

# 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)

## 仮 説 集



平成 22 年 3 月

エコチル ワーキンググループ  
環 境 省



# 目 次

序 エコチル調査における中心仮説.....	1
1. 妊娠・生殖分野の仮説 .....	3
1.1 この分野が抱える問題.....	3
1.2 この分野がカバーする範囲 .....	4
1.3 この分野における仮説.....	4
1.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子 .....	7
1.5 今般、この分野において仮説を立てなかった重要な問題.....	7
2. 先天奇形分野の仮説.....	10
2.1 この分野の問題 .....	10
2.2 この分野がカバーする範囲 .....	10
2.3 この分野における仮説.....	11
2.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子 .....	16
3.1 この分野の問題.....	19
3.2 この分野がカバーする範囲 .....	19
3.3 この分野における仮説.....	20
3.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子 .....	22
3.5 今般、この分野において仮説を立てなかった重要な問題.....	23
4. 免疫・アレルギー分野の仮説 .....	25
4.1 この分野の問題.....	25
4.2 この分野がカバーする範囲 .....	26
4.3 この分野における仮説.....	26
4.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子 .....	27
5. 代謝・内分泌分野の仮説.....	29
5.1 この分野の問題.....	29
5.2 この分野がカバーする範囲 .....	30
5.3 この分野における仮説.....	30
5.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子 .....	34
5.5 今般、この分野において仮説を立てなかった重要な問題.....	34



# 序 エコチル調査における中心仮説

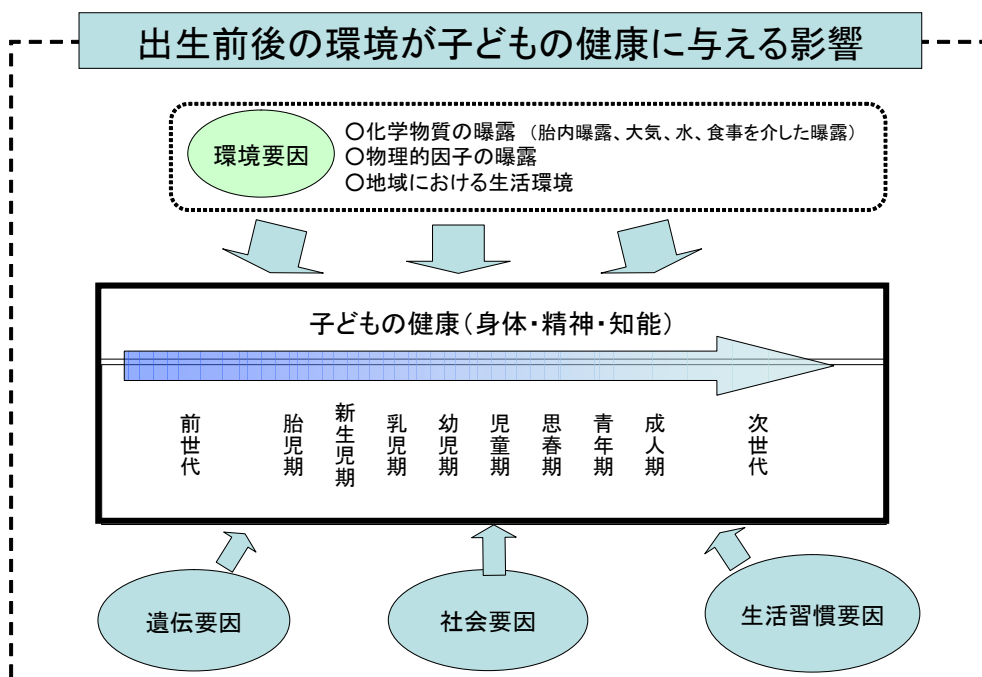
## (1) 中心仮説

エコチル調査全体の大きな仮説は、

胎児期から小児期にかけての化学物質曝露をはじめとする環境因子が、妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌系等に影響を与えているのではないか

ということである。

この中心仮説に基づく種々の仮説を明らかにするためには、化学物質の曝露以外の要因である交絡因子についても併せて検討を行う必要がある。解明すべき交絡因子としては遺伝要因、社会要因、生活習慣要因等が想定される。



## (2) 分野別仮説一覧

エコチル調査では、5つの専門別班（妊娠・生殖班、精神神経発達班、先天奇形班、免疫・アレルギー班、代謝・内分泌班）を設置し、それぞれの分野で調査対象とすべき仮説をとりまとめた。

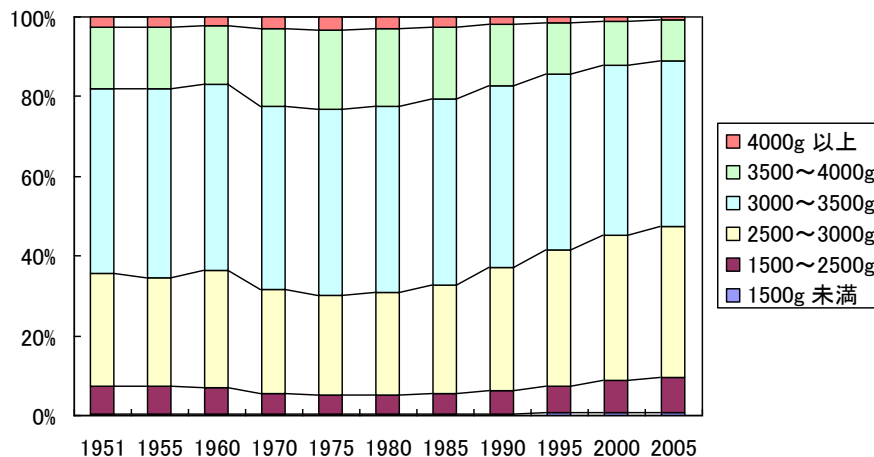
各専門別分野で検討された、エコチル調査が検討する仮説は、以下のとおりである。

<p><b>妊娠・生殖分野</b></p>	<p>①環境中の化学物質のカップルへの曝露が性比に影響を及ぼす。</p> <p>②環境中の化学物質への曝露により、妊娠異常が生じる。</p> <p>③環境中の化学物質への曝露により、胎児・新生児の成長・発達異常が生じる。</p>
<p><b>先天奇形分野</b></p>	<p>①環境中の化学物質が先天奇形の発生に関与する。</p> <p>②先天奇形症候群奇形発症は、遺伝的感受性と環境中の化学物質との複合作用による。</p>
<p><b>精神神経発達分野</b></p>	<p>①胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露がその後の発達障害及び精神神経障害に関与している。</p> <p>②胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露がその後の精神神経症状に関与している。</p>
<p><b>免疫・アレルギー分野</b></p>	<p>①胎児期および幼少期における、近代的環境で著しく増加した化学物質の曝露が、その後のアレルギー疾患に関与している。</p>
<p><b>代謝・内分泌分野</b></p>	<p>①胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病の発生に関与する。</p> <p>②胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の骨量・骨密度に影響を及ぼす。</p> <p>③胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の成長に影響を及ぼす。</p> <p>④胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の性成熟・脳の性分化に影響を及ぼす。</p> <p>⑤胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の甲状腺機能に影響を及ぼす。</p>

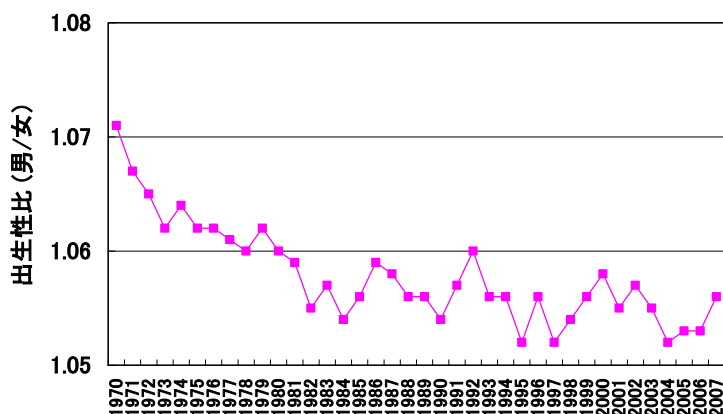
# 1. 妊娠・生殖分野の仮説

## 1.1 この分野が抱える問題

出生時体重の変化



出生性比の変化



出典：人口動態統計

妊娠・生殖分野における動向で、最近際だった変化を示しているのは、出生時体重と性比の変化である。

近年、3000g以下の児の出生が増えており、児の出生時体重が低下してきている。これは、周産期医療の進歩により、未熟児が救命されるようになったことが一因と考えられているが、妊娠異常による早産の増加や児の発育不良による体重低下も考えられる。また、近年、男児に対して女児の出生が相対的に増加し、性比も変化してきている。

これらの現象は、年代とともにゆっくりと、しかし着実に進行しており、環境要因の関与が疑われる。環境中の有害物に対して妊婦や児は脆弱であり、環境中の化学物質曝露とこれらの現象との関連が懸念されている。

## 1.2 この分野がカバーする範囲

妊娠・生殖分野は、男女の妊孕性、受精、胚・胎児の発育・発達、妊娠維持ならびに児の出生までの一連の過程を対象とする。しかし、妊娠中の母親が産院や保健所を訪問したときからリクルートが開始されることから、妊孕性などの不妊関連については調査の対象に含まれない。

形態異常については、出生時点で明らかになることが多いが、先天奇形分野において担当する。性比の変化に関連する生殖器の異常と胎児発育と関連する新生児（生後4週まで）の発育異常については妊娠・生殖分野において担当する。

## 1.3 この分野における仮説

妊娠・生殖分野における仮説として、以下の3つを掲げた。

### 1) 環境中の化学物質のカップルへの曝露が性比に影響を及ぼす。

人口動態統計上、日本人における出生性比（男/女）は低下している。これまでの報告でも、主に父親において環境化学物質や重金属曝露が性比の変化に影響を与えているとする報告が多い。これらの報告の中では、主として男児の減少が報告されている<sup>(1-4)</sup>。このような背景を基に、本邦においても大規模なコホート研究により妊娠中の環境化学物質・重金属曝露が性比に与える影響を検討する意義は大きい。

また男児出生が減少しているという仮説に関連して男性生殖器の発生異常も同時に検討する予定である。

「妊娠中の環境化学物質への曝露は、男性生殖器に影響を及ぼす」仮説を検証するため、本コホート研究においては以下の調査を行う。

#### ○曝露要因の評価

調査票、環境調査および母体血、胎盤・臍帯血等の生体材料を用いて、母体・胎児の環境中の化学物質（残留性有機化学物質（ダイオキシン類、PCB、有機フッ素化合物、難燃材等）、重金属、内分泌攪乱物質、農薬、大気・室内空気汚染物質等）への曝露評価を行う。

#### ○性比・男性生殖器異常の評価

#### ○曝露要因と性比・男性生殖器異常の因果関係解明

### 2) 環境中の化学物質への曝露により、妊娠異常が生じる。

妊娠中の化学物質への曝露と妊娠異常との関連については、疫学研究は極めて少なく、関連について言及するには知見が不十分である。横断面研究ではダイオキシン類や重金属（鉛、ヒ素等）の曝露で、流産・早産のリスクを増加させることが報告されている<sup>(5-8)</sup>。一方、妊娠していない女性においては環境中



の化学物質曝露により高血圧や糖尿病のリスクを増加させることが報告されている<sup>(9-11)</sup>が、妊娠中に高血圧や糖尿病をきたす妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病との関連については検討されていない。また、日常臨床で遭遇する胎盤の異常や分娩時の異常と妊娠中の化学物質曝露との関連についてはこれまで検討されていない。

「妊娠中、環境中の化学物質への曝露により、妊娠異常が生じる」仮説を検証するため、本コーホート研究においては以下の調査を行う。

○曝露要因の評価

調査票、環境調査および母体血・胎盤・臍帯血等の生体材料を用いて、母体・胎児の環境中の化学物質（残留性有機化学物質（ダイオキシン類、PCB、有機フッ素化合物、難燃材等）、重金属、内分泌攪乱物質、農薬、大気・室内空気汚染物質等）への曝露評価を行う。

