



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY



UROLOGY
HOKKAIDO UNIVERSITY



【環境研究総合推進費 課題番号 5-1554】

胎児期の内分泌かく乱物質への曝露が
性分化・性腺機能および
第二性徴発来に及ぼす影響
: 環境遺伝相互作用の解明

研究実施期間: 平成27年度-29年度
累積予算額: 109,311千円

北海道大学 腎泌尿器外科学教室

篠原 信雄

本研究の仮説

胎児期の環境化学物質曝露

胎児期のホルモン環境への影響？

遺伝子多型の影響による修飾？

身体の
性分化

出生時の身体の変化
に与える影響は？

脳の
性分化

幼児期の脳の性分化
に与える影響は？

二次性徴
発来

二次性徴の発来に
与える影響は？

本研究の目的

胎児期の環境化学物質曝露が
性分化へ与える影響を明らかにする

本研究における性分化の指標

身体の性分化

肛門性器間距離(AGD)

男児>女児

第2指・第4指比(2D/4D)

女児>男児

脳の性分化

性役割傾向調査
(J-PSAI)

男児>女児

二次性徴発来

男児:身長スパート・声変わり
陰毛発育

女児:初潮・胸のふくらみ・
陰毛発育

研究体制・組織

	研究内容	実施施設	分担研究者
サブテーマ 1	性分化・性腺機能に 及ぼす影響の解明	北海道大学/腎泌尿器 外科学・環境健康科学 研究教育センター	◎篠原 信雄 守屋 仁彦
		北海道大学/ 産科・周産母子センター	○水上尚典 長 和俊
サブテーマ 2	第二次性徴発来に 及ぼす影響の解明	北海道大学/環境健康 科学研究教育センター	○岸 玲子 荒木 敦子 宮下 ちひろ 伊藤 佐智子

研究実施計画(平成27-29年)

	平成27年度	平成28年度	平成29年度	
サブテーマ1	3歳時調査			エコチル追加調査
		妊娠初期母体尿による 胎児期曝露評価:		
			遺伝子多型による 影響	
サブテーマ2	妊娠初期母体血による胎児期曝露評価			北海道スタディ
	第二次性徴調査			

エコチル調査 (エコチル追加調査)

お母さんのお腹の中から
13歳まで



2012年～
環境省

北海道スタディ



2001年～
北海道大学

環境研究総合推進費【5-1554】胎児期の内分泌かく乱物質への曝露が性分化・性腺機能および第二性徴発来に及ぼす影響:環境遺伝相互作用の解明

サブテーマ 1

環境化学物質が性分化・性腺機能に 及ぼす影響の解明

北海道大学 腎泌尿器外科学分野

◎篠原信雄 守屋仁彦

北海道大学 産科・周産母子センター

○水上尚典 長 和俊

エコチル調査追加調査での研究内容

出産時:1601人

3歳:1503人

母体尿

環境化学物質

臍帯血

性ホルモン

臍帯血

遺伝子多型

測定済み

- ・陰茎長(男児)
- ・精巣容積(男児)
- ・肛門性器間の距離(AGD)
- ・第2指、第4指の長さ: 2D/4D

両手のコピー

2D/4D

性役割傾向
調査

脳の性分化

尿(児)

収集・保存

環境化学物質と身体の性分化

新生児期の身体的性分化 と妊娠初期の化学物質 との関連を検討

エコチル追加調査の協力者
(1601人)のうち

- 新生児期身体測定あり
- 妊娠初期母体尿の化学物質測定あり



283人

フタル酸エステル類

	検出率
MnBP	98.9%
MEHP	97.5%
MEHHP	100.0%
MEOHP	100.0%
MiBP	84.4%
MECPP	100.0%

ビスフェノール類

BPA	89.0%
BPS	98.2%

フタル酸エステル類・ビスフェノール類の濃度と 身体所見(女児)

	肛門性器間距離/身長	
	相関係数	p
MnBP	-0.0310	0.7149
MEHP	-0.0506	0.5516
MEHHP	-0.0853	0.3147
MEOHP	-0.0809	0.3405
MiBP	-0.1501	0.0756
MECPP	-0.0554	0.5143
BPA	-0.1165	0.1689
BPS	-0.1075	0.2044

*Spearman*の順位相関係数

女児の肛門性器間距離/身長と
妊娠初期母体尿MiBP濃度の関係

B (95%CI): -0.020 (-0.047, 0.008) (p=0.1616)

