

【5-1654】乳幼児のアレルギー症に対するパラベン・トリクロサン等の抗菌性物質の曝露・影響評価（2016～2018 125,835 千円）

研究代表者 中村 裕之（金沢大学）

1. 研究実施体制

- (1) アレルギー疾患に関するパラベン・トリクロサン等の抗菌性化学物質の住民疫学（国立大学法人 金沢大学）
- (2) アレルギー疾患に関するパラベン・トリクロサン等の抗菌性化学物質の臨床疫学（国立成育医療研究センター）
- (3) 尿中パラベン、トリクロサン濃度測定とその妥当性の検証に関する研究（株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター）
- (4) 動物実験によるパラベン・トリクロサン等の抗菌性物質のアレルギー発症における病理免疫学的機序解明（学校法人松商学園 松本大学）

2. 研究開発目的

乳幼児・小児を対象にした複数の疫学研究により、日用品に頻用される防腐剤としてのパラベン類や抗菌剤としてのトリクロサンの使用はアレルギー性疾患の増加と関係することが指摘されているが、明確な因果関係はまだ不明である。トリクロサンについては、平成28年9月2日に米国食品医薬品局（FDA）が、トリクロサン等19成分を含有する抗菌石けんの販売停止措置を受け、本邦においても厚生労働省が同様の措置を実施したため、トリクロサンに関しては一応の解決をみた。そのため本研究の目的は、住民疫学および病院疫学を通して、パラベン類を中心として使用実態を調査し、さらにパラベンの曝露を、これまで以上に妥当性、信頼性の高い尿中化学物質濃度の測定などによって評価する。一方、健康影響としてのアレルギー疾患の有症、発症、増悪を評価するによってアレルギー症のリスクを疫学的に評価することである。また動物実験を通してその影響における病理・免疫学的機序を解明することも実施する。以上のリスク評価を通してパラベン類の曝露指標あるいは影響指標を同定し、新しい予防法を開発することが本研究の目的である。

3. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

- 1) これまでパラベンに対する曝露指標に対する十分な検証が行われてこなかったが、尿を用いたMS/MSシステムとHPLCシステムによって、パラベン及びパラベン類の高感度測定のための測定条件を確立し、パラベン類としての曝露指標を開発した。
- 2) これまで尿中パラベン類の日内変動にはほとんど言及されてこなかったが、本研究により、尿中パラベンでは被験者内の有意な日内変動が認められ、特、昼食前には最大

値を記録し、有意な上昇であることを認め、今後、尿中パラベン類の評価には日内変動を考慮する必要があることがわかった。

3) 乳幼児におけるパラベン類とアレルギー症との関係では、保湿剤などの外用剤に含まれる抗菌剤・防腐剤成分であるパラベン類の使用とアレルギー疾患、特にアトピー性皮膚炎との有意な関係が横断的な研究だけでなく、縦断的な研究でも世界で初めて確認され、パラベン類曝露とアレルギー症との因果関係を示唆するものであった。

4) 成人におけるパラベン類とアレルギー症との関係を示した疫学研究は、国内外では初めてであり、化粧品やローションなどの日用品に含まれるパラベン類の曝露が、鼻アレルギー症を発症することが示唆された。

5) 生後6か月時までに喘鳴の既往がある乳児は既往のない乳児と比較して、妊娠中の母親の尿中パラベン濃度が有意に高かったという本結果は、妊娠を通して評価した世界で初めての縦断的な結果であり、パラベン類曝露とアレルギー症との因果関係を示したものであった。

6) トリクロサン摂取マウスの腸内細菌は clostridia の割合がトリクロサンの濃度依存的に増えており、トリクロサン投与により腸内細菌バランスが崩れ腸内の制御性T細胞数増加が抑制された可能性を動物実験で初めて証明した。パラベン類においてもほぼ同様の結果を得ており、腸内細菌叢を通じてのパラベン類とトリクロサンによるアレルギー発症のメカニズムの解明は国内外で初めてである。

7) 以上より、アレルギー発症に対するハイリスク指標としては、パラベン使用歴、特に石鹼、シャンプー、化粧品、保湿剤（外用剤）の使用と尿中パラベン濃度を併せて評価することが提言される。

8) 以上より、石鹼、シャンプー、化粧品、保湿剤（外用剤）などのパラベンを含有する日用品に含まれるパラベン類の曝露とアレルギー症との因果関係はほぼ確立された。

(2) 環境政策への貢献

1) 成人における住民疫学研究において、パラベンの使用とアレルギー症との関係を示唆する所見が得られた。石鹼、シャンプー、化粧品、保湿剤（外用剤）などのパラベンを含有する日用品を使用するに際してはその頻度を低減することによるアレルギー症発症を抑制する必要があると考えられた。

2) 乳幼児における疫学研究では、パラベンの使用とアトピー性皮膚炎あるいは喘鳴との関係が横断的な研究だけでなく、縦断的な研究によっても証明され、パラベン類とアレルギー症との因果関係はほぼ確定されたため、パラベン類の使用を最小限に留めるための環境政策を実施する必要があると考えられた。

3) 2016年9月以降、トリクロサン含有商品の販売が差し控えられたにも関わらず、トリクロサン含有の薬用石鹼などが使用されていた。動物実験や諸疫学研究によりトリ

クロサンは明らかにアレルギーを引き起こすことが明確であることから、トリクロサンの使用を差し控えることが必要である。

＜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＞

疫学研究によって、パラベン類とアレルギー症との因果関係はほぼ確定されたため、パラベン類の使用を最小限に留めるための環境政策を実施する必要があることを、今後、NGO/NPO・企業環境政策としての提言や、化学物質評価専門委員会に対する提言とした。

4. 委員の指摘及び提言概要

例数はまだ十分ではないが、日用品に多用されているパラベン類の使用とアレルギー疾患の関連を示した研究で意義は大きい。エコチル調査にも関連付けて、例数を増やし、前向きコホート研究を進めて欲しい。また、パラベン類の使用を控える介入試験も試みて欲しい。今後、行政施策に活用されるようデータの集積並びに代替物質についても注視し、検討が望まれる。

例数が少なく、因果関係の確立が不十分。特に発症と治癒の過程について丁寧な解析が必要である。また、免疫学的機序を明らかにする必要がある。高齢者や小児でメカニズムが異なるのかなど、明らかにしてほしい。その意味で学際的な他分野の支援を仰ぐべきであったと思われる。

5. 評点

総合評点：A