○妊娠異常の評価

診療録や在胎期間、出生体重、胎盤重量、性別および母体の妊娠歴、質問票調査等の情報から、妊娠期間の異常（流産、早産）、妊娠合併症（妊娠高血圧症候群（PIH）妊娠糖尿病（GDM）、胎盤の異常（前置胎盤、胎盤早期剥離）、分娩時の異常（骨盤位、塞栓症）等）を評価する。

○曝露要因と妊娠異常の因果関係の解明

3) 環境中の化学物質への曝露により、胎児・新生児の成長・発達異常が生じる。

近年、日本人の平均出生体重に明らかな減少傾向が認められている<sup>(12)</sup>。正期産児に限っても平均出生体重は減少傾向にあり、平均出生体重減少の原因は周産期医療の進歩による早産児の生存率上昇ではなく、胎児の発育に対する抑制要因の存在であると考えられる。胎児の発育に対する抑制機序としては環境要因と遺伝要因の相互作用が想定され、妊娠母体の過剰な体重増加制限などの医療介入の可能性に加えて、環境化学物質の胎児発育に対する直接的な影響、および母体あるいは胎盤の栄養・代謝への影響を介した影響、さらに母体・胎盤・胎児の環境化学物質に対する遺伝的感受性の関与について検討する必要がある。

胎児発育の抑制は、単に出生体重が小さくなることを意味するのではない。胎児発育遅延（IUGR）の結果として出生する在胎期間に比して体格の小さい（small for gestational age、SGA）児は、将来の低身長（SGA 性低身長）のみならず、広汎性発達障害等の発達障害、さらに肥満・高血圧などの生活習慣病の発症率が高いことが知られている<sup>(13)</sup>。これは、胎児期に曝露された胎児発育抑制要因が、将来の血管反応性や栄養・代謝の特性を決定する要因となる（fetal programming）可能性を意味しており、「成長過程における栄養障害や環境因子の作用に起因する疾患の発生」という概念が提唱されている<sup>(14)</sup>。すなわち、胎児発育抑制の要因解明は、国民の健康維持・増進における中心的な課題であ

ると考えられる。

「妊娠中の化学物質への曝露により、胎児・新生児の発育異常が生じる」仮説を検証し、胎児発育抑制と同時に成長後の疾患・障害の要因となる因子の解明を目的として、本コーホート研究においては以下の調査を行う。

○曝露要因の評価

調査票、環境調査および母体血・胎盤・臍帯血等の生体材料を用いて、母体・胎児の環境中の化学物質（大気・室内空気汚染物質、内分泌かく乱物質、残留性有機化学物質、農薬、重金属、喫煙、飲酒、カフェイン等）への曝露評価を行う。

○胎児・新生児の発育異常の評価

診療録の在胎期間、出生体重、胎盤重量、性別および母体の妊娠歴等の情報から、IUGR、SGA、低出生体重、新生児仮死の有無および胎児／胎盤重量比を評価する。

○胎児・新生児の発育異常と曝露要因の因果関係の解明

母体合併症、母体の代謝・栄養状態等に加えて、母体・新生児の解毒系酵素遺伝子多型等の遺伝的要因を交絡因子として加味し、胎児・新生児の発育異常の要因となる環境化学物質を特定し、その物質に対する感受性について検討する。

仮説2)、3)は妊娠・生殖分野における普遍的仮説であり、その下に様々な具体的な仮説が枝分かれする。他方、仮説1)は曝露とアウトカムが限定されている具体的な仮説である。児の性比に影響を及ぼす因子は

①X、Yいずれの性染色体をもった精子が受精するか

②男性、女性いずれの胚が胎内で生存しやすいか

の2点と推定される。このうち前者については、今回の調査が主な対象とする母体の内分泌攪乱物質への曝露を検討するだけでは不十分であり、父親における曝露を調査することが求められる。

本調査は、全例について父親への採血依頼を予定しており、父方の定量的な曝露評価を行うことで、上述した仮説1)、および薬物感受性に関するより詳細な遺伝学的研究が可能となる。

仮説2)、3)については、膨大な数のアウトカムが想定された中から、先行研究の知見より、2)では流産、早産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓、肺塞栓、3)では子宮内胎児発育不全(IUGR)、Small for gestational age (SGA)、低出生体重児、巨大児、胎児／胎盤重量比、新生児仮死、脳性まひ(CP)、乳幼児突然死症候群(SIDS)、多胎、死産・子宮内胎児死亡(IUFD)が注目された。このうちSIDS<sup>(15)</sup>や羊水塞栓<sup>(16)</sup>の発生は百万人に数十例であることから、10万人規模を前提とする本調査の対象からは除外される。逆に発生率の高いも

のについては、10 万人の全数調査ではなく、その一部を抽出しての分析が検討される。また、IUGR、SGA、低出生体重、IUFD については一連のシーケンスとして把握することが可能である。一方、本研究におけるエントリー時期である親子（母子）健康手帳発行時ではほとんどの流産症例は除かれているため、流産についての検討は困難である。

本研究の成果により、胎児発育抑制を介して日本人の健康維持・増進に対して悪影響を及ぼしている環境化学物質が特定され、有効な環境対策が可能になると考えられる。さらに、胎児の環境化学物質に対する感受性を決定する因子が特定されることは、自然科学の進歩のみならず、胎児・新生児に対する個別医療の可能性をもたらすと考えられる。

#### 1.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子

妊娠・生殖分野においては、先行研究から、特に父母の喫煙<sup>(17-20)</sup>や受動喫煙<sup>(21-23)</sup>、飲酒<sup>(24)</sup>、カフェイン<sup>(25)</sup>の影響が重要な交絡因子であることがよく知られている。このうち喫煙に関しては、質問票のみならず、妊娠中の母尿中のコチニンを測定する予定である。一方で喫煙を交絡因子ではなく内分泌攪乱物質そのものと解釈することも可能であろう。

遺伝子解析については、高額な分析費用の問題等から本調査の初期分析の対象とはされていないが、将来的な解析を目指して臍帯血を保存することとしている。妊娠・生殖分野における遺伝子解析の必要性は、胎児期の曝露が児の遺伝子に与える影響を分子生物学的に明らかにすることである。また、父方の遺伝子解析を行うことで、曝露に対する感受性の遺伝に関する研究も可能となる。

#### 1.5 今般、この分野において仮説を立てなかった重要な問題

今回の調査は化学物質の曝露を受けた母体自身の妊孕性に関する仮説を提示していない。さらに、子どもが 13 歳になった時点でとりまとめを行うことを予定しているため、母体内で化学物質の曝露を受けた子ども本人の妊孕性に関する仮説もまた提示していない。しかしながらとくに後者は、少子化対策の観点からも、将来 13 歳という年齢を超えて、コーホートが生殖年齢に到達するまで調査を継続すべきかどうか判断する際の重要な要素となると考えられる。研究が継続された場合、測定すべきエクスポージャーを想定しておくことは重要である。

## 参考文献

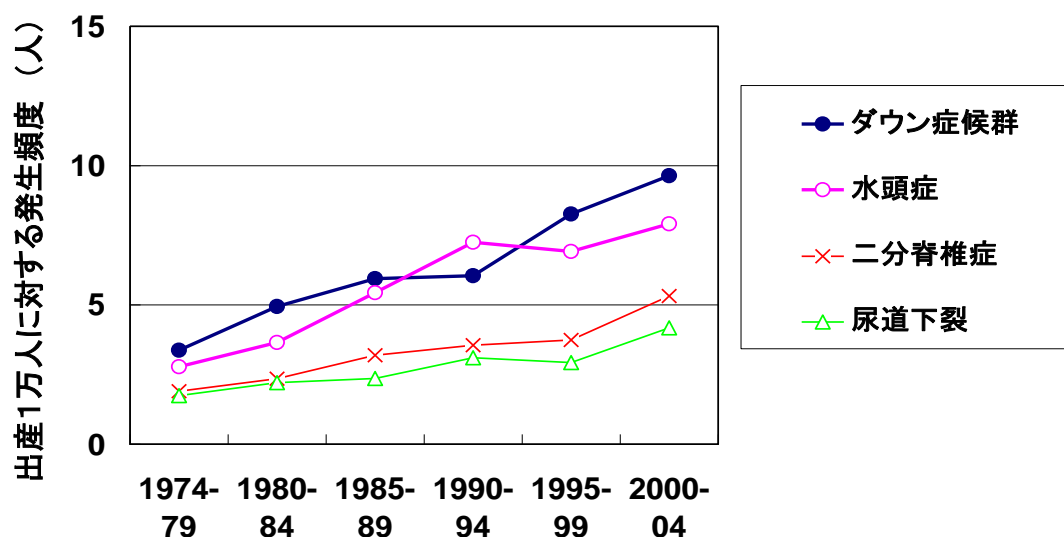
1. Milham S Jr. Unusual sex ratio of births to carbon setter fathers. *Am J Ind Med* 1993; 23: 829-31
2. Mocarelli P, *et al.* Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 355: 1858-63
3. Ryan JJ, *et al.* Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A699-701
4. Whorton D, *et al.* Reproductive effects of inorganic borates on male employees: birth rate assessment. *Environ Health Perspect* 1994; 10(suppl 7): 129-32
5. Taylor PR, *et al.* The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestational age in the offspring of occupationally exposed mothers. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 395-406
6. Tsukimori K, *et al.* Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 626-30
7. Torres-Sánchez LE, *et al.* Intrauterine lead exposure and preterm birth. *Environ Res* 1999; 81: 297-301
8. Ahmad SA, *et al.* Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 629-31
9. Everett CJ, *et al.* Association of polychlorinated biphenyls with hypertension in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res* 2008; 108: 94-7
10. Uemura H, *et al.* Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan. *Environ Res.* 2008; 108: 63-8.
11. Carpenter DO. Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes. *Rev Environ Health* 2008; 23: 59-74
12. 人口動態統計
13. Barker DJ, *et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989; 298: 564-7
14. Gluckman PD, *et al.* Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733-6
15. Moon RY, *et al.* Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007; 370: 1578-87
16. Kramer MS, *et al.* Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* 2006; 368: 1444-8
17. Lain KY, *et al.* Urinary cotinine concentration confirms the reduced risk of preeclampsia with tobacco exposure. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1192-6
18. Chappell LC, *et al.* Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in

- women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008; 51: 1002-9
19. Ananth CV, *et al.* Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 289-95
  20. Aagaard-Tillery KM, *et al.* In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: e1-6
  21. Kharrazi M, *et al.* Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* 2004; 15: 660-70
  22. Dejmek J, *et al.* The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 601-6
  23. Windham GC, *et al.* Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13: 35-57
  24. Tikkanen M, *et al.* Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 700-5
  25. Gardella JR, *et al.* Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 407-24

## 2. 先天奇形分野の仮説

### 2.1 この分野の問題

先天奇形の増加



出典：国際先天異常監視機構（ICBDSR）

環境中の化学物質曝露において、先天奇形分野で懸念される事は、曝露量の増加に伴い、遺伝的に脆弱な個体において様々な先天奇形の発症頻度が増加することである。それらは、環境化学物質曝露に起因する先天奇形の発症が、遺伝因子と曝露量の両者により規定される。

### 2.2 この分野がカバーする範囲

先天奇形分野は、尿道下裂、停留精巣、口唇・口蓋裂、消化管閉鎖症、心室中隔欠損、ダウン症等の先天的な疾患や異常を対象とする。

多くは生下時に診断可能であるが、停留精巣は自然下降があり、1歳で診断する。また、心血管奇形、泌尿器系奇形などは、診断されるまでの時期を考慮すると、1歳で判定することが妥当である。

