

【5-1553】妊婦の喫煙並びに家庭内喫煙が胎盤の糖・アミノ酸・脂肪酸輸送に与える影響の研究
(H27～H28 累計予算額 6,261 千円)

研究代表者 柴田 英治（産業医科大学）

1. 研究実施体制

- (1) 妊婦の喫煙並びに家庭内喫煙が胎盤の糖・アミノ酸・脂肪酸輸送に与える影響の研究（産業医科大学）

2. 研究開発目的

エコチル調査「本調査」の質問票から得られた妊婦の喫煙並びに家庭内喫煙と、当該妊婦から得られた胎盤の病理組織学的特徴との間の相関性を分析し、妊婦の喫煙並びに家庭内喫煙が胎盤組織形態を変化させるか否か明らかにし、さらに、胎盤の栄養素輸送担体（糖・アミノ酸・遊離脂肪酸）発現との相関性を分析し、妊婦の喫煙並びに家庭内喫煙が胎盤栄養素輸送担体の発現を変化させるか否か明らかにすることを研究目的とした。その結果、一般社会において喫煙の有害性の再認識を促し、女性の喫煙率の上昇に歯止めをかけ、安全な妊娠・出産ができる環境づくりに貢献することを本研究の最終目標とした。

3. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

我々はこれまで胎盤栄養素輸送機能に関する実験を重ね、子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病における胎盤栄養素輸送修飾機構について研究報告を行ってきた。これまでの研究経験から、糖・アミノ酸輸送活性の修飾因子とその機序について多くの知見を得た。この経験を生かし、最近の我々は、重金属（メチル水銀、ヒ素、カドミウム、鉛）、アルデヒド類、プラスチック樹脂がヒト胎盤のアミノ酸輸送活性を有意に減少させることや、Polychlorinated Biphenyls が胎盤の合胞体栄養膜細胞数を減少させ、栄養素輸送機能を修飾することを実証した。このように、母体から摂取された化学物質は直接胎児に到達しなくても、胎盤機能を修飾し間接的に胎児発育や発達を修飾し得ることを示した。また、子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症候群の胎盤のアミノ酸輸送の研究より、胎盤は低栄養環境において胎児にアミノ酸輸送を増加させる適応反応が存在する可能性についても研究報告を行った。

今回、エコチル調査の追加調査「環境化学物質が胎盤栄養素輸送機能に与える影響に関する研究」に 900 名以上の同意を得ることに成功しており、エコチル調査参加者の約 700 例の胎盤を保有している。また、本研究申請者は、エコチル調査の全国データを利用した成果発表「論文テーマ：妊婦の喫煙並びに家庭内喫煙が妊娠に及ぼす影響について、アウトカム：胎盤の異常」の執筆責任者である。この全国データを利用した研究と本研究を並行して行うことにより、妊娠女性の直接喫煙、間接喫煙、また受動喫煙が胎盤に及ぼす影響について効率良くかつ高いエビデンスレベルで解明できる。本研究は、エコチル調査のテーマである「子どもの健康に影響を与える環境因子の解明」或いは「化学物質等に対する感受性の違いを考慮したリスク管理」により効果的に貢献できるものと考えられる。具体的な研究成果は、①妊娠期間中の喫煙を継続すると、出生児の身体計測値の変化（胎児発育制限）が生じるが、この変化は、1sttrimester 或いは 2ndtrimester に禁煙した場合認められないことがわかった。②身体計測値の異常を有する出生児の胎盤には Glycocalyx 発現や L 型アミノ酸輸送タンパク発現が低下傾向であることがわかった。母体の喫煙が胎盤機能を修飾し、間接的に胎児発育へ影響している可能性が示唆された。これらの影響は、パートナーが喫煙している間接喫煙ではみられなかったため、パートナーの喫煙は、胎盤の組織学的構造変化や栄養素輸送障害を介する胎児発育への影響は少ないのではないかと考えられた。しかしながら、パートナーがどのような状況で喫煙しているかは

質問票からわからない。家庭内での分煙、または家庭内では喫煙していない可能性もある。したがって、今回の結果が、妊婦の間接喫煙を正しく反映しているか否か疑問が残る。本研究の重要なリミテーションと考えられた。

(2) 環境政策への貢献（研究代表者による記述）

近年、世界的に女性の社会進出が進み、生活環境やライフスタイルの変化により、多くの女性が有害物質に曝露される機会が増加している。本邦においても 20～30 歳代といった生殖年齢にあたる女性の喫煙率の上昇が認められ、妊婦を含め女性が曝露される最も重要な有害物質の一つは喫煙によるものである。このため、喫煙が女性生殖機能に与える影響については、重要な研究テーマである。子宮内胎児発育不全は周産期死亡率を 8 倍に上昇させ、精神神経発達障害、小児の肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、また成人後の心血管疾患や糖尿病発症のリスク因子となる。胎児の正常な発育や発達には胎盤からの適切な栄養素輸送が必要不可欠である。

本研究の成果により胎盤栄養素輸送機能障害を引き起こす可能性のある妊婦を取り巻く喫煙環境を把握し、生殖期或いは妊娠女性への直接喫煙や間接喫煙を軽減し、子宮内胎児発育不全を減少させることが期待される。その結果、周産期死亡率の減少による周産期医療への貢献、また小児と成人の生活習慣病減少による医療経済への多大な貢献も期待される。さらに、エコチル調査では、児の身体発達、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫アレルギー系の異常、代謝・内分泌系の異常の有無を出生時から 12 歳まで追跡調査する。糖・アミノ酸・脂肪酸は、胎児発育ばかりでなく、胎児の発達にも関与している。本研究により、胎児の栄養素獲得障害（胎盤における糖・アミノ酸・脂肪酸輸送障害）と胎児・小児期に起こる疾患との因果関係についても明らかになる可能性がある。本研究の成果は、これらの疾患の予防や治療に貢献することも期待される。我が国をより安心した子づくりができる国にすることに貢献できる。

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

妊娠期間中の喫煙を継続すると、出生児の身体計測値の変化（胎児発育制限）が生じるが、この変化は、1st trimester、或いは 2nd trimester に禁煙した場合認められないことがわかった。また、1 日 10 本以上喫煙する妊婦の胎盤には Glycocalyx 発現や L 型アミノ酸輸送タンパク発現の低下が認められることがわかった。これらの影響は、パートナーが喫煙している間接喫煙ではみられなかったため、パートナーの喫煙は、胎盤の組織学的構造変化や栄養素輸送障害を介する胎児発育への影響は少ないのではないかと考えられた。このことから、①妊婦は喫煙しないこと、②妊娠中喫煙していても途中でやめること、③どうしても禁煙できない妊婦は喫煙するたばこの本数を 1 日 10 本以下に抑えることが必要であることを強く社会に発信し、子宮内胎児不全の発症予防に生かすことが必要である。

4. 委員の指摘及び提言概要

エコチル調査をベースとして、妊婦の直接・間接喫煙のそれぞれが胎児に及ぼす影響について有用な知見を提供したと評価される。今後、研究成果に対する国際的な反響、評価を知るためにも、誌上発表が望まれる。一方、例えば間接喫煙の影響が比較的小さいとの研究結果については、主流煙と副流煙に含まれる成分の相違等も考慮したうえで結論することが必要であると考えられる。また妊娠期間区分別の喫煙影響の軽重、妊娠中の喫煙本数の閾値など、結論に至ったデータを呈示していただくことが望ましい。

5. 評点

総合評点：A