母体年齢・分娩回数・出生時体重・出生週数で調整

※男児では明らかな相関なし

まとめ

女児

胎児期のフタル酸エステル類への曝露



肛門性器間距離/身長 ↓

サンプルサイズを拡大し検証

現在232検体のフタル酸エステル類・

ビスフェノール類を追加で測定中

環境化学物質と脳の性分化

妊娠初期母体尿におけるフタル酸エステル類・ビスフェノール類濃度と3歳時のJ-PSAIの関連

対象

2018年2月2日時点で3歳時調査が回収できている958人のうち、

- J-PSAIの記入
- 妊娠初期母体尿(T1:22週未満)のフタル酸エステル類・ビスフェノール類濃度測定がなされた

168人

日本語版幼少期性役割行動尺度 (J-PSAI)

Part1. 以下のおもちゃでどれくらい遊びたかったですか。

1. ピistol(あるいはモノをピistolなどに見立てて)
2. アクセサリー類
3. 工具セット
4. 人形、人形の服、人形の乳母車
5. 電車、車、飛行機など
6. 剣や刀(あるいはモノを剣や刀に見立てて)
7. おままごとセット

Part2. 以下の活動をどれくらいしたかったですか。

1. おままごとをする(掃除や料理など)
2. 女の子と遊ぶ
3. 女性キャラクターのごっこ遊びをする(お姫様ごっこなど)
4. 男性的な職業のごっこ遊びをする(兵士など)
5. なぐりあいをする
6. 家族の人(親など)のまねをして遊ぶ
7. スポーツやボールゲームをする
8. 登る(フェンスや木やジャングルジムなど)
9. 遊びの中で赤ちゃんの面倒を見る
10. 実際の車や電車や飛行機に興味を示す
11. 女の子らしい服を着る

Part3. 以下の特徴はありましたか

1. 新しい環境を探して試すのが好きである
2. 荒っぽい遊びを楽しむ
3. ヘビやクモ、昆虫などに興味を示す
4. 泥だらけになるようなことは避ける
5. かわいらしいものを好む
6. 危ないことは避ける

それぞれの項目について頻度を回答する。

回答は

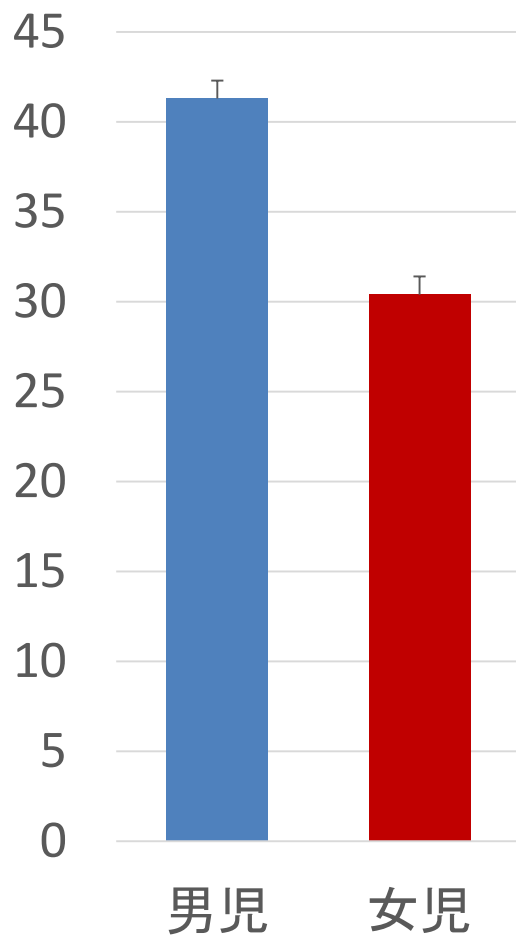
- 1:まったくない
- 2:ほとんどない
- 3:ときどきある
- 4:よくある
- 5:いつも