出産時点ないし出産後1年程度で明らかとなる形態異常全般については、先天奇形分野において担当する。

## 2.3 この分野における仮説

先天奇形分野における仮説として、以下の2つを掲げた。

### 1) 環境中の化学物質が先天奇形の発生に関与する。

化学物質への曝露と先天奇形発症の関連を示唆する具体例のひとつとして、化学物質への曝露と生殖器異常発症の関連が挙げられる。内分泌攪乱化学物質によるオス生殖器機能障害は、野生動物において報告されている。野生動物における実例として、1994年、Guilletteらは、米国フロリダ州 Apopka 湖における化学物質の流出により生じた雄ワニの生殖器発育不全の増加を報告している<sup>(1)</sup>。この他、魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類など広範囲にわたり、野生動物における内分泌攪乱化学物質による雄性性機能障害が報告されている<sup>(1)</sup>。

ヒトにおける内分泌攪乱化学物質による雄性性機能障害の報告例として、合成エストロゲン製剤 diethylstilbestrol (DES) の胎内曝露により生じた雄性性機能障害の増加が知られている。DES は、1940年代から1971年までの間、流産防止薬として妊婦に投与された<sup>(2)</sup>。その結果、DES 投与を受けた妊婦における流産の増加、DES 胎内曝露を受けた女兒における膣癌の増加が認められ、DES の妊婦への投与は禁止された<sup>(2)</sup>。DES 胎内曝露を受けた男児における雄性性機能障害として、GillらはDES 胎内曝露男児289名とプラセボ胎内曝露男児290名の比較を行い、DES 胎内曝露を受けた男児において精巣上体嚢胞や停留精巣を含む男児外陰部異常発症率が有意に高いことを報告した (DES 胎内曝露群で30.4%、プラセボ胎内曝露群で7.9%、 $P<0.005$ )<sup>(3)</sup>。さらに、DES 胎内曝露が妊娠11週以前であった児は、妊娠11週以降にあった児と比べ、男児外陰部異常発症率が2倍となることが判明した<sup>(4)</sup>。これらの報告は、DES 胎内曝露が雄性性機能障害発症のリスク要因であり、DES の作用が曝露時期に影響されることを示唆する。このほか、DES 胎内曝露を受けた男児における精子形成障害、精巣腫瘍の増加も認められている<sup>(2,5)</sup>。一方で、DES 胎内曝露による雄性性機能障害発症を否定する報告もある<sup>(4)</sup>。このようなばらつきには、DES の曝露量、曝露時期の相違も関与すると推測され、DES 胎内曝露による雄性性機能障害発症に関して、さらなる検討が必要と考えられる。

停留精巣に関しては、ヒトおよび実験動物において、エストロゲン様作用を有する化学物質への曝露が停留精巣を発症させると報告されている。エストロゲン様作用を有する化学物質による停留精巣発症機序として、以下の二つが推測される。第一は、性分化臨界期において、胎盤由来ゴナドトロピンの刺激によりライディッシュ細胞で産生される Insuline-like3 遺伝子 (*Insl3*) の発現が抑制され、精巣下降に必要な精巣導体形成が障害される可能性である。これは、エストロゲン投与がマウスにおいて *Insl3* 発現抑制を生じること、*Insl3* ノックアウトマウスが精巣導体形成障害を伴う両側腹腔内停留精巣を生じること、ヘテ

口接合性 *Insl3* 変異患者が鼠径部および腹腔内停留精巣を生じること<sup>(6-8)</sup>に裏付けられる。これが主因である。第二は、胎児期中・後期において、下垂体におけるゴナドトロピン分泌およびライディッヒ細胞におけるアンドロゲン産生酵素活性抑制によりアンドロゲン分泌低下を生じ、外陰部低形成のみならず、精巣下降に必要な頭側懸垂靭帯消退が障害される可能性である<sup>(9)</sup>。事実、エストロゲン投与は、ヒトにおいてゴナドトロピン分泌抑制を、また、マウスにおいてアンドロゲン産生酵素活性抑制を生じることが知られている<sup>(10, 11)</sup>。

尿道下裂に関しては、ヒトおよび実験動物において、エストロゲン様作用を有する化学物質曝露が尿道下裂を発症させることが報告されている。エストロゲン様作用を有する化学物質による尿道下裂発症機序として、以下の二つが推測される。第一は、停留精巣と同様、下垂体におけるゴナドトロピン分泌およびライディッヒ細胞におけるアンドロゲン産生酵素活性が抑制され、アンドロゲン分泌低下を生じる可能性である。第二は、エストロゲンの外陰部への直接作用が関与する可能性である。これは、エストロゲン投与によりマウスの陰茎におけるエストロゲン受容体遺伝子の発現が増強されることに基づく<sup>(12)</sup>。なお、エストロゲン受容体遺伝子の発現は、生殖結節および外陰部においても確認されている<sup>(12, 13)</sup>。

他の具体例として、実験動物において、胎児期のダイオキシンへの曝露により、口蓋裂、水腎症を発症することがあげられる<sup>(14)</sup>。しかし、これまでに、ヒトにおいて胎児期のダイオキシン曝露が口蓋裂や水腎症の発症と関連を示す報告はない。本研究では、出生前に口蓋裂、水腎症と診断された症例に関して、胎盤、臍帯、臍帯血の保存を行い、胎児期のダイオキシン曝露との関連を明らかにする。

さらに、様々な化学物質への曝露と心奇形発症との関連が示されている。具体的には、塗料、有機溶媒、土壌・地下水汚染の原因となるトリクロロエチレンなどである<sup>(15)</sup>。

なお、喫煙に関しては、心奇形、口蓋裂、鎖肛等、様々な先天奇形発症との関連が報告されている。タバコにはダイオキシン類を含む様々な化学物質が含まれることから、喫煙を交絡因子ではなく、内分泌攪乱物質と扱うことも可能と考えられる。

- 2) 先天奇形症候群奇形発症は、遺伝的感受性と環境中の化学物質との複合作用による。

これまでに、以下のような先天奇形発症と関連する遺伝的感受性因子が報告されている。男性生殖器異常症（停留精巣、尿道下裂、小陰茎）については、エストロゲン、アンドロゲン、ダイオキシン作用を介在する遺伝子多型との関連が示されている。すなわち、エストロゲン受容体 $\alpha$ 型遺伝子特定ハプロタイプと停留精巣および尿道下裂<sup>(16, 17)</sup>、エストロゲン受容体 $\beta$ 型遺伝子多型と尿道



下裂<sup>(18)</sup>、アンドロゲン受容体遺伝子多型と停留精巣および尿道下裂<sup>(19)</sup>、ダイオキシン関連遺伝子 *AHRR* 遺伝子多型と小陰茎<sup>(20)</sup>の関連などである。口蓋裂については、ダイオキシン作用を介在する *ARNT* 遺伝子多型<sup>(21)</sup>との関連のみならず、母親の喫煙と児の遺伝子多型 (*TGF $\alpha$*  遺伝子、*TGFB3* 遺伝子、*MSX1* 遺伝子)<sup>(22, 23)</sup>との相互作用が示されている。心奇形についても、母親の喫煙と母親の遺伝子多型 (*eNOS* 遺伝子多型)<sup>(24)</sup>との相互作用が報告されている。

近年、停留精巣や尿道下裂などの先天奇形が増加しているという疫学的データが日本や欧米諸国から報告され、大きな社会的問題となっている。特に、尿道下裂では本邦および欧米において明瞭なデータが報告されている (図 1)。同様の現象は、成人における精子形成障害や精巣腫瘍、および、多くの野生動物でも観察されている。そして、これらの現象に共通する原因として、内分泌攪乱物質の影響が推測されている。特に、大部分の内分泌攪乱化学物質が有する女性ホルモン効果は、このような男性化障害を生じる重要な原因の 1 つであると推測される。

さらに、内分泌攪乱物質として作用しうる環境化学物質生産量・排出量は、近年増加している。例えば、女性ホルモン作用を有するとされているビスフェノール生産量は大きく増加している (図 2)。したがって、近年の小児は、曝露量の観点から、成人よりも高いリスクに曝されていると推測される。

これに関して、エストロゲン受容体アルファ遺伝子 (*ESR1*)の特定ハプロタイプが男児外性器異常症発症感受性を亢進させることが報告されている<sup>(16, 17)</sup>。すなわち、日本人外性器異常症男児 106 例 (停留精巣患者 63 例、尿道下裂患者 43 例) と日本人健常健常男児 82 例における *ESR1* ハプロタイプ解析の結果、*ESR1* 遺伝子の 3'領域に約 50 kb におよぶハプロタイプブロックが存在し、このブロック内の 4 つのハプロタイプのうち、*AGATA* で決定される特定ハプロタイプのホモ接合性が、顕著な停留精巣および尿道下裂発症感受性を有するという結果を得た (停留精巣、 $P=0.0029$ 、オッズ比 7.6; 尿道下裂、 $P<0.0001$ 、オッズ比 13.8) (図 3)。これは、大部分の内分泌攪乱物質がエストロゲン受容体を介して女性ホルモン様効果を発揮することから、エストロゲン受容体遺伝子多型が遺伝的的感受性に強く関与すると考えられることに一致する。さらに、感受性ハプロタイプ領域の構造解析を行った結果、感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡 (このハプロタイプのみが存在し、他のハプロタイプには存在しない状態) を示す 2,244 bp のイントロン内微小欠失が同定された (図 4、未発表データ)。以上の成績は、*ESR1* 遺伝子イントロン内微小欠失が感受性亢進を招く構造変化であることを示唆する。

次に、この健常者における上記の感受性因子の頻度を世代間で比較し、現在の小児がより高いリスクに曝されているか検討すると、暫定的であるが、リスクハプロタイプ存在下で正常表現型を有する男性の頻度は、成人世代において

小児世代よりも高いことが見いだされている ( $P=0.03$ )。これは、同定された感受性因子陽性の健常者の頻度が、環境化学物質生産・排泄量の観点から、成人集団において小児集団よりも多いと推測されることに基づく。

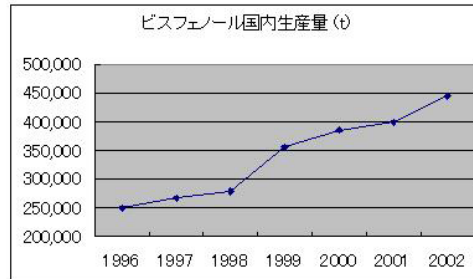
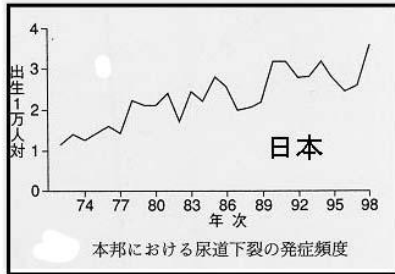


図1(左). 本邦における尿道下裂発症頻度の推移

図2(右). 本邦におけるビスフェノール国内生産量の推移

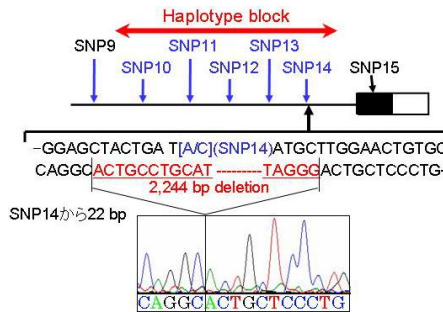
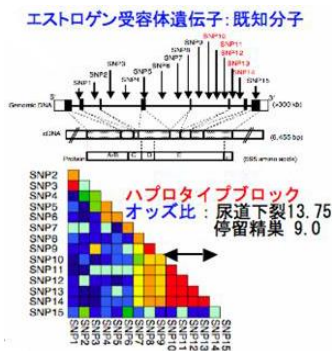


図3(左). エストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子の特定ハプロタイプのホモ接合体と尿道下裂・停留精巣の発症リスク

