

【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次性徴発来に及ぼす影響：環境遺伝交互作用の解明

(H27-29 109,311 千円)

研究代表者 篠原 信雄 (北海道大学)

1. 研究実施体制

- (1) 性分化・性腺機能に及ぼす影響の解明 (北海道大学大学院医学研究院)
- (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)

2. 研究開発目的

本研究では、2001年に開始した出生コホート「北海道スタディ」および2012年に開始した環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」を母体としたエコチル追加調査のコホートを用いて、胎児期の短半減期環境化学物質 (ビスフェノール類、フタル酸エステル類) への曝露実態を明らかにし、胎児期曝露が、身体的性分化、脳の性分化、児の性腺機能、特に出生時の性ホルモン濃度と第二次性徴発来時期に与える影響を明らかにすることを目的とする。

サブテーマ1では、エコチル追加調査のコホートを用いて胎児期の環境化学物質曝露 (フタル酸エステル類・ビスフェノール類) の身体的性分化 (陰茎長・肛門性器間距離 (AGD)・第2指第4指比 (2D/4D)) と脳の性分化 (性役割傾向調査: JPSAI) への影響について検討を行うとともに、北海道スタディのコホートを用いて臍帯血の遺伝子多型を検討し、性分化への影響を評価する。サブテーマ2では、札幌コホートで測定済みのフタル酸エステル MEHP と BPA および第二次性徴との関連について明らかにする。一方、札幌コホートでは参加人数が限られており、また MEHP の曝露評価は妊娠後期、また BPA は臍帯血中濃度である。そこで、性分化に重要な時期と考えられる妊娠初期の曝露について、北海道大規模コホートで母体血中の BPA およびフタル酸エステル類濃度を測定し、臍帯血中の、児の性腺機能に関連すると考えられる性ステロイドホルモン (テストステロン (T)、エストラジオール (E2)、プロゲステロン (P4)、卵胞刺激ホルモン (FSH: Follicle Stimulating Hormone) 黄体形成ホルモン (LH: Luteinizing Hormone)、Inhibin B との関連を分析する。さらに、9-13歳を迎える参加児へ調査票を送付し、Tanner 分類による男女それぞれ3つの指標を用いて第二次性徴調査を実施する。曝露による第二次性徴発来時期への影響について解明する。

3. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

胎児期の環境要因が生後の身体的性分化・脳の性分化について経時的に詳細に分析し

た研究は国際的にも非常に少ない。本研究では、現時点では最も精度の高いと考えられる LC-MSMS を用いた分析による曝露評価により妊娠中の BPA やフタル酸エステル類など環境化学物質曝露の測定を行うことで、国内の妊婦のビスフェノール類、フタル酸エステル類への曝露実態に関する貴重なデータを提供した。特にフタル酸エステル類は、10 種類の代謝物の測定を実施し、曝露実態を明らかにした。フタル酸エステル類は、DEHP が油性食品に接触する器具および包装容器に、また 6 種類の化合物 (DEHP, DBP, BBzP, DINP, DIDP, DNOP) が乳幼児の玩具への使用が規制されている。このような規制はあるが、我が国の妊婦が DnBP、DiBP および DEHP に曝露されていることが明らかになった。本研究は日本の妊婦や児のデータに基づく科学的な成果を提供できたものとする。

さらに、妊娠初期のビスフェノール類、フタル酸エステル類曝露が、子どもの身体的および脳の性分化に影響を与えている可能性を示したこと、遺伝子多型も性分化へ影響を与える要素であり、化学物質曝露の影響を修飾する可能性があることを示した。また、胎児器官形成期 (12 週) までの BPA、フタル酸エステル類曝露が、子どもの性腺機能や第二性徴に影響を与えている可能性を示唆した。今後、さらなる規制が必要か、今後も引き続き検討が必要である。

(2) 環境政策への貢献

<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>

WHO から出された「State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012」では、組織や臓器の発達を阻害する環境化学物質である内分泌かく乱化学物質 (EDCs) についてグローバルな対策が必要とされている。さらに、2012 年の第 3 回国際化学物質管理会議では EDCs を国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチの新規政策課題に挙げており、特にヒトの疫学データが少ない性分化や性成熟、次世代影響を研究、評価することは緊急の課題であり、今回の検討で明らかになった胎児期の環境化学物質曝露による身体的性分化への影響・脳の性分化への影響・性腺機能への影響・第二性徴への影響はその対策に直結する。

4. 委員の指摘及び提言概要

膨大な試料の分析や調査解析が行われ、貴重な成果を挙げられている。例えば、妊婦が DnBP、DiBP および DEHP に曝露されていることを示す貴重なデータが本研究成果として提供されている。しかし、胎児期のフタル酸エステル類曝露が、子どもの性腺機能や第二性徴に影響を与えるという仮説が支持されたと主張するには、統計結果が弱いように見える。今後、エコチルの他のグループの研究などと併せて考える必要がある。

5. 評点

総合評点：A