

令和元年9月8日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05245

研究課題名(和文) 小児のパーソナルケア製品等に含まれる化学物質暴露と肥満、腸内細菌叢に関する研究

研究課題名(英文) Exposure to chemicals in personal care products, obesity and gut microbiome profile

研究代表者

永田 知里(Nagata, Chisato)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30283295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：小学2年、5年生、中学2年生を対象にパーソナルケア製品使用と肥満やメタボリック因子との関連を評価した。各種パーソナルケア製品の使用状況は保護者への調査票にて把握した。学校にて身長・体重、腹囲、血圧測定、空腹時の血液採取を行った。フタル酸、パラベン等の代謝物測定のため早朝尿採取、腸内細菌叢解析のため便採取も行った。身長・体重測定を実施した1012名での解析では、洗顔料、浴用剤、シャンプー、リンス、ヘアスタイリング、制汗剤、入浴剤、リップクリーム、基礎化粧品等のパーソナルケア製品使用の有無はBMI、腹囲、血圧、血糖、血中脂質の幾つかの変数に関連するものの、一貫した関連性は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内分泌攪乱作用を疑われる化学物質が肥満をもたらすという仮説がある。小児において日常的に使われるパーソナルケア製品には、内分泌攪乱作用が示唆されている化学物質、即ちフタル酸、パラベン、トリクロサン、ビスフェノールAが含まれている。小児期の肥満が将来の生活習慣病に結びつくことを考えると、本研究は重要である。一方、肥満に腸内細菌叢が関与するという仮説もあり、パーソナルケア製品使用が肥満に関連するならば、腸内細菌叢を介しているのかもしれない、学術的な意義もある。

研究成果の概要(英文)：Associations between personal care product use and BMI and metabolic factors were examined among 2nd and 5th year elementary school and 2nd year junior high school students. Information on use of personal care products was obtained from a questionnaire administered to their parents. Students' height and weight, waist circumference, and blood pressure were measured at school. Fasting blood was obtained from each student. First void urine for measurements of phthalates and parabens and fecal samples for analyses of gut microbiome profile were also obtained. Height and weight were measured among 1,012 students. Use of personal care products including facial soap, body wash, shampoo, rinse, hair styling products, deodorant, bubble bath, lip cream, and base cosmetics were associated with some of BMI, waist circumference, blood pressure, blood glucose, total and HDL-cholesterol, and triglyceride after controlling for age and sex. However, overall, there was no consistent association..

研究分野：疫学

キーワード：パーソナルケア製品 内分泌攪乱物質 小児 肥満 腸内細菌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

内分泌系、生殖機能への影響を懸念されている化学物質としてフタル酸、ビスフェノール A、パラベンなどが挙げられるが、フタル酸（特にジエチルフタル酸）やトリクロサン、パラベンは、パーソナルケア製品と呼ばれるスキンケア、ヘアケア、口腔ケア製品、化粧品にも含まれる。これらの製品の使用量は増加しており、また小児において比較的暴露が高いため、その健康影響が懸念される。プラスチックや食品などに含まれるビスフェノール A は、1997 年頃は、特に小児への健康被害の懸念を生み日本でも社会的に問題になったが、その後、成人の内分泌への影響は否定されている。フタル酸、トリクロサン、パラベン、ビスフェノール A とともに内分泌系への影響は未だ不明な点も多く今後の研究が必要であるが、最近、幾つかの内分泌攪乱物質は肥満を引き起こすという仮説が注目されている。申請者が知る限り、尿中や血中のフタル酸代謝物と肥満の指標との関連性を評価した疫学研究は、小児において 8 研究で、2008 年に横断研究にて 6-19 歳の NHAES 参加者にフタル酸代謝物量と肥満に正の関連性が認められたことが最初である(Hatch)。ビスフェノール A と肥満の研究は小児において 13 研究であるが、どれも 2012 年以降の研究である。これらの化学物質暴露と小児肥満における研究は未だ数少なく結果も一致していないが、小児の肥満は成人期まで継承され生活習慣病発症に結びつくことから、今後活発な展開が見られると考えられる。日本における内分泌攪乱を有する化学物質と肥満に関する研究は申請者が知る限りない。以上に挙げた研究は全て尿中あるいは血中でこれらの化学物質の代謝物を測定しているが、特にフタル酸、トリクロサン、パラベンに関しては、その暴露の源としてパーソナルケア製品使用に着目する研究もある。但し、パーソナルケア製品と肥満との直接の関連を評価した研究は今のところなく、パーソナルケア製品使用が確かにこれらの尿中代謝物値に寄与していることを示している(Duty 2005、Philippat 2015)。