図4(右). 特定ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を示す微小欠失

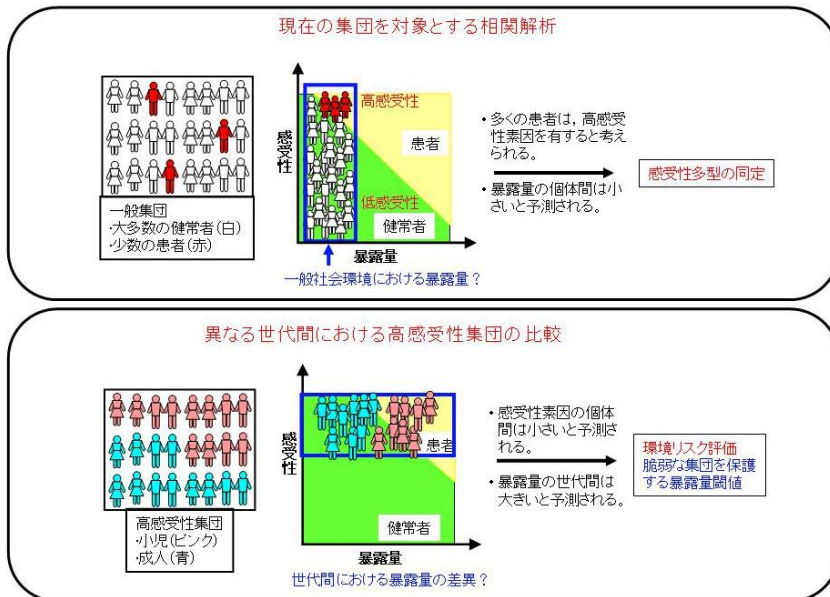


図5. 曝露量がほぼ等しいと考えられる現在の小児集団の患者一対照間関連解析により、感受性多型・ハプロタイプが同定しうる。健常者において感受性因子の頻度を世代間で比較することで、曝露量の影響を推定しうる。

環境中の化学物質に関連する先天奇形の発症は、遺伝的感受性と曝露量の複合作用によると考えられる。個体の遺伝的感受性(内的因子)としては、特に、ホルモン関連遺伝子(エストロゲン受容体など)、ダイオキシン関連遺伝子、葉酸代謝関連遺伝子多型の関与が報告されている。これらの内的因子は、生殖器異常、中枢神経異常、

口唇・口蓋裂の発症に関与すると推測されている。曝露としては、器官形成期における環境中の化学物質（残留性有機化学物質、重金属、内分泌攪乱物質、農薬、大気汚染物質等）の曝露が挙げられる。これにより、心奇形、口唇・口蓋裂、生殖器異常、ダウン症候群、消化管閉鎖、肛門奇形、中枢神経異常、泌尿器異常、腹壁異常、骨格異常、歯の異常を生じると考えられている。

したがって、先天奇形分野では、胎児期における環境化学物質の曝露量測定と遺伝的感受性因子の同定が重要である。曝露量測定のために、臍帯、臍帯血、胎盤を保存し、重要な環境化学物質の測定に対応する。また、遺伝的感受性因子の同定のために、先天奇形発症に影響を及ぼす環境中の化学物質、遺伝的感受性因子の同定を関連解析により試みる。具体的には、患者、対照者間において、環境中の化学物質曝露量および化学物質の効果を介在する遺伝因子を比較する。

環境化学物質と先天奇形発症の関連性の検討では、以下の二点が特筆される。第一は、先天奇形発症における化学物質曝露時期が胎児期に限られるため、他分野よりも交絡因子の影響を少なく抑えて、化学物質曝露と疾患発症の関連を検討できる点である。むしろ、交絡因子を増やすと、本分野の症例が少ないために有意なものが見いだしえなくなると思われる。第二は、ほとんどの先天奇形に関して、アウトカムである表現型の判定が1歳までに極めて正確に行える点である。このため、患者群と対照者群のマッチングを正確に行うことが可能となり、精度の高い解析が期待できる。これらは、他分野には見られない特徴である。

一方、先天奇形分野における限界として、個々の疾患発症頻度が低いことが挙げられる。この点に関しては、診断基準を明確にすることにより患者の見落としをなくすることや全ての患者をもれなく同定できる体制を整備することのほかに、個々の疾患だけでなく類似疾患のグルーピングによる解析を行うことで対応する。

本研究では、従来の研究ではなしえなかった、化学物質曝露量と遺伝的感受性を同一集団で解析することが可能である。これは、曝露量と遺伝的感受性の複合作用の解明において、大きな利点である。

先天奇形分野で扱う疾患はいずれも有病率が低いので、リクルート数は10万人が必要である。しかし10万人に満たない場合であっても、類似疾患のグルーピングと個別疾患のデータ採取を行う事によって解析可能と考えている。

- グループ 1：心疾患（個別：心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈管開存、など）。
- グループ 2：男児外性器異常（個別：尿道下裂、停留精巣、マイクロペニス、など）
- グループ 3：口唇口蓋裂（個別：口唇裂、口蓋裂、両者、など）
- グループ 4：四肢形成異常（個別：多指症、など）

本分野では、先天奇形の発症が妊娠期間という極めて限定された期間であるため、環境因子の影響が比較的少ない。たとえば、肥満発症と尿道下裂発症における遺伝的

感受性の寄与を考えれば明らかである。さらに、尿道下裂などでは、ホルモン関連遺伝子（エストロゲン受容体など）など、環境化学物質の効果を介在すると考えられる分子の推測が容易であることも、遺伝的感受性の解析に有利な点である。そして、上述のように、同じ対象（患者-対照の両群）において、曝露量と感受性の両者を比較できれば、良い研究になると期待される。

具体的に、追加調査（additional study）として以下の内容が考えられる。第一は、既に行っている症例対照研究（case-control study）により同定された感受性因子の解析である。コホート研究で有意差が再現できれば、これら因子が真の感受性である可能性が極めて高くなる。第二は、感受性因子に対応する環境化学物質の測定である。実際に測定できる環境化学物質の数を勘案すると、これは、遺伝-環境相互作用を検討する上で、現実的な手段であると考えられる。第三は、疾患発症責任遺伝子のメチル化解析である。先天奇形は、エピジェネティック異常によっても発症する。そのため、環境化学物質によりメチル化異常が生じ、エピジェネティックな障害により発症する可能性は、充分検討に値する。第四は、対応する疾患の単一遺伝子疾患解析である。単一遺伝子変異を有する患者を除外することは、遺伝-環境相互作用の観点から疾患発症を解明する上で重要である。さらに、感受性多型、メチル化異常、遺伝子変異の全てを包括的に解析できる大規模シーケンサーを用いた解析も極めて有用である。これらの解析に必要な DNA 量は、全体調査で予定されている DNA 量では賅えないと考えられ、別途、患者・家族から採取する必要があると思われる。

## 2.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子

先天奇形分野における重要な交絡因子としては、母親の年齢、肥満指数（BMI）、出産歴、出生時体重、在胎週数、喫煙、飲酒、教育歴、収入等、父母の影響が重要であることが先行研究からよく知られている。なお、喫煙に関しては、質問票のみならず、妊娠中の母尿中のコチニンを測定する予定である。

遺伝子解析については、高額な分析費用の問題から本調査の初期分析の対象とはされていないが、将来的な解析を目指して血液を保存することとしている。期待される遺伝子解析の例としては、ユニット追加研究（additional study）欄に記載したような内容が挙げられる。

その重要性として、下記が挙げられる。第一に、先天奇形では環境化学物質が作用する時間が胎児期（特に器官形成期）と短期間であり、また、生後のライフスタイルや環境因子など、様々な交絡因子の影響も少ない。すなわち、遺伝因子が相対的に大きな比重を占める表現型である。第二に、多くの患者対照研究による先行研究がなされており、対象とすべき遺伝子について情報が多いため。第三に、前述のように患者数が圧倒的に少ない。したがって、遺伝的感受性以外の多くの交絡因子の検討が困難であると予想される。

## 参考文献

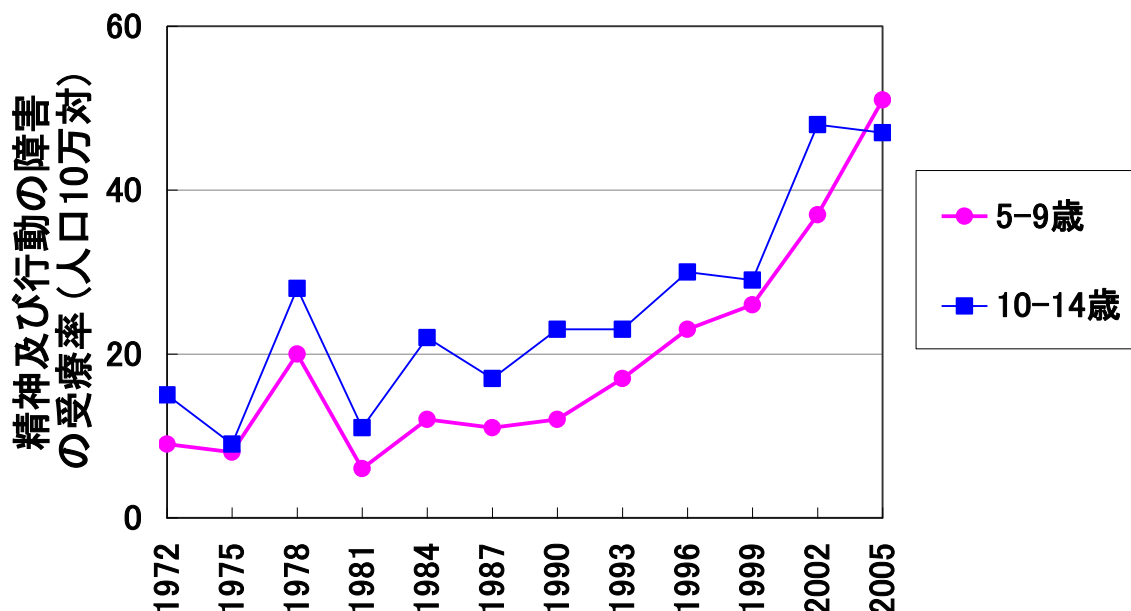
1. Toppari J, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104(suppl 4): 741–803
2. Stillman RJ. *In utero* exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 905–21
3. Gill WB, *et al.* Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979; 122: 36–9
4. Wilcox AJ, *et al.* Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1995; 32: 1411–6
5. Strohsnitter WC, *et al.* Cancer risk in men exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 545–51
6. Zimmermann S, *et al.* Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 681–91
7. Nef S, *et al.* Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999; 22: 295–9
8. Tomboc M, *et al.* Insulin-like 3/relaxin-like factor gene mutations are associated with cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4013–8
9. Hutson JM, *et al.* Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 1997; 18: 259–80
10. O'Donnell L, *et al.* Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22: 289–318
11. Majdic G, *et al.* Expression of cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17-20 lyase in the fetal rat testis is reduced by maternal exposure to exogenous estrogens. *Endocrinology* 1996; 137: 1063–70
12. Goyal HO, *et al.* Abnormal morphology of the penis in male rats exposed neonatally to diethylstilbestrol is associated with altered profile of estrogen receptor- $\alpha$  protein, but not of androgen receptor protein: a developmental and immunocytochemical study. *Biol Reprod* 2004; 70: 1504–17
13. Dietrich W, *et al.* Expression of estrogen receptors in human corpus cavernosum and male urethra. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 355–60
14. Couture LA, *et al.* A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: recent advances toward understanding the mechanism. *Teratology* 1990; 42: 619–27
15. Mone SM, *et al.* Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence. *Pediatrics* 2004; 113: 1058–69
16. Yoshida R, *et al.* Association of Cryptorchidism with a Specific Haplotype of the Estrogen Receptor  $\alpha$  Gene: Implication for the Susceptibility to Estrogenic