のうちから最もあてはまるものを選ぶ。

J-PSAIの結果

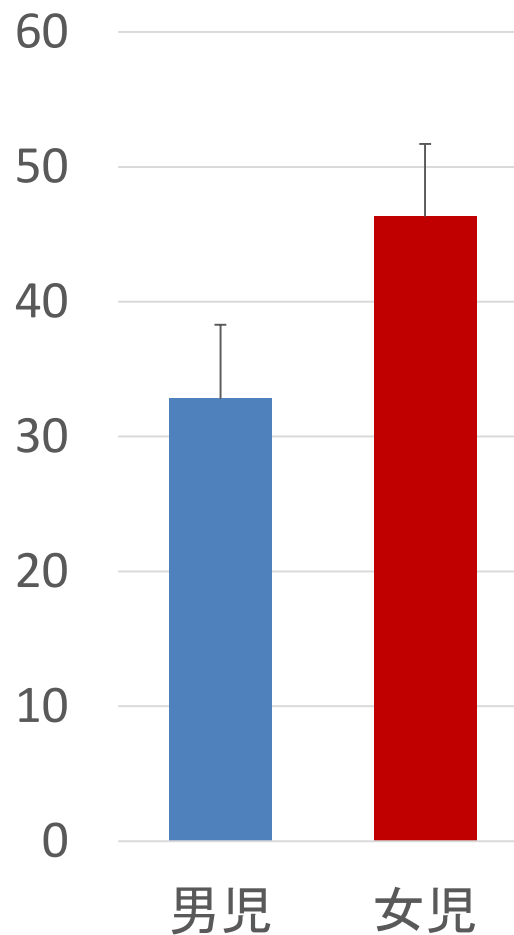
男性化スコア

$p < 0.0001$



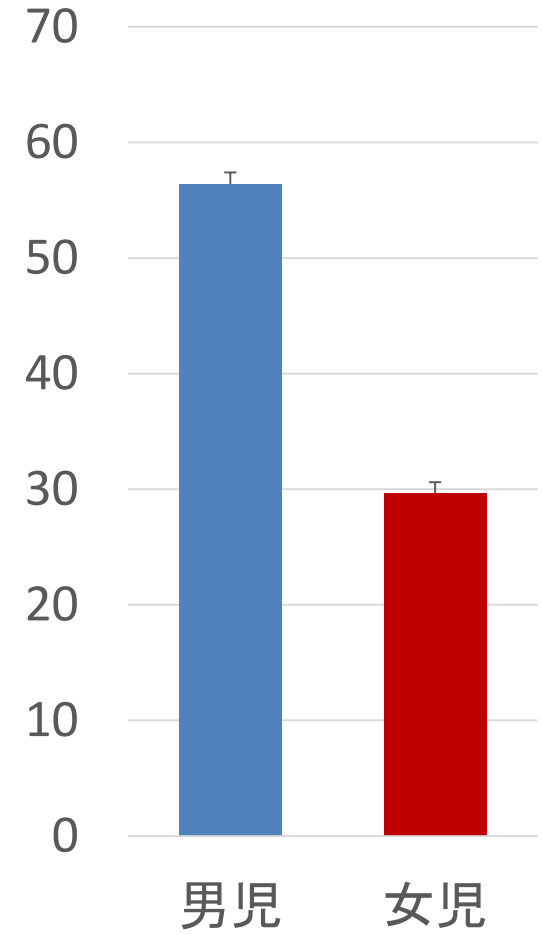
女性化スコア

$p < 0.0001$



compositeスコア

$p < 0.0001$



妊娠初期の化学物質と3歳時J-PSAI

	男児 B (95%CI)	女児 B (95%CI)
男性化スコア		BPA -4.4050 (-8.5711, -0.2389) p=0.0385
女性化スコア		
Compositeスコア	MEHP 5.7596 (1.1884, 10.3307) p=0.0143	

