

【5-1753】 環境化学物質の複合曝露による喘息・アレルギー、免疫系へ及ぼす影響の解明 (H29～H31)

研究代表者 荒木 敦子 (北海道大学)

1. 研究開発目的

本研究では、日用品や生活環境において多く使用される環境化学物質であるフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、ビスフェノール類、および有機フッ素化合物類を対象に、まずは、これまでほとんど報告がない学童の曝露実態を明らかにすることを目的とする。さらに、個々の化合物および複合曝露による学童の喘息、アレルギーや感染症など免疫系に及ぼす影響を解明することを目的とする。具体的には、①学童の尿中のフタル酸エステル類 6 代謝物およびリン酸トリエステル類 13 代謝物の測定済みデータを用いて、学童の曝露実態およびフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類とその複合曝露による子どもの喘息・アレルギーとの関連を明らかにする。②既存の出生コホート「北海道スタディ」北海道コホートで、International Studies on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 調査票を用いて 7 歳児の喘息・アレルギーに関する調査と尿の収集を実施する。また、早期の喘鳴や喘息を検討するため、尿中の酸化およびニトロソ化のバイオマーカーであり炎症を誘発するマーカー (炎症マーカー) として 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)、4-hydroxynonenal (HNE)、Hexanoyl-lysine (HEL) を測定する。アントワープ大学と共同で尿中リン酸トリエステル類 14 代謝物濃度を測定し、ISAAC による喘息・アレルギーおよび炎症マーカーとの関連を明らかにする。尿中のフタル酸エステル類 10 代謝物について、新たに固相抽出を用いた前処理法を確立し、Lipid chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) を用いて 7 歳児の尿中濃度を測定する。③アレルギーに関する詳細調査として、札幌市および近郊に居住する 9-10 歳の学童を対象に医療機関にて対面調査を行い、ISAAC 調査票に加えて呼気中一酸化窒素濃度、総 IgE/特異的 IgE、ジフテリア抗体価の測定を目的とした採血を行う。収集した尿中のフタル酸エステル類、血液を用いた有機フッ素化合物類の曝露評価を行い、アレルギーやジフテリア抗体価との関連を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

- ① 学童期の環境化学物質曝露評価および曝露実態の把握：札幌市小学生および出生コホート「北海道スタディ」に参加する北海道 7 歳児の曝露実態として、アントワープ大学と共同でそれぞれ 128 人、および 400 人についてリン酸トリエステル類代謝物曝露実態を明らかにした。フタル酸エステル類およびビスフェノール類は現在分析法の確立を進めており、平成 31 年度内には結果が得られる予定である。
- ② 喘息、アレルギーへの複合曝露による影響：収集済みの札幌市小学生の尿中フタル酸エステル類代謝物およびリン酸トリエステル類代謝物のデータを用いて、フタル酸エステル類 3 化合物、リン酸トリエステル類 6 化合物への曝露による喘息・アレルギーへの個別の化学物質による単一曝露、Weighted Quantile Sum regression モデルを用いた混合曝露の影響、喘息・アレルギーとの関連が大きいと考えられる 2 化合物の複合曝露の影響を前倒しで検討した。また、別集団である北海道 7 歳児の喘息・アレルギー調査票および尿の収集を進め、過去の収集分と合わせて 6218 人の ISAAC 調査票、および 2541 人の尿検体を収集した。調査票に加えて尿中の炎症マーカー (8-OHdG、HEL、HNE) を測定し、調査票を用いた喘息・アレルギーと炎症マーカー、およびリン酸トリエステル類代謝物濃度と炎症マーカーとの関連を明らかにした。
- ③ アレルギーに関する対面詳細調査：9-10 歳になる児を対象に、医療機関にて対面による呼気中一酸化窒素濃度測定、採血・採尿を進めている。当初の予定では平成 29 年 7 月から調査を開始し、H29 年度中に 150 人の調査を実施する予定であったが、実際は当初の実施予定人数より 79 人少なかった。その理由として以下の 3 点が挙げられる。

- 1) 本研究では子どもの採血を実施することから、安全な採血量およびその実施方法について詳細に検討し、北海道大学環境健康科学研究教育センターの倫理委員会の承認を得るまでに時間を要した。そのため、実施開始時期がH29年9月末と、当初の予定より2か月遅れた。
- 2) 参加児は小学校3～5年生であるため平日の医療機関受診より、長期休暇中の受診希望が多かった。調査開始が9月末であったため、夏休みが含まれず、長期休みは冬休み、春休みのみであった。
- 3) 参加の意思があっても協力医療機関が遠方のため、協力できない参加者がみられた。冬期間はインフルエンザなどの感染症流行のため、小児科が混雑することから、協力医療機関から調査実施数の制限希望があったことに加え、雪道の移動が困難であり、春以降の調査希望が多かった。

これらの状況を踏まえ、調査開始時は4か所の協力医療機関であったが、参加者受診の利便性を考慮し、H30年4月以降8箇所に増やして対応している。さらに、H30年度は希望が多い夏休みに多くの調査が実施できることから、H30年度末には予定人数に達すると考えられる。

3. 環境政策への貢献(研究代表者による記述)

1. 学童におけるフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類尿中代謝物濃度によるバイオモニタリングを行い、異なる2つの集団における曝露実態を明らかにした。フタル酸エステル類のうち、DEHPへの曝露レベルが最も高かった。リン酸トリエステル類のうち、TPHPおよびTBOEPへの曝露レベルが高かったが、フタル酸エステル類と比較すると低い曝露レベルであった。
2. フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類の単一の化合物では喘息・アレルギーとの関連がみられなくても、類縁化合物への混合曝露、および混合曝露で見られたアレルギーへの寄与割合が大きい2つの化合物への濃度が高い複合場合では喘息・アレルギーへのリスクが上昇したことから、化学物質のリスク評価において複合曝露の影響を考慮する必要性が示された。特に、混合曝露の結果から、リン酸トリエステル類のうちTCIPP、TDCIPP、TBOEPによる影響が大きいことが示唆された。
3. リン酸トリエステル類については、アレルギーのみならず炎症マーカーであるHEL、HNE、8-OHdGレベルを上げる可能性が示唆された。特に、混合曝露の結果から、リン酸トリエステル類のうちTPHP、EHDPHP、TBOEP曝露による影響が示唆された。本研究で検討したリン酸トリエステル類のうち、TCIPP、TNBPは「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」で第2種監視化学物質、TCIPP、TNBPは「特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律」で第1種指定化学物質、TBOEP、TCIPP、TNBPは「大気汚染防止法」の有害大気汚染物質、また、TCIPP、TDCIPP、TBOEPは「特定有害廃棄物等物の輸出入等の規制に関する法律」において規制対象となっている物質である。リン酸トリエステル類のヒトの健康への影響は急性毒性以外ほとんど検討されておらず、本研究結果はアレルギーへの影響を検討した初めての科学的エビデンスとなる。

4. 委員の指摘及び提言概要

化学物質の複合曝露の影響という難しい課題について、着実に成果を上げて、エコチル調査にも有用な情報提供が期待できる。フタル酸エステル類やリン酸トリエステル類の曝露に関して、多くの重要な知見が蓄積されており、アレルギー疾患との解析も進んでいる。さらなる成果を期待したい。

研究1～3を同時に行う意味づけや、それぞれの結果の関係性についても、今後、検討してほしい。

5. 評点

総合評点：A