- Environmental Endocrine Disruptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4716–21
17. Watanabe M, *et al.* Haplotype analysis of the estrogen receptor 1 gene in male genital and reproductive abnormalities. *Hum Reprod* 2007; 22: 1279-84
  18. Belezza-Meireles A, *et al.* Risk factors for hypospadias in the estrogen receptor 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3712-8
  19. Aschim EL, *et al.* Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5105-9
  20. Soneda S, *et al.* Association of micropenis with Pro185Ala polymorphism of the gene for aryl hydrocarbon receptor repressor involved in dioxin signaling. *Endocr J.* 2005; 52: 83-8
  21. Kayano S, *et al.* Significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT). *Am J Med Genet A* 2004; 130A: 40-4
  22. Shaw GM, *et al.* Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 551-61
  23. Romitti PA. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999; 59: 39-50
  24. Van Beynum IM, *et al.* Common 894G>T single nucleotide polymorphism in the gene coding for endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of congenital heart defects. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1369-75

### 3. 精神神経発達分野の仮説

#### 3.1 この分野の問題

精神・行動異常（自閉症、注意欠陥多動性障害(ADHD) など）の増加



出典：患者調査

図で明らかのように、近年、特に 2000 年以降において、自閉症や注意欠陥多動性障害 (ADHD) の増加が認められる。臨床的にも人間関係のとり方に問題がある、あるいは感情の起伏が激しく、自分の感情や行動を抑制できない問題をもった子どもが増加している<sup>(1, 2)</sup>。また、社会的にも引きこもり、キレやすい子、共感性の低下などが問題となっている。こうした障害の増加は、遺伝的要因だけではなく、環境要因を調べる必要を示唆し、すでに多くの研究により化学物質と神経発達との関連が指摘されている<sup>(3-8)</sup>。古くは水俣病に見られるメチル水銀<sup>(9)</sup>であり、カミネ油症にみられる PCB<sup>(10)</sup>であり、近年においてはダイオキシン<sup>(11)</sup>があげられる。しかしながら、最近の小児の精神および行動の障害の増加がこれらの影響によることを示した研究は少ない。また、未知の化学物質が関与している可能性もある。

#### 3.2 この分野がカバーする範囲

子どもの精神神経発達への環境物質の影響として、認知の発達の偏りや高次機能の問題など初期には把握しにくい細かい問題が生じる可能性が示唆されている。その初

期の微細な偏りが発達とともに周囲との関係によって正常からの偏位が明らかとなり、社会的困難を伴ってくることもある。つまり、ある時期の偏位が、その後の交絡因子との関係で増幅されたり、減少したりもする。したがって、このような問題に関しては初期から成人になるまでの精神神経発達を詳細にフォローし、発達年齢毎の偏位と環境因子および交絡因子の関係を明確にしていく必要がある。

小児の精神・神経発達を具体的に検討するためには、生後すぐの1ヶ月、首が据わるまでの3～4ヶ月、這い這いや離乳食が始まる10ヶ月前後、コミュニケーション能力が芽生えてくる18ヶ月、そして社会性がほぼできてくる3歳、さらに未就学期としての4～5歳、学童期を過ごす6歳から12歳頃を目安に、アウトカムや交絡因子の測定が必要になる。神経反射等は生後すぐに調べるべきであるし、自閉症は早期発見としての18ヶ月と、確定に近い3歳とでみるべきである。また、小学校での不登校やうつ、引きこもりについても化学物質の曝露が関与しているかもしれない。その意味では、12歳までのフォローは必須である。できれば、統合失調症という若年発症の極めて重要な病態が発症する思春期から青年期、具体的には18歳程度までのフォローができれば望ましい。とくに、妊娠期のインフルエンザ感染と児の統合失調症の発症との関連は多くの研究で指摘されており<sup>(12, 13)</sup>、こうした研究をカバーできれば国際的に貢献する知見を見出すことができると考えられる。

内分泌・代謝疾患である甲状腺機能低下症は神経発達に影響するので、この分野との重複はありうる。また、ダイオキシンが児の性的役割行動を変化させる（男児が女性的行動をとる）ことが指摘されており<sup>(11)</sup>、当該研究においても仮説として取り入れるが、内分泌・代謝分野でも性の発達をとりあげると考えられ、協調して調査する必要がある。

### 3.3 この分野における仮説

精神神経発達分野における仮説として、以下の2つを掲げた。

- 1) 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露がその後の発達障害及び精神神経障害に関与している。

この仮説を検証するため、本コーホート研究においては以下の調査を行う。

○曝露要因の評価

胎児期および幼少期に曝露した環境中の化学物質（残留性有機化学物質（ダイオキシン類、PCB、有機フッ素化合物、難燃材等）、重金属、内分泌攪乱物質、農薬、大気・室内空気汚染物質等）への評価を行う。

○発達障害および精神障害の評価

自閉症、アスペルガー症候群（自閉症スペクトラム、広汎性発達障害、PDD）、ADHD、LD、Dislexia（読み書き障害）、感情障害（うつ、躁う



つ)、行為障害(食行動異常(拒食・過食)等)、強迫性障害、適応障害、PTSD、統合失調症、精神遅滞、知的障害、性同一性障害等、発達障害および精神障害の評価を行う。

水銀曝露と自閉症との関連に関しては多数の研究があり、本研究ではその追試することになるだろう。しかし、ダイオキシンと自閉症との関連についての研究はほとんどない。また、PCB に関しては、健常な日本人 20 名と自閉症の 17 名と健常なその兄弟について保存状態のへその緒の PCB 曝露について調べた Otake らの症例対照研究がある<sup>(3)</sup>。これによると、自閉症患者とその兄弟のへその緒中の PCB 濃度に統計的に明らかな違いはなかった( $P>0.05$ )。胎児期における PCB 曝露と自閉症の関係ははっきりしなかった。これらは対照数や方法に限界がある。大規模コホート研究により、ダイオキシンや PCB への曝露が自閉症の発症に関連しているのかについて確定的な結果を出すことができるであろう。

- 2) 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露がその後の精神神経症状に関与している。

この仮説を検証するため、本コホート研究においては以下の調査を行う。

○曝露要因の評価

胎児期および幼少期に曝露した環境中の化学物質(残留性有機化学物質(ダイオキシン類、PCB、有機フッ素化合物、難燃材等)、重金属、内分泌攪乱物質、農薬、大気・室内空気汚染物質等)への評価を行う。

○精神症状の評価

問題行動(内向的、外向的)、気質、食行動、泣き行動(疝痛発作)、睡眠、性的役割行動、運動障害、チック、不登校、不定愁訴、自律神経失調症、起立性調節障害、愛着行動、QOL、社会適応等、精神症状の評価を行う。

ダイオキシン曝露と問題行動との関連を明らかにした研究はまだない。しかし、PCB については関連が報告されており、背景曝露においても注意力障害、記憶、学習、社会的行動、IQ など広範な問題の一因となっていることが明らかにされている<sup>(14)</sup>。具体的な研究の例を示そう。Jacobson らが出生前の PCB 曝露と、子どもの注意力と情報処理能力の神経心理テストでの成績の関係を見る研究をしている<sup>(8)</sup>。PCB 曝露は臍帯血清、母体血清、母乳の濃度を測定した。子どもたちは 11 歳になったときに家庭でテストを受けた。その結果、主として、母乳保育をされていない子どもに有害な影響が見られた。このような子どもたちの間では出生前の PCB 曝露はより大きな衝動性、より低い注意力と関連があったのである。多動の増加の証拠は確認されなかった。

上記のようにとらえた理由として、小児の精神・神経疾患はスペクトラムとしてと

らえなければならないことがあげられる（図1参照）。たとえば、自閉症といってもその下には多くの自閉症“傾向”の児がおり、さらにその下にはもっと多くのコミュニケーションを不得手とする児や社会性の低い児がいるのである。環境化学物質がこのどこに作用するのか？つまり、図1でいうならば、この分布そのものを右にシフトさせているのか？それとも右の裾野を広げるように作用しているのか？そこを解明するためには、上記のように3種類のアウトカムで調査する必要があるのである。

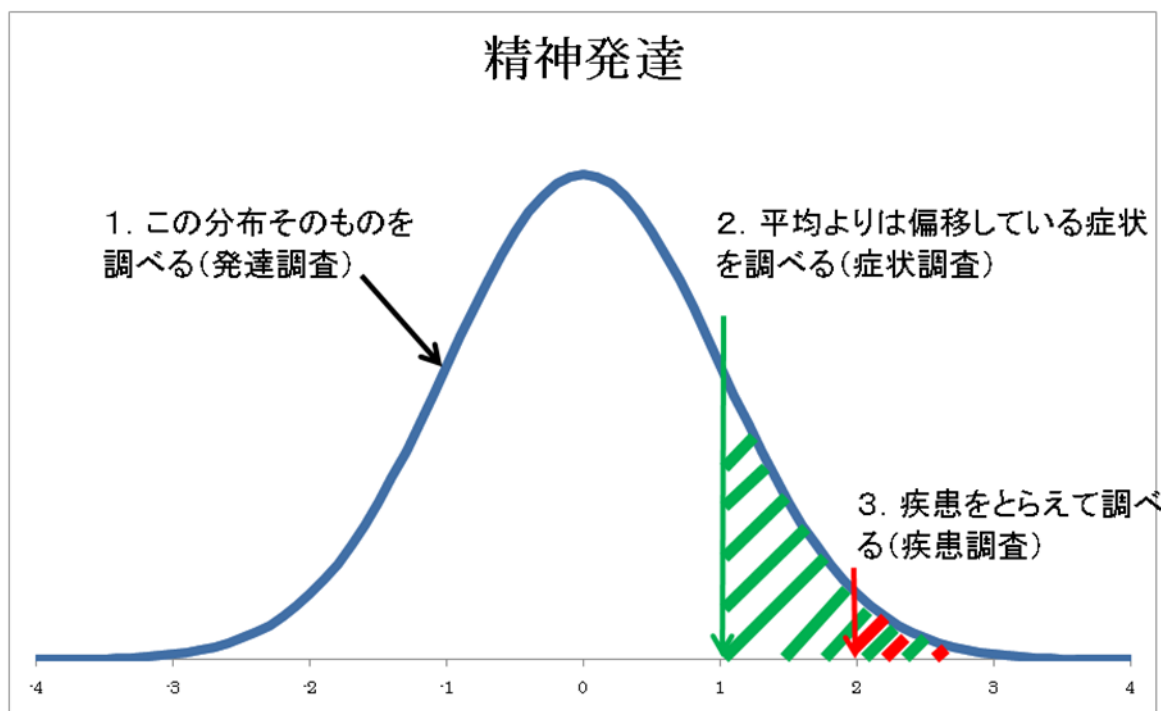


図1. 精神発達と疾患のとらえ方

従って、症状など発生率の高いものについては、10万人の全数調査ではなく、その一部を抽出して検討を行うことになる。しかし、その場合、正確にアウトカムとしての症状を評価し、また母子の交互作用などの交絡因子も面接を含めきちんと評価する必要がある。

### 3.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子

精神神経発達分野における重要な交絡因子としては、社会経済的要因、親の生活リズム、母親のストレス（妊娠期、周産期、乳児期、その後）、親子の関わり、児の生活リズム（ストレス）、家庭内暴力および、親の知能および精神疾患および精神症状、頭部外傷、遺伝子多型の影響が重要であることが先行研究からよく知られている<sup>(15-19)</sup>。発育障害および精神疾患は、質問票のみならず、面談調査を実施する予定である。遺伝子解析については、高額な分析費用の問題から本調査の初期分析の対象とはさ

れていないが、将来的な解析を目指して血液を保存することとしている。精神神経発達分野における遺伝子解析の例としては、例えば自閉症の CADPS2 があげられる<sup>(19)</sup>。