母体年齢・分娩回数・出生時体重・出生週数・兄の有無・姉の有無で調整

まとめ

妊娠初期のフタル酸エステル類・
ビスフェノール類への曝露

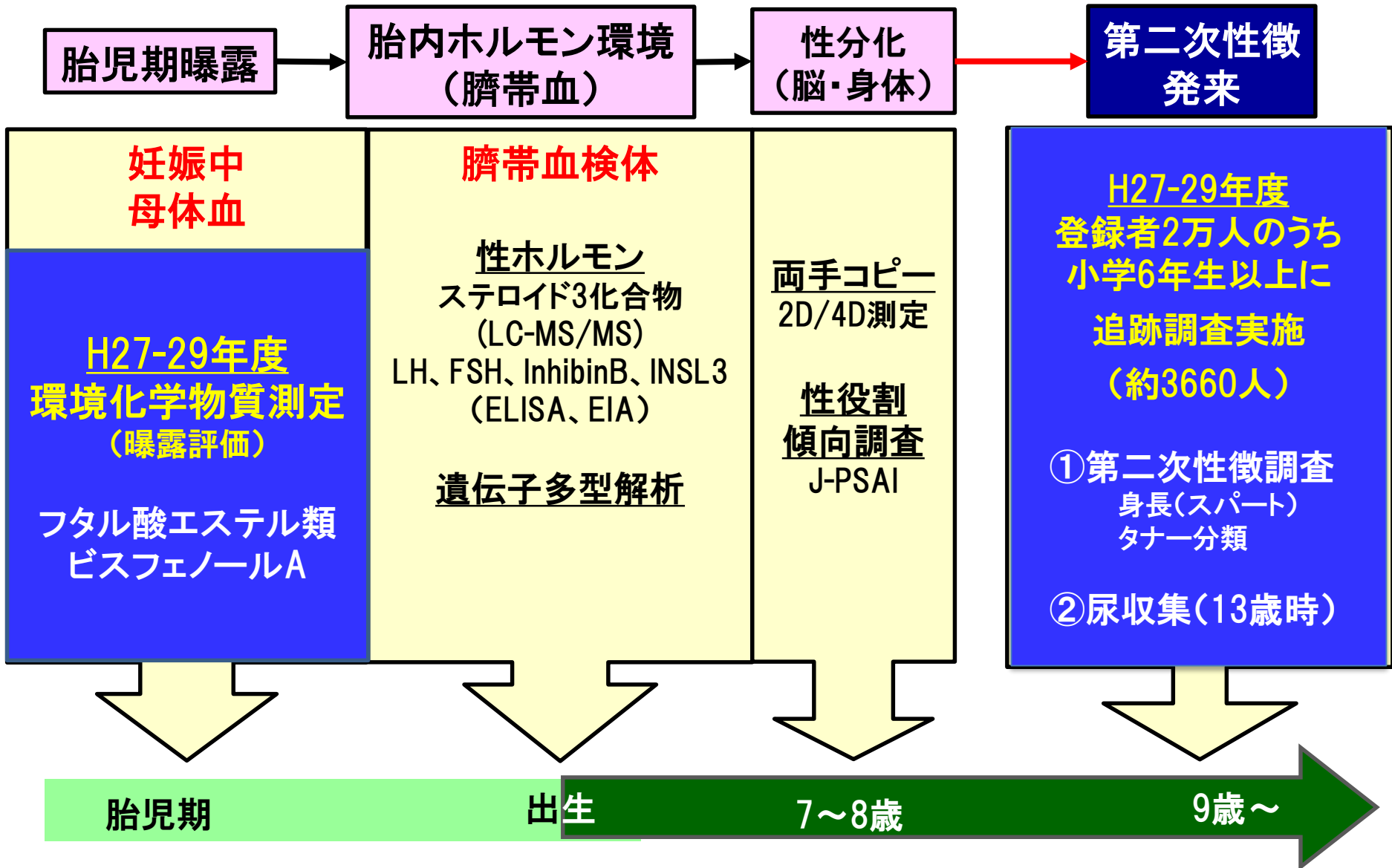


脳の性分化への影響

サンプルサイズを拡大し検証

現在232検体のフタル酸エステル類・
ビスフェノール類を追加で測定中

北海道スタディでの研究内容



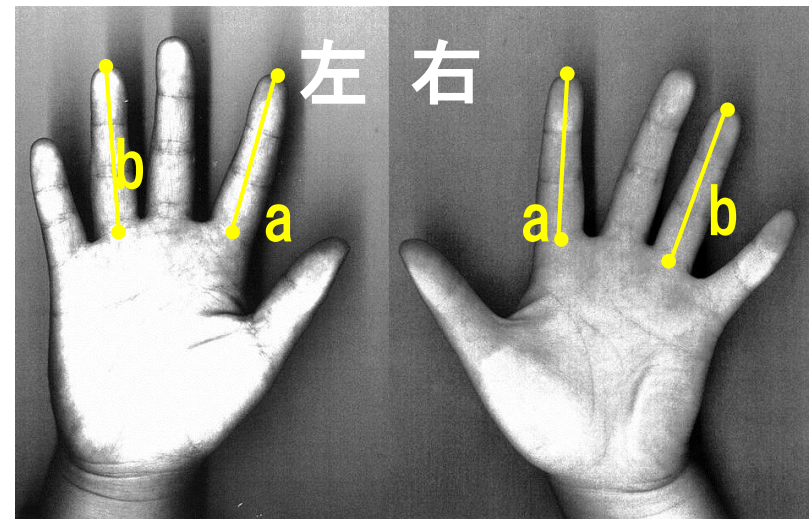
遺伝子多型: ESR1

	<i>PvuII</i> (rs2234693)	<i>XbaI</i> (rs9340799)	rs2077647
日本人における 比率(%)	TT 34.9 TC 52.3 CC 12.8	AA 71.1 AG 24.4 GG 4.44	AA 41.9 AG 46.5 GG 11.7
ER活性	Tアレルで↑	Aアレルで↑	不明
関連疾患	初経・閉経 思春期早発症 尿道下裂 前立腺癌・乳癌	初経・閉経 思春期早発症 尿道下裂 前立腺癌・乳癌	初経 AGD 前立腺癌・乳癌

2D/4D測定かつ
臍帯血による遺伝子多型が
評価された
(北海道スタディ)



