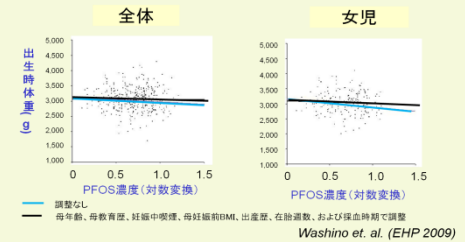
## 胎児期の環境化学物質ばく露が胎児発育に及ぼす影響

母体血中ダイオキシン類のうち、男児では、特に総 PCDFs 濃度、総 PCDDs TEQ、総 PCDFs TEQ、総 PCDDs/PCDFs TEQ、総 TEQ が上昇すると出生時体重が有意に低下しましたが、女児ではこのような減少はなく、影響の性差が認められました。有機フッ素化合物では、母体血清中 PFOS 濃度が上昇すると出生時体重が有意に低下し、特に女児においてその関連が顕著となりました。一方、母体血中 PFOA 濃度と出生時体重との間には関連は認められませんでした。

母体血中ダイオキシン類(PCDFs)濃度による出生時体重



母体血清中PFOS濃度による出生時体重



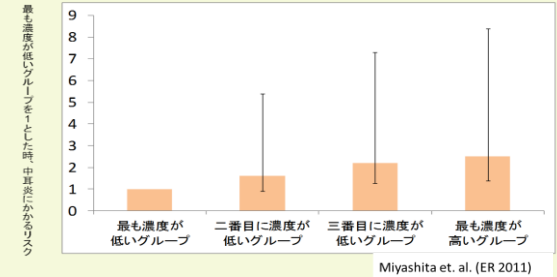
## 乳幼児期のアレルギー症状や感染症に及ぼす胎児期の環境化学物質ばく露の影響

1歳6か月までのアレルギー症状および感染症との関連をみると、母体血中ダイオキシン類の総 PCDFs 濃度が高いほど中耳炎のリスクが上がる可能性が示され、男児では、より顕著でした。

母体血清中 PFOS・PFOA 濃度による1歳6か月までのアレルギー症状および感染症への影響は認められませんでした。免疫アレルギーへの影響がでているのは高濃度の動物実験であることから、一般人がばく露する程度の濃度では児の免疫アレルギー系には影響しなかったことが考えられます。

一方、気管支喘息などのアレルギー症状は1歳6か月では確定診断が難しく、罹患率としては正確に結果に反映できなかった可能性もあります。今後、さらに学童期まで追跡してアレルギー疾患の確定的な情報を得て、リスク評価を行う必要があります。

母体血中のダイオキシン類(PCDFs)濃度による1歳6ヶ月児が中耳炎にかかるリスク

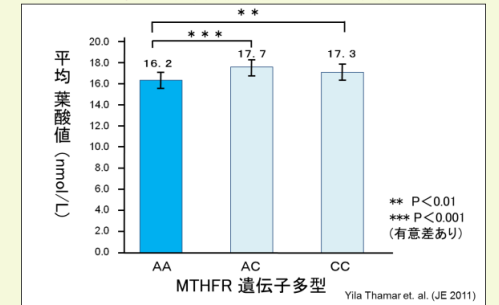


## 妊婦の喫煙および葉酸代謝酵素が胎児発育に及ぼす影響

妊娠中の葉酸は、急激に発育する胎児の組織にとって重要です。胎盤早期剥離、流死産、妊娠高血圧症、子宮内胎児発育遅延などの原因として葉酸の欠乏が挙げられます。本研究では妊娠初期の血清葉酸値の平均は7.7ng/mlで、3ng/ml未満の葉酸欠乏群は0.4%、3-6ng/mlの低値群は30.4%でした。

遺伝子を構成している塩基(A, T, C, G)の配列が違うことを遺伝子多型といいます。葉酸を代謝する5,10-MTHFR遺伝子にもAA型、AC型、CC型の3つの多型があります。AA型の妊婦はACまたはCC型の妊婦に比べて血清葉酸値が低いことがわかりました。また母が喫煙すると非喫煙に比べて葉酸値は下がりますが、喫煙者で5,10-MTHFR遺伝子がAA型の妊婦の場合は、ACやCC型で非喫煙の妊婦と比べ、出生時体重が107g低下しました。葉酸代謝酵素の多型によるハイリスク群では禁煙が一層重要です。

妊婦の血清葉酸値と遺伝子多型の関係



## 研究成果のまとめ・今後の展望

本研究は、胎児期から立ち上げ、2万人という大きなサンプルサイズで追跡し、環境化学物質の次世代の子どもへのさまざまな影響を先天異常や、胎児期発育、免疫アレルギーなどをモニタリングしながら環境測定を行っている世界的にも初めてとなるバースコホート研究です。

本研究で示した先天異常発生状況のデータは、わが国では最初の大規模な地域ベース(北海道全域の大規模病院、専門病院から開業産科クリニックまでさまざまな規模の施設)による貴重な情報です。リスク評価については、母体血中ダイオキシン・PCB 類濃度の異性体レベルで出生時体格および乳幼児期のアレルギー症状、感染症との関連を世界で初めて明らかにしました。これは、先天異常、胎児発育や乳幼児期～学童期の発育・発達、免疫機能など環境化学物質の次世代へ及ぼす影響を解明するうえで貴重な情報となります。

今後はビスフェノールA、有機フッ素化合物(PFDA・PFNA・PFHxS・PFUnDA)などの環境汚染物質の測定分析を継続して、アウトカムである出生時の児の異常の有無や胎児および生後発育への影響を検討し、さらに、学童期まで追跡調査による詳細な研究を進めていきます。そして、小児のアレルギー発症やADHDなど神経行動発達への影響についても検討する予定です。将来的には、生まれてくる児の早期医療など、予防医学的アプローチと子どもの健康とQOLを一層高めるための有益なものになっていくことと思います。