### 3.5 今般、この分野において仮説を立てなかった重要な問題

前述のように、現在では 12 歳までのフォローの計画であるので、統合失調症に関しては含めなかった。

#### 参考文献

1. 文部科学省. 今後の特別支援教育の在り方について (最終報告). 文部科学省, 2003
2. Chakrabarti S & Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiat* 2005; 162: 1133-41
3. Otake *et al.* Retrospective In Utero Exposure Assessment of PCBs Using Preserved Umbilical Cords and Its Application to Case-Control Comparison. *Environ Health Perspect* 2006; 11: 65-8
4. Roberts EM, *et al.* Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1482-9
5. Eskenazi B, *et al.* Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 792-8
6. Rauh VA, *et al.* Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006; 118: e1845-59
7. Tang D, *et al.* Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 674-9
8. Jacobson JL & Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr* 2003; 143: 780-8
9. Harada M. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology* 1978; 18: 285-8
10. Rogan WJ, *et al.* Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-6
11. Vreugdenhil HJ, *et al.* Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A593-8
12. Brown AS, *et al.* Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 2004; 61: 774-80
13. Brown AS, *et al.* Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiat* 2009; 166: 683-90
14. Stein J, *et al.* In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* 2002;

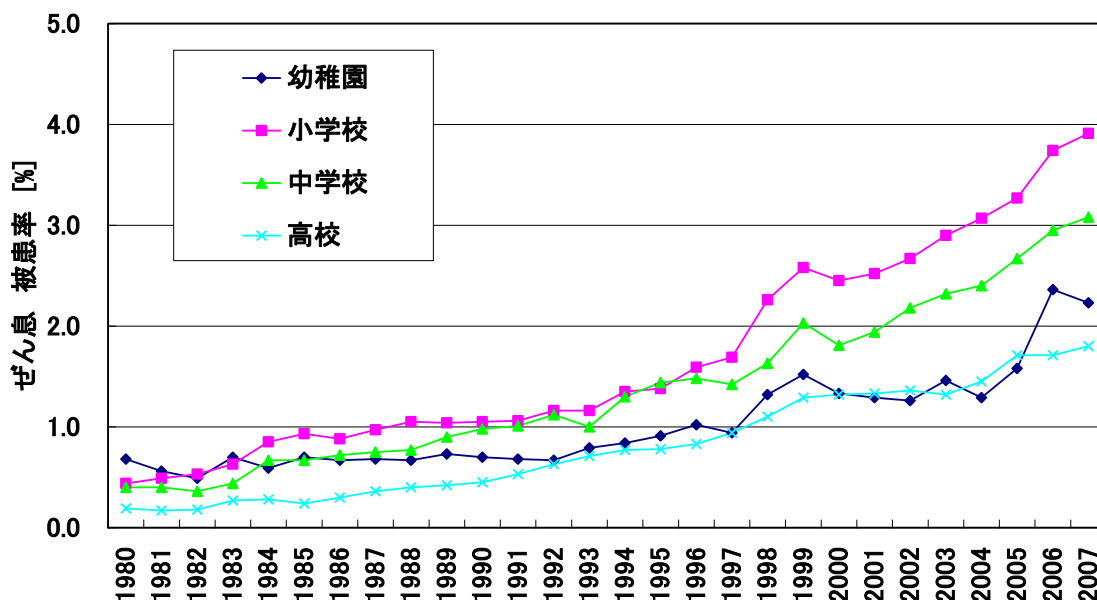
23(Suppl 1): S13-22

15. Bhasin TK & Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 667-77
16. Walkowiak J, *et al.* Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001; 358: 1602-7
17. Turkheimer E, *et al.* Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci* 2003; 14: 623-8
18. Frasier LD. Abusive head trauma in infants and young children: a unique contributor to developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 1269-85, vii
19. Sadakata T, *et al.* Autistic-like phenotypes in Cadps2-knockout mice and aberrant CADPS2 splicing in autistic patients. *J Clin Invest* 2007; 117: 931-43

## 4. 免疫・アレルギー分野の仮説

### 4.1 この分野の問題

小児喘息（ぜんそく）の被患率の増加



出典：学校保健統計

免疫・アレルギー分野において問題となっているのは、小児喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどのアレルギー疾患が著しく増加していることである。

花粉症以外のアレルギー疾患の8割以上は3歳以前に発症するが、発症年齢はさらに低年齢化する傾向にある<sup>(1)</sup>。多くのアレルギー疾患はダニや花粉などのアレルゲン（アレルギー反応をおこす原因物質）に対する特異的 IgE 抗体がつけられることをきっかけに発症する。したがって、アレルゲンの存在が最も重要な因子である。しかしながら、アレルゲン特異的 IgE 抗体がつけられる際には、生体内で様々な免疫細胞（例えば IgE 抗体分泌を促進する2型ヘルパーT細胞や免疫抑制機能をもつ制御性T細胞など）によって影響される。また、アレルゲン以外の環境中の様々な物質や食事内容は、免疫細胞の機能に影響を与える。

血液中などにアレルゲン特異的 IgE 抗体が証明された場合、その個体はアトピーあるいはアレルギー体質を獲得したと判断される。国立成育医療センターにて実施されている出生コホート調査によれば5歳児の大部分がダニや花粉などのアレルゲン特異的 IgE 抗体を保有していることが判明しており、近い将来におけるアレルギー疾患患者のさらなる増加が強く危惧される。

なお、アレルギー体質を獲得した成人アレルギー疾患患者に対し免疫寛容を誘導すること、つまり、アレルゲン特異的 IgE 抗体を消失させることは非常に困難である。ところが、農村地域で出生し乳幼児期までを過ごした場合には、成長後、花粉に対す

るアレルゲン特異的 IgE 抗体保有率つまり、アレルギー体質獲得率は5分の1となる<sup>(2)</sup>ことから、乳幼児期までの環境因子介入がアレルギー予防効果（免疫寛容の誘導能）を持つことは明白である。

学童期以降に発症する花粉症では花粉アレルゲンの存在に加えて農村地域に多く存在するエンドトキシンなどの1型ヘルパーT細胞免疫賦活物質の存在が重要である。しかし、乳児期早期に発症するアトピー性皮膚炎や食物アレルギーに関しては、より早い段階、つまり、母体を含めた胎児期の環境が重要であると考えられているものの、明白な環境因子に関する報告はない。興味深いことに、妊娠中、授乳中、離乳中の鶏卵やピーナッツなどのアレルゲンとなりうる食物の制限はこれらの食物アレルギー発症予防には無効であり<sup>(3)</sup>、本来胎性期から乳児期にかけて発達すべき免疫寛容記憶形成を阻害する可能性も示唆されている<sup>(4)</sup>。

環境中化学物質のアレルギー疾患発症に及ぼす大規模調査は実施されていないため、エンドトキシンと花粉症の関連ほどの強いエビデンスは存在しないが、試験管内で内分泌攪乱物質等の化学物質が制御性T細胞の発達に影響を与える<sup>(5)</sup>との報告は多い。いずれにしても、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーの発症、胎児期から乳幼児期のアレルギー体質獲得／免疫寛容記憶形成に対する化学物質の影響について検討する必要がある。

#### 4.2 この分野がカバーする範囲

免疫・アレルギー分野では、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎、食物アレルギー、そして易感染性（免疫力の低下）をアウトカムとしてフォローすることとしており、少なくとも乳児期および学童期において各年齢における上記疾患の発症の有無に関して調査する必要があると考える。また、上記疾患を発症した患者に関して、環境中の化学物質等の環境因子がその症状をより悪化させるのかについて検討する必要がある。

少なくとも学童期が終わる12歳までのフォローアップは必要であるが、できれば20歳程度までのフォローが望ましいと思われる。

なお、アウトカムに関して他の分野と重なり合う部分は少ないと考えられる。

#### 4.3 この分野における仮説

免疫・アレルギー分野における仮説として、以下を掲げた。

「胎児期および幼少期における、近代的環境で著しく増加した化学物質の曝露が、その後のアレルギー疾患に関与している。」

仮説は免疫・アレルギー分野を広くカバーする普遍的仮説であり、その下に様々な具体的な仮説が枝分かれするものである。具体的なアウトカムとしてはすでにのべたように喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎、食物アレルギー、そして易感染性（免疫力の低下）を取り上げる。その理由は、どれも近年急増しており、国民的関心も高いからである。発症メカニズムに関してはすでに多くの研究がなされており、既知の要因を踏まえた上で環境化学物質の影響をみななければならないため、交絡因子として既知の要因の調査は膨大ながら必須と考えられる。

全体調査で実施すべき比較的稀なアレルギー疾患としては、**food-protein induced enterocolitis**（新生児期より症状が出現する牛乳アレルギー）がある<sup>(6)</sup>。他のアレルギー疾患のように特異的 IgE 抗体の存在は証明されず、診断は容易ではないが、妊娠中における化学物質への曝露が胎児の免疫系の発達に影響している可能性があるため、全体調査の対象とすべきである。

逆に他のアレルギー疾患や感染症など発生率は 10%以上あるので、10 万人の全数調査ではなく、その一部を抽出して、詳細に交絡因子を調査し（例えば妊娠中の食事内容や訪問によりハウスダストやダニの量を調査）、検討を行うことになる。

#### 4.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子

都市部と比較しエンドトキシン量が約 100 倍多い農村地域で出生し乳幼児期までを過ごした場合には、成長後、花粉に対するアレルギー特異的 IgE 抗体保有率つまり、アレルギー体質獲得率は 5 分の 1 となる<sup>(2)</sup>。エンドトキシン以外に、兄弟数、感染頻度などに衛生環境に関して多くの報告がある（衛生仮説）<sup>(7)</sup>。しかし、花粉やダニ抗原など空気中に浮遊するアレルギーに対する特異的 IgE 抗体によっておこるアレルギー性喘息や花粉症などの呼吸器疾患については十分な証拠があるものの、乳児期早期に発症する食物アレルギーやアトピー性皮膚炎に関して主要な交絡因子であるとはいえない。その他、大気汚染、交通量などは気道過敏性やアレルギー以外の喘息の発症に影響する。

遺伝子解析については、高額な分析費用の問題から本調査の初期分析の対象とはされていないが、将来的な解析を目指して血液を保存することとしている。

難治性アトピー性皮膚炎の発症は、フィラグリンなどの皮膚バリアーに関する分子の遺伝子変異の影響を強く受ける<sup>(8)</sup>ため、フィラグリン等皮膚バリアーに関連する遺伝子多型について調査する必要がある。喘息のなりやすさなどに関して多く実施されている遺伝子多型研究に関しては難治性アトピー性皮膚炎に対するフィラグリン遺伝子多型のようなオッズ比が 3 倍を超えるような普遍的な発症関連遺伝子は存在しない。つまり、アレルギー性や非アレルギー性などの喘息の病型分類により異なる。3 歳前にウイルス感染を契機に発症する非アレルギー性喘息に関しては遺伝子多型の影響を強く受ける<sup>(9)</sup>。

前述のようにアレルギー性喘息や花粉症などの呼吸器アレルギーは環境中のエンドトキシン等細菌ウイルス由来分子の量に影響を受けるが、その反応性はエンドトキシン受容体等の Toll 様受容体関連の遺伝子多型によって強く影響される<sup>(10)</sup>。これと同様なことが化学物質に対する反応性にも関係していると想定される。例えば、免疫系の発達に影響するダイオキシン等化学物質に反応しやすい個体とそうでない個体が存在すると想定される。そこで、今後同定されていくであろう種々の化学物質に対する受容体関連分子の遺伝子多型（付加的研究が必要かもしれない）について解析することが必要となると思われる。そのために網羅的な遺伝子多型解析について被験者の同意を得ることは必須であるといえる。しかしながら、網羅的遺伝子多型解析においては対照群とのわずかな人種的な差異により、何千種類もの遺伝子多型が統計学的に擬陽性となる。それを回避するためには、父母を対照とする case-parent triad 解析の手法などが存在するが、そのためには母子のみならず、父親に対しても網羅的な遺伝子多型解析について同意を得ることが望ましい。