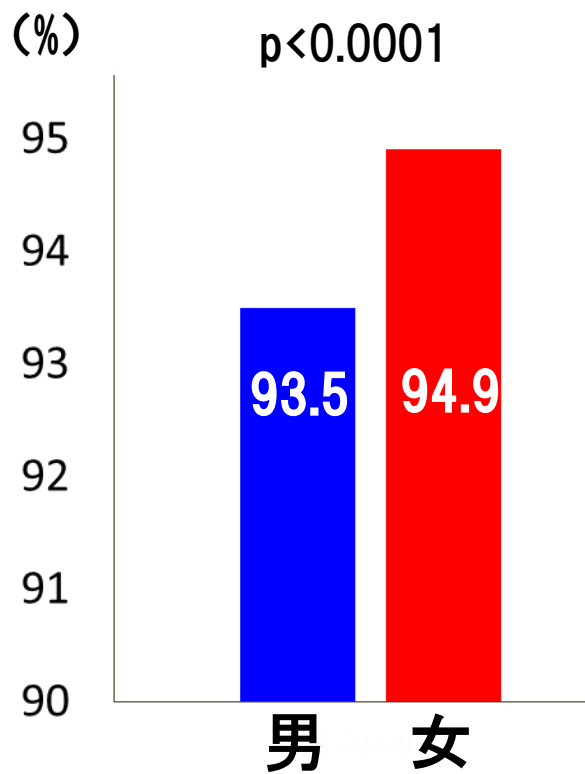
1800人



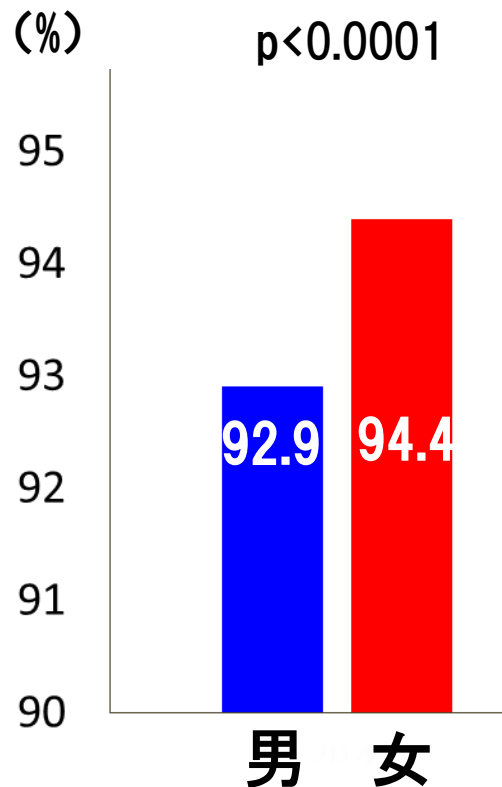
2D/4D : $a / b \times 100 (\%)$

性別による2D/4Dの差