#### 参考文献

1. 吉原重美. 乳幼児の気管支喘息治療の現状と今後の展望. 小児アレルギー学会雑誌 2007; 21: 635-48
2. Braun-Fahrlander C, *et al.* Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-77
3. Greer FR, *et al.* Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91
4. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6
5. Quintana FJ, *et al.* Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008; 453: 65-71
6. <http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/index.html> (新生児・乳児アレルギー性胃腸炎研究会ホームページ)
7. 斎藤博久. 衛生仮説 呼吸 2006; 25: 373-7
8. O'Regan GM, *et al.* Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689-93
9. Bisgaard H, *et al.* Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 179-85
10. Smit LA, *et al.* CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 363-8



## 5. 代謝・内分泌分野の仮説

### 5.1 この分野の問題

小中学校では毎年生体計測が行われているが、近年、肥満傾向の生徒が増えていることはよく知られている。図は、1977年から2006年に身体計測された6歳児と12歳児のなかで肥満傾向の生徒（性別・年齢別の標準体重と比べて120%以上の体重を持つ生徒）の割合を経年的に示したものである。これを見ると、全体に右肩上がりに見えるが、とくに出生年に注目すると、1970-1990年に出生した世代で肥満傾向の割合が増加していることが分かる。小児の肥満の原因は複合的であると考えられるが、この所見からは、胎児期から幼児期までの環境がその後の身体発育に大きな影響を与えている可能性が推測される。さらに、幼少期の肥満は成人に持ち越されることが明らかになっており、生涯を通じての肥満やメタボリック症候群の問題につながることも予想される。

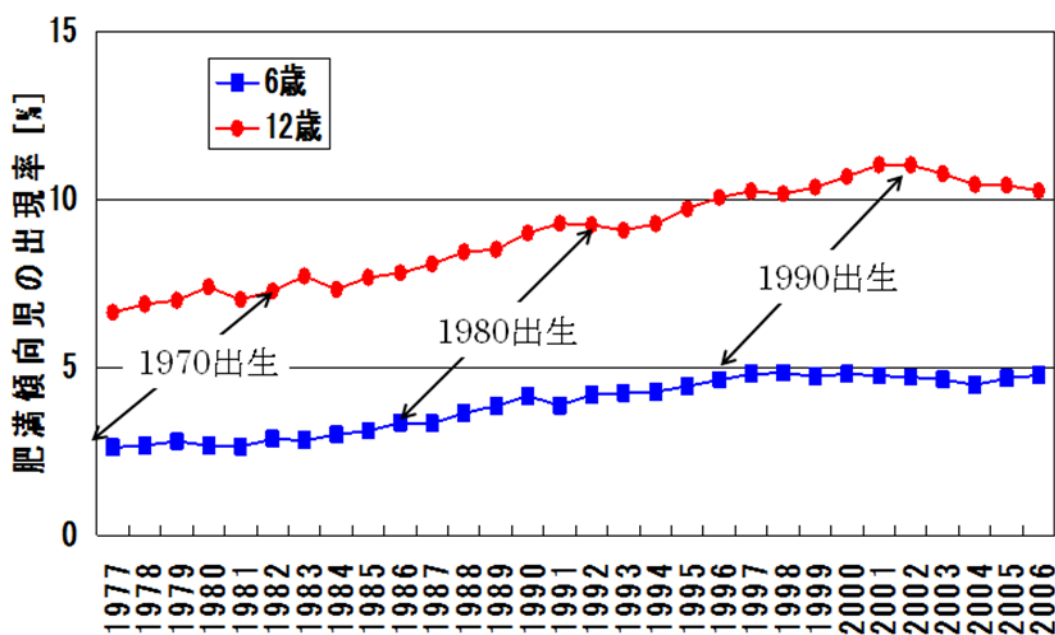


図 肥満傾向児の出現率の経年変化

出典：学校保健統計

環境中の化学物質曝露による疾患や症状として、代謝・内分泌分野で懸念されるのは、肥満を基盤にした健康障害をはじめ、性腺（精巣と卵巣）や甲状腺の機能障害など、広い範囲の内分泌異常が含まれる。

## 5.2 この分野がカバーする範囲

内分泌系は、血液中に放出される微量の物質であるホルモンが、その標的とする器官の機能を調節する仕組みである。成人においては、身体の恒常性（ホメオスタシス）の維持に働いて健康状態を保つ役割を主に果たしている。たとえば、インスリンは血液中のブドウ糖（血糖）の利用を促進することを通して血糖濃度の恒常性を維持しているため、インスリンの不足は糖尿病としてあらわれる。小児では、身体の恒常性だけでなく、成長や性発達（二次性徴の発現から完成まで）に内分泌系が主役を果たしており、さらに、胎児では性分化や脳細胞の発達を支える役割も担っている。

胎児期の内分泌系への影響は、性分化の異常としてあらわれることがよく知られている。その結果として生じる外性器の異常は、先天奇形分野で扱われる。また、環境由来物質への曝露が胎児期や乳幼児期の中枢神経の発達に与える影響の一部は内分泌系を介する可能性があるが、これはアウトカムの性質上、精神・神経分野で扱われる。

したがって、代謝・内分泌分野で扱う領域は、乳幼児期から成人に至る、成長、性発達、体組成やエネルギー代謝の変化、といった過程における異常を中心としている。これらのうちの一部は、成人における観察により初めて結論が与えられることになる。代謝・内分泌分野は、こうした長い観察が必要であり、しかも、このようなバース・コーホートによる縦断的な研究以外には適切な研究方法がない。研究は困難であるが、得られる成果は大きいものと期待される。本研究の性質上、12年間で区切られるのでその範囲での研究計画により開始されるが、その後の継続が望まれる。

環境中であって内分泌系に影響を与える物質はとくに内分泌攪乱物質（所謂、環境ホルモン）と呼ばれて注目されてきた。一部の内分泌攪乱物質は内分泌系との特異的な相互作用の機序が解明されている<sup>(1,2)</sup>。

## 5.3 この分野における仮説

代謝・内分泌分野における仮説として、以下の5つを掲げた。

- 1) 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病の発生に関与する。

関連性を推定する根拠として、以下の報告が挙げられる。①環境エストロゲン（ジエチルスチルベストロール（DES）、ノニルフェノール、ビスフェノールA）が、過体重と肥満に関連する<sup>(3)</sup>。②脂肪細胞の増殖の鍵となる転写因子のPPAR- $\gamma$ に影響を与える化学物質（トリブチルスズ、トリフェニルスズ；工業・農業製品として広く使用）の曝露が、過体重および肥満に関連する<sup>(4,5)</sup>。③食物エストロゲン、特にゲニステインは豆類から抽出されホルモン阻害作用を有し、性分化やインスリン抵抗性、脂肪の沈着に影響を与える<sup>(6,7)</sup>。④内分泌攪乱化学物質のダイオキシンは、糖代謝に影響を与え糖尿病のリスクとなる。またビスフ

フェノールAは、脂肪細胞から産生されインスリン感受性を高めるアディポネクチンの作用を阻害し、また膵臓β細胞の機能に影響を与えることにより、糖尿病発症に関連する可能性がある<sup>(8-10)</sup>。

この項目において検討すべき主要な交絡因子として以下のものが挙げられる。

①胎内時期の交絡因子—母体の血糖、胎内感染、胎内成長。②出生後の交絡因子—ライフステージ毎の食事の質と量（母乳／人工乳、摂取カロリー、ビタミン、微量元素、偏食、暴食など）、運動量、基礎疾患の有無とその治療状況。③遺伝的交絡因子—家族歴の有無・疾患感受性遺伝子の保因の有無。

- 2) 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の骨量・骨密度に影響を及ぼす。

成長に即した骨量・骨密度と思春期における最大骨塩量の獲得は、成人期以降の易骨折性を防止するために必須であり、生涯にわたる QOL を高めるために重要である。

背景として、下記の先行論文が挙げられる。

①VD 摂取不足、日光曝露の不足、Ca 摂取不足によるくる病は古典的疾患であるが、最近のアレルゲン除去食やマクロビオティクスなどの制限食により再度増加している。

②5) に述べる性成熟に対する障害のうち、性腺機能不全と思春期遅発に関連して骨量・骨密度の現象が起こる可能性がある。

③胎生期のアルキルフェノール（ノニフェノールとオクチルフェノール）のラットへの曝露はエストロゲン作用を介さずに骨石灰化促進に作用する<sup>(11)</sup>。

④胎生期の内分泌攪乱化学物質とヒトの小児思春期の骨密度や骨量との直接的関連に関する報告はない。

⑤カエル (*Rana temporaria*) DDT 代謝物である p,p'-DDE は、皮質骨骨密度を減少させる<sup>(12)</sup>。

⑥殺虫剤汚染の湖に生息するワニ (*female juvenile American alligators*) の海綿骨および全身骨骨密度は低下する<sup>(13)</sup>。

なお、本調査におけるアウトカムは DEXA による骨密度である。

- 3) 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の成長に影響を及ぼす。

成長障害は、身体能力に影響を及ぼすだけでなく、心理的にも自己評価の低下や対人関係の問題などに影響し、児の QOL を低下させる。成人してからも生活上マイナスになることが少なくない。

背景として、下記の先行論文が挙げられる。①アレルゲン制限食等による栄養摂取の不良は成長障害を来す、②3)に述べた骨の異常は成長障害となる、③5)、6)に述べる成熟に対する障害と甲状腺機能異常により、小児・思春期の成長が遅滞したり早期に加速したりする、④内分泌攪乱化学物質は視床下部下垂体細

胞のステロイドホルモン核内受容体に結合する<sup>(14)</sup>。また、内分泌系を介さずに脳内神経内分泌系（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、グルタミンなど）に影響する<sup>(15)</sup>、⑤成長に対する直接作用は報告されていないが、上記の神経内分泌機序や、ステロイドの脳視床下部下垂体への作用により影響がある可能性は否定できない。

本調査におけるアウトカムは、身長体重データである。

- 4) 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の性成熟・脳の性分化に影響を及ぼす。

性腺の機能は、視床下部－下垂体－性腺系により制御されており、身体成熟・生殖という生物としての種の保存の基本的機能を担うほか、身体の様々な代謝に関与している。

背景として、下記の先行する論文が挙げられる。①小児思春期における栄養障害（ダイエット等を含む）は成長・性成熟障害を来す<sup>(16)</sup>。②胎生期の Vinclozolin のラットへの曝露は思春期遅発と関連する<sup>(17)</sup>。③胎生期の DES のラットへの曝露は性分化における不完全男性化と関連する<sup>(18)</sup>。④胎生期の DES 曝露は早期卵巣機能不全（Premature Ovarian Failure、POF）を来す<sup>(19)</sup>。⑤フタル酸（MBP）、PCB、Dioxin（TCDD）は精子数の減少と不妊率上昇に関与する<sup>(20,21)</sup>。⑥DDT、DDE の胎生期曝露は男児の停留精巣、女児の思春期早発・女性の不妊に関与する<sup>(22,23)</sup>。⑦フタル酸は直腸腔間距離の短縮とライディッヒ細胞機能低下、寡精子症に関与する<sup>(24,25)</sup>。⑧PCB は思春期遅発、不妊の他、胎児起源の精巣癌と関連する可能性がある<sup>(26)</sup>。⑨胎生期・新生仔期ラットへの PCB 曝露は世代を超えて神経内分泌系に変化を起こし行動変容を来す<sup>(27)</sup>。⑩胎児期の母体由来で胎盤を介するフタル酸、DDT、DDE、PCB、DES への曝露、若年期（生後早期～乳幼児期）の母乳・食品・日用品を介する同物質への曝露は思春期発来時期と関連する<sup>(22,23)</sup>。

本調査のアウトカムとして、Tanner 性成熟度分類の評価、骨年齢、LH、FSH、E2、テストステロンが挙げられる。

一方、視床下部－下垂体－性腺系以外に、化学物質が、視床下部－下垂体－副腎系に対して直接に作用する報告はないが、影響を与える可能性がある<sup>28)</sup>。PCB、ダイオキシン、lindane は、副腎ステロイド合成に影響する<sup>28)</sup>。副腎性ステロイドの異常が小児期に具体的に現れるとすれば、アンドロゲンの増加に伴う変化と推測される。したがって、本調査におけるアウトカムは、Tanner 性成熟度分類（陰毛）と血中 DHEA-S（デヒドロエピアンドロステロン・サルフェイト）である。

また性同一性障害（gender identity disorder, GID および female to male transsexuals (FTM)）も胎児期の性ホルモンあるいは性ホルモン様の物質の暴露との関連が示唆されるためアウトカムとして重要である。北海道における先行調査から少なくとも 5000 人に 1 人は GID 症例がいると考えている。したがっ

て 10 万人の調査で 10 人以上の FTM が見つけられる可能性がある。これまでの報告では「ビスフェノール A」の gender に対する直接的研究ではないが、性行動への影響があるとの報告がある。根拠の一つとしてビスフェノール A の胎児期の曝露が、児の脳のエストロゲンリセプター発現を低下させるとか<sup>(29)</sup>、非雌性行動をとるという報告もある<sup>(30)</sup>。12 歳時は身体的性と gender の不一致を自覚する最も重要な時期なので、精神神経班において心理面から GID の診断してもらい、内分泌班では性ホルモン、インスリン抵抗性などの検査項目のチェックが必要である。なお、12 歳時の問診として女兒の質問項目として「おちんちんが生えてくると思っていましたか？」という問いが FTM のスクリーニングに有用であると考えられる。ただし、思春期の女兒であることから、十分な質問環境への配慮が必要となる。

- 5) 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の甲状腺機能に影響を及ぼす。

甲状腺ホルモンは、胎児・新生児・乳幼児の脳発達に必須のホルモンであり、小児の成長にも不可欠である。また、胎児期から生涯を通し、身体および脳の代謝・生理機能維持に必須である。内分泌攪乱化学物質による甲状腺機能異常は、これらの正常な機能を損なわせ、特に胎児・新生児・乳幼児の脳発達には不可逆的影響を及ぼすため、医学的にも社会的にも重要な問題である。

背景として、以下の先行論文が挙げられる。①甲状腺ホルモンの作用は、間脳視床下部・下垂体からの合成刺激、合成刺激の甲状腺での受容、その合成の諸段階、貯蔵、分泌、標的細胞への取り込み、クリアランス等により制御されており、それらのどの段階が障害されても機能異常(主として機能不全)に陥る。これらに影響を及ぼす化学物質は、150 以上が報告されている<sup>(31,32)</sup>。②通常の食事でのヨード不足、ヨード過剰は甲状腺機能低下をもたらす<sup>(33,34)</sup>。③母体のヨード不足、ヨード過剰は胎児の甲状腺機能低下を引き起こす<sup>(33,34)</sup>。④化学物質としては、パークロレート<sup>(35)</sup>、チオシアネート(たばこに含有)<sup>(36)</sup>、NO<sup>(36)</sup>があげられるが、パークロレートの含有量の高い水を飲水している地域での新生児スクリーニングにおける甲状腺ホルモン (T4) 値はコントロールと差がないという報告もある<sup>(37)</sup>。⑤イソフラボン<sup>(38)</sup>は甲状腺機能を抑制する。大豆タンパクミルクを飲んでいる児は甲状腺腫性甲状腺機能低下症の率が高い<sup>(39,40)</sup>。⑥ダイオキシン様物質、PCB、BPA (4,4'-isopropylidenediphenol) は、甲状腺ホルモン合成・転送に関わる因子や受容体への結合等を通し、甲状腺機能異常を来す<sup>(41)</sup>。このため神経発達遅滞を来す可能性がある。⑦PCB の一部は、甲状腺ホルモン様に作用する<sup>(42)</sup>。

本調査におけるアウトカムは TSH、fT4、甲状腺腫の有無である。

また、多彩な化学物質との関連を証明することは、甲状腺ホルモン合成システムが多層であり複雑なため、困難が予想される。最も一般的で検討が可能で

あり、医学的にも予防につながるものは、ヨード摂取と考える。胎生期から各成長段階でのヨード摂取と甲状腺機能・発達の関連が明らかとなり、予防策を講じることが可能となる。

- 詳細調査

肥満など発生率の高いものについては、10万人の全数調査ではなく、その一部を抽出して検討（詳細調査）することになろう。

また、成長や性発達については、アウトカムを適切に得るために、正確な身体計測と性発達の評価、採血が必要なため、これも、詳細調査により行う。

## 5.4 この分野において検討すべき主要な交絡因子

代謝・内分泌分野における重要な交絡因子としては、両親の BMI、MODY、糖尿病家族歴、ライフスタイル、栄養（ヨード摂取、脂質）の影響が重要であることが先行研究からよく知られている。遺伝子解析については、高額な分析費用の問題などから本調査の初期分析の対象とはされていないが、倫理的な問題をクリアできる要件を満たしたうえで将来的な解析を目指して血液を保存することとしている。代謝・内分泌分野における遺伝子解析の例としては、成長ホルモン受容体やエストロゲン受容体をはじめとして多数の遺伝子がある。

## 5.5 今般、この分野において仮説を立てなかった重要な問題

「胎児期および幼少期の内分泌攪乱化学物質の曝露は、成人期の心血管機能に影響を及ぼす」という仮説については、背景として「性腺機能、およびメタボリックな因子と関連し、前者のうち phytoestrogen は動脈硬化を抑制し心筋の動きを改善することで心血管系に対し防御的に作用する。後者は動脈硬化を促進し、心血管イベントを増大させる」とする先行論文がある<sup>(43-45)</sup>。しかし、成人期に及ぶ研究を前提とすること、および多数例で施行可能な適切な評価法が選択できない。このため、本調査の仮説から除外した。

「胎児期ならびに幼少期の環境中の化学物質への曝露が、1型糖尿病の発生に関与する」という仮説については、1型糖尿病の発生率が 0.001%と非常に低く、統計学的解析ができない。このため、本調査の仮説から除外した。

「胎児期ならびに幼少期の環境中の化学物質の曝露が、多嚢胞性卵巣症候群 polycystic ovary syndrome (PCOS) の発生に関与する」という仮説については、PCOS の診断として臨床的に①月経不順・排卵障害、②超音波診断で卵巣に多数の小卵胞の存在、③内分泌検査では LH が高値または男性ホルモンの高値を満たすことが必要である。これらの診断は 13 歳未満では不可能であり、成人期に及ぶ研究が前提となる。このため、本調査の仮説から除外した。PCOS は生殖年齢婦人の少なくとも約 3~5%

前後であると考えられ、本調査において 900～1500 人の女兒が将来的に PCOS としての症状を示すと推計される。この PCOS は、不妊や流産、子宮体癌などが問題となるが、もう一つの重大な徴候は、インスリンが効きにくい状態である「インスリン抵抗性」を合併する頻度が高いことである。インスリン抵抗性は「前糖尿病状態」というだけではなく、将来メタボリック症候群などの成人病につながるために注目されている。実際この状態で妊娠した場合は妊娠糖尿病の発症率高くなる。また 2 型糖尿病女性患者の半数近くに PCOS が認められるとの報告がある。

「胎児期および幼少期の内分泌攪乱物質への曝露が、思春期および成人期の生殖能力・性腺系発癌に影響を及ぼす」という仮説については、生殖能力・性腺系発癌の評価が 13 歳未満では不可能であり、成人期に及ぶ研究が前提となる。このため、本調査の仮説から除外した。

上記の除外された仮説のうち 13 歳以降も継続的に追跡することにより化学物質曝露との関係が解明できるものについては、追跡を継続してその関係を明らかにしたい。

#### 参考文献

1. Diamanti-Kandarakis E, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293-342
2. Abaci A, *et al.* Endocrine disruptors -with special emphasis on sexual development. *Pediatr Endocr Rev* 2009; 6: 464-75
3. Newbold RR, *et al.* Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 912-7
4. Kanayama T, *et al.* Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 766-74
5. Grün F, *et al.* Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 2141-55
6. Dang ZC, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J Biol Chem* 2003; 278: 962-7
7. Penza M, *et al.* Genistein affects adipose tissue deposition in a dose-dependent and genderspecific manner. *Endocrinology* 2006; 147: 5740-51
8. Alonso-Magdalena P, *et al.* The estrogenic effect of bisphenol-A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 106-12
9. Hugo ER, *et al.* Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1642-7

10. Alonso-Magdalena P, *et al.* Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic beta-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 969–77
11. Hagiwara H, *et al.* Effects of alkylphenols on bone metabolism in vivo and in vitro. *Toxicol Lett* 2008; 1: 13-8
12. Lundberg R, *et al.* Effects of short-term exposure to the DDT metabolite p,p'-DDE on bone tissue in male common frog (*Rana temporaria*). *J Toxicol Environ Health A* 2007; 70: 614-9
13. Lind PM, *et al.* Abnormal bone composition in female juvenile American alligators from a pesticide-polluted lake (Lake Apopka, Florida). *Environ Health Perspect* 2004; 112: 359-62
14. Gore AC. *GnRH: The Master Molecule of Reproduction*. Kluwer Academic Publishers, 2002
15. Walker DM & Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals and the brain. In: Gore AC (ed), *Endocrine-disrupting Chemicals: from Basic Research to Clinical Practice*. Humana Press, 2007; 63–109
16. Bourginigon J-P. Chapter 19: control of the onset of puberty. In: Pescovitz OH & Eugster EA (eds), *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 285-98
17. Anway MD & Skinner MK. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the prostate transcriptome and adult onset disease. *Prostate* 2008; 68: 517–29
18. Herbst AL, *et al.* Adenocarcinoma of vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878–81
19. Hatch EE, *et al.* Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 682–8
20. Bay K, *et al.* Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 77–90
21. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 91–110
22. Cohn BA, *et al.* DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 2002; 361: 2205–6
23. Parent AS, *et al.* The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668–93
24. Gray Jr LE, *et al.* Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58: 350-65
25. Swan SH, *et al.* Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate



- exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056–61
26. Hardell L, *et al.* *In utero* exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl* 2006; 29: 228–34
  27. Steinberg RM, *et al.* The effects of prenatal PCBs on adult female paced mating reproductive behaviors in rats. *Horm Behav* 2007; 51: 364–72
  28. Harvey PW, *et al.* Adrenal toxicology: a strategy for assessment of functional toxicity to the adrenal cortex and steroidogenesis. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 103–15
  29. Monie L, *et al.* Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reprod Toxicol* (in press)
  30. Porrini S, *et al.* Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile rats. *Brain Res Bull* 2005; 65: 261-6
  31. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 1998; 8: 827–56
  32. Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 3): 337–48
  33. Delange F. Cassava and the thyroid. In: Gaitan E (ed), *Environmental Goitrogenesis*. CRC Press, Inc, 1989; 173-94
  34. Gaitan E (ed). *Environmental Goitrogenesis*. CRC Press, Inc, 1989
  35. Blount BC, *et al.* Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1865-71
  36. Steinmaus C, *et al.* Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001–2002 national health and nutrition examination survey. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1333-8
  37. Amitai Y, *et al.* Gestational exposure to high perchlorate concentrations in drinking water and neonatal thyroxine levels. *Thyroid* 2007; 17: 843-50
  38. Doerge DR & Sheehan DM Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 3): 349–53
  39. Chorazy PA, *et al.* Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995; 96: 148–50
  40. Jabbar MA, *et al.* Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 280–2
  41. Langer P. Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, dioxins, furans) and the thyroid—review 2008. *Endocr Regul* 2008; 42: 79–104
  42. McKinney JD & Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 290–97
  43. Gardner JD, *et al.* Cardioprotection in female rats subjected to chronic volume overload: synergistic interaction of estrogen and phytoestrogens. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

2008; 294: H198-204

44. Deodato B, *et al.* Cardioprotection by the phytoestrogen genistein in experimental myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1683-90
45. Chan YH, *et al.* Isoflavone intake in persons at high risk of cardiovascular events: implications for vascular endothelial function and the carotid atherosclerotic burden. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 938-45