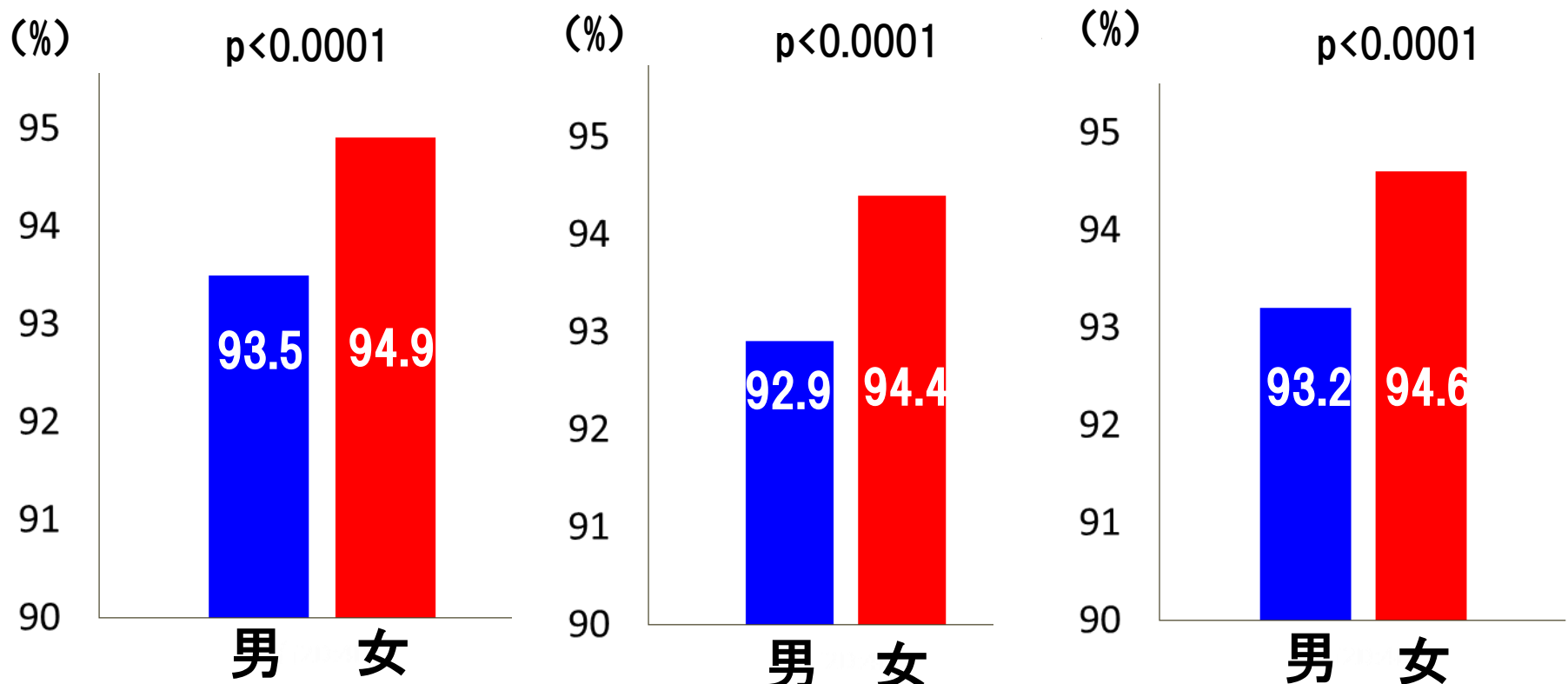
《右手》



《左手》

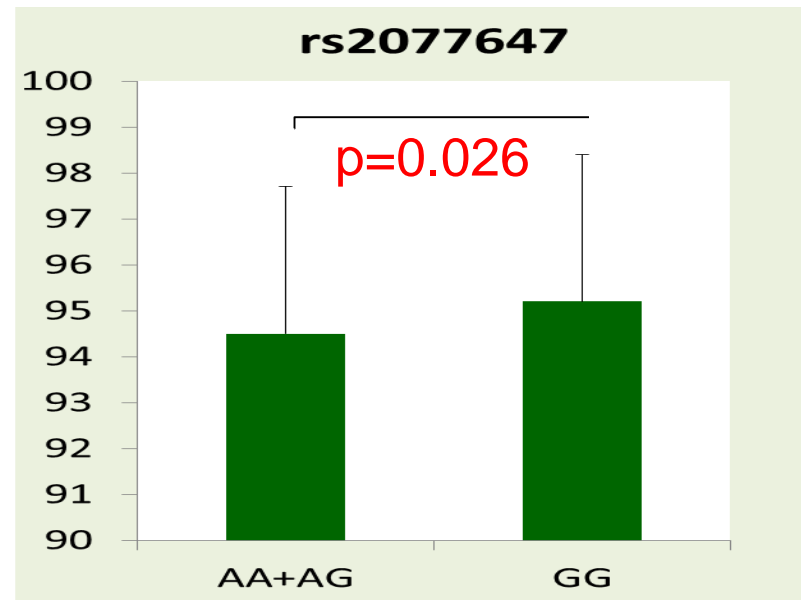
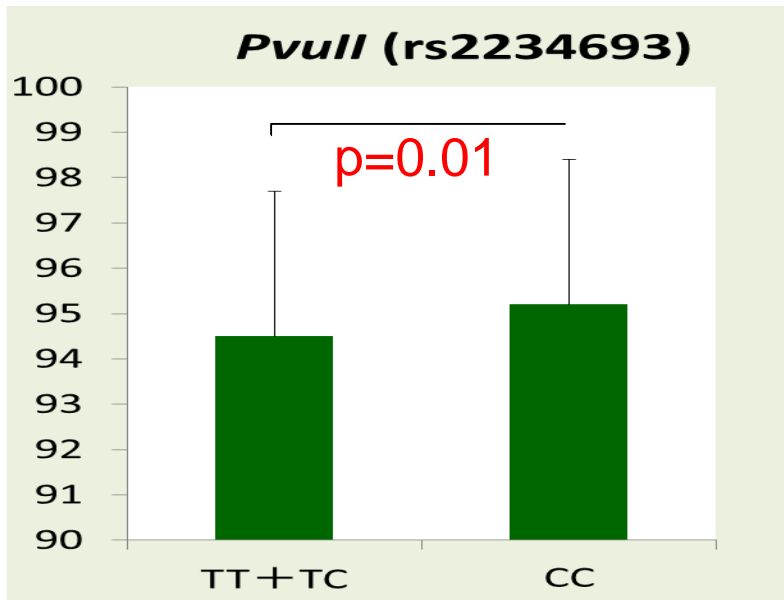


《両手平均》



ESR1 遺伝子多型と2D/4D

《 女児両手平均2D/4D 》



胎児期の性ホルモン環境



2D/4D

遺伝子多型

≒ホルモン感受性？

環境化学物質曝露に対する影響にも差異？

環境研究総合推進費【5-1554】胎児期の内分泌かく乱物質への曝露が性分化・性腺機能および第二性徴発来に及ぼす影響：環境遺伝相互作用の解明

サブテーマ 2

環境化学物質が性分化・性腺機能 および第二性徴発来に及ぼす影響

北海道大学 環境健康科学研究教育センター

岸玲子(サブテーマリーダー)、

荒木敦子、宮下ちひろ、伊藤佐智子

第二次性徴調査の指標と開始月齢

胎児期の母体血中環境化学物質濃度と第二次性徴開始時期を検討

◆ 1475人(調査時月齢:145か月(11.9歳)(中央値))

男 (782人)	第二次性徴あり (①~③のいずれかあり)	①身長スパート	②声変わり	③陰毛
		336人 (42.6%)	269人 (34.4%)	129人 (16.5%)
女 (693人)	第二次性徴あり (①~③のいずれかあり)	①初潮	②胸のふくらみ	③陰毛
		452人 (57.4%)	259人 (37.4%)	394人 (56.9%)

胎児期の母体血中化学物質濃度					
	MnBP (ng/ml)	MiBP (ng/ml)	MEHP (ng/ml)	MECPP (ng/ml)	BPA (ng/ml)
中央値	47.0	3.40	1.10	0.24	0.0850
検出率 (%)	100.0	99.8	91.4	85.6	92.4

MDL: Method Detection Limit

胎児期の母体血中環境化学物質濃度の 第二次性徴開始月齢への影響(女兒)

	第二次性徴あり (n = 149)	初潮あり (n = 85)	胸のふくらみあり (n = 123)	陰毛あり (n = 88)
	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)
MnBP	-2.51 (-4.57, -0.44)*	-1.36 (-3.19, 0.47)	-2.73 (-5.24, -0.21)*	-1.36 (-3.43, 0.72)
MiBP	-2.14 (-4.05, -0.23)*	-1.24 (-2.90, 0.43)	-2.65 (-5.04, -0.25)*	-0.18 (-2.04, 1.69)
MEHP	-0.49 (-1.14, 0.16)	-0.19 (-0.78, 0.40)	-0.78 (-1.53, -0.04)*	0.10 (-0.52, 0.72)
MECPP	-1.01 (-2.31, 0.28)	-0.34 (-1.44, 0.76)	-1.48 (-2.99, 0.04)	0.21 (-1.08, 1.50)
BPA	-0.27 (-1.27, 0.72)	-0.09 (-0.93, 0.74)	-0.10 (-1.24, 1.03)	-0.06 (-0.93, 0.82)

重回帰分析: 母親の年齢、小1BMI、小1身体測定日の月齢で調整。化学物質は対数変換(log2)

- ◆ 母体血中フタル酸エステル類濃度が2倍になると、女兒の第二次性徴開始が0.78か月～2.73か月早まる
- ◆ 男児ではいずれも有意差なし

本日の発表のまとめ

エコチル調査追加調査

身体の性分化

妊娠初期のフタル酸エステル類
濃度上昇が女児の新生児期の
AGD/身長を下げる

脳の性分化

妊娠初期のフタル酸エステル
類・ビスフェノール類が
3歳時のJ-PSAIに影響

北海道スタディ

遺伝子多型

ESR1の遺伝子多型が
2D/4Dに影響

第二性徴発来

妊娠初期の
フタル酸エステル類濃度の上昇
が女児の第二性徴を早める

行政のニーズ

環境省 エコチル調査

中心仮説: 胎児から小児期にかけての化学物質曝露が、子どもの健康に大きな影響を与えているのではないか?

<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>

本研究の成果

胎児期の環境化学物質曝露が

- ・ 幼少期の身体的性分化、脳の性分化、二次性徴発来に影響を及ぼしている可能性
- ・ 性分化に遺伝子多型の影響がみられる可能性



- ・ 日本の妊婦や児のデータに基づく科学的な成果として活用
- ・ 環境化学物質による性分化や第二性徴の発来の異常などの次世代への影響を研究、評価
- ・ 環境化学物質曝露への脆弱なハイリスク者にも対応できるデータの提供

国民との科学・技術対話

2016.3.14

2017.2.23

2018.2.15

市民講演会  入場無料
定員40名
申込不要

『環境が与える子どもへの影響』

～北海道スタディとエコチル調査からわかったこと～

日時 2016年3月14日(月) 17:40-18:40
場所 札幌エルプラザ内 2F 札幌市環境プラザ 環境研修室1
JR札幌駅北口より徒歩3分(札幌駅北口地下歩道12番出口)

プログラム

- 環境化学物質と性腺機能
(北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野 守屋仁彦)
- 環境化学物質と子どもの発達
(北海道大学環境健康科学研究教育センター 湊屋街子)
- マタニティヨガの周産期予後改善効果
(旭川医科大学健康医学講座 川西康之)

アクセス



お問い合わせ

北海道大学
環境健康科学研究教育センター
広報担当
Tel: 011-706-4749
E-mail: info@cehs.hokudai.ac.jp

主催:北海道大学環境健康科学研究教育センター
共催:北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野



当センターの研究は、厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)、委託研究環境省エコチル調査、環境研究総合推進費(5-1454、5-1554)、文部科学省 科学研究費助成事業を受けて実施されています。

市民講演会  入場無料
定員40名
申込不要

『環境が与える子どもへの影響』

～北海道スタディとエコチル調査からわかったこと～

2017.2.23 木 10:30~12:00 (受付10:15開始)
かでの2.7 札幌市中央区北2条西7丁目 道民活動センタービル 510会議室(5階)

プログラム

- 発表1 『男の子らしさ?女の子らしさ?を科学する
—胎児性腺に対する環境ホルモンの影響—』
所属:北海道大学大学院医学研究科 腎泌尿器外科学分野
演者:守屋 仁彦 (もりや きみひこ)
- 発表2 『住環境と子どもの喘息やアレルギーについて』
所属:北海道大学 環境健康科学研究教育センター
演者:荒木 敦子 (あらか あつこ)
- 発表3 『幼児期初期の自閉症スペクトラム傾向と
母児の特徴』
所属:北海道大学 環境健康科学研究教育センター
演者:山崎 圭子 (やまざき けいこ)

アクセス



- 札幌市営南条線
さっぽろ10番出口 徒歩9分
- 札幌市営東豊線
大宮2番出口 徒歩11分
- 札幌市営東豊線
西11丁目4番出口 徒歩11分
- JR函館本線 札幌 南口 徒歩13分
- ※お家でお越しの方は地下駐車場(有料)をご利用下さい。

お問い合わせ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 広報担当
TEL:011-706-4749 FAX:011-706-4725 E-mail:info@cehs.hokudai.ac.jp

主催:北海道大学環境健康科学研究教育センター
共催:北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野
後援:札幌市(申請中)

本研究会は、厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)、委託研究環境省エコチル調査、環境研究総合推進費(5-1454、5-1554)、文部科学省 科学研究費助成事業を受けて実施されています。



市民講演会  入場無料
定員60名
申込不要

『北海道の子どもを取り巻く環境と健康』

～2万人の調査から～

2018.2.15 木 10:00~11:30 (受付9:45開始)
札幌エルプラザ 4階 大研修室 札幌市北区北8条西3丁目

プログラム

- 講演1 『エコチル調査からの報告』
北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師 湊屋 街子
- 講演2 『胎児期における性ホルモンの役割と環境ホルモン
～なぜ女の子はままごをするのか～』
北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教室 准教授 守屋 仁彦
- 講演3 『2万人の出生コホート調査からわかったこと』
北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師 伊藤 佐智子
- 講演4 『妊婦の受動喫煙と子どもの健康影響について』
北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師 小林 澄貴

アクセス



- モスバーガー
- 札幌エルプラザ
- 札幌駅北口
- 札幌市営東豊線
さっぽろ駅より徒歩9分
- 地下鉄東豊線
さっぽろ駅より徒歩7分
- 地下鉄東豊線
さっぽろ駅より徒歩10分
- 札幌駅北口地下歩道12番出口から建物の中まで直通

お問い合わせ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 広報担当
TEL:011-706-4747 FAX:011-706-4725 E-mail:info@cehs.hokudai.ac.jp

主催:北海道大学環境健康科学研究教育センター
共催:北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教室
後援:札幌市(申請中)

本研究会は、厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)、委託研究環境省エコチル調査、環境研究総合推進費(5-1454、5-1554)、文部科学省 科学研究費助成事業を受けて実施されています。