腸内細菌叢と疾患との関連に関する研究は潰瘍性大腸炎など消化管症状が主症状の疾患群についての研究が先行したが、最近ではアレルギー、肥満やそれに関する代謝異常、炎症性疾患(糖尿病、心血管障害など)についての研究がなされている。特に腸内細菌叢と肥満は、2006 年に Nature (Ley) で取り上げられ(成人 21 名対象)て以降、注目されている。腸内細菌叢は 1-3 歳後は成人に類似すると考えられていたため、3 歳以上の小児における腸内細菌叢の研究は少なかったが、最近の研究で学童と成人の腸内細菌叢は異なり、この時期においても腸内細菌叢は変化する過程にあることがわかった。乳児以外の健康小児を対象とした腸内細菌叢と肥満に関する研究は申請者が知る限り 10 研究で、肥満児では Bacteroides 門と Firmicutes 門の比が減少、Bifidobacterium が減少、diversity が低いなどの報告があるが結果は一致していない。腸内細菌叢に関する研究は、その分析法も開発が進む過程であり、日本も含む国際研究で人のエンテロタイプ(系統組成)が 3 つに分類されたなど、健康人における腸内細菌叢の状態もようやく解明が進み、腸内細菌叢と疾病に関する研究は緒に就いたばかりといえる。日本での健康小児における腸内細菌叢と肥満・メタボリック因子に関する研究はない。

### 2. 研究の目的

小児期に比較的暴露量が高いと考えられるパーソナルケア製品使用とそれに伴うフタル酸、パラベン、トリクロサン、ビスフェノール A への暴露と肥満やメタボリック因子との関連を横断研究のデザインで評価する。パーソナルケア製品については、多種の製品に渡りその使用量を推定する。フタル酸、パラベン、トリクロサン、ビスフェノール A への暴露は、パーソナルケア製品使用のみならず、尿中の代謝物の測定を加える。

一方、肥満に腸内細菌叢の関与が示唆されており、パーソナルケア製品および尿中測定物質と肥満・メタボリック因子の関連に腸内細菌叢が関与するか評価する。

一部の対象者には期間中に調査を 2 回行ない、1 回目をベースラインとして化学物質への暴露、パーソナルケア製品使用がその後の体重変化、腹囲変化、メタボリック因子の変化との関連があるか評価する。

### 3. 研究の方法

#### 1) 研究対象者の選定

代表研究者の所属する大学の附属小学校、中学校の小学 2 年生、5 年生、中学 2 年生を対象とした。

#### 2) 方法

保護者を対象に子供の生活習慣に関するアンケート調査を行った。パーソナルケア製品として洗顔料、浴用剤、ヘアケア用品(シャンプー、リンス、トリートメント、ヘアクリームなどのヘアスタイリング剤など)、制汗剤、入浴剤、歯磨き粉、日焼け止め、コンタクトレンズ洗浄液、リップクリーム、基礎化粧品を含み、その使用頻度と商品名を尋ねた。これらの製品選択は Wu 2010, James-Todd 2012, Bennett 2012 を参考にした。腸内細菌叢は、抗生物質や薬剤の影響を受け易いことがわかっており、普段の常用薬に加え、1 週間以内に服用あるいは塗布した薬剤については全て把握した。農薬、除草剤、染毛剤も内分泌攪乱物質と疑われているため、父母の職業暴露歴、母親の妊娠時の暴露歴については質問に加えた。また、母子手帳からの出生体重、授乳方法、既往歴、現在の健康状態、父母の喫煙歴、既往歴、母親の帝王切開の有無等の情報も得た。運動習慣は小学校 2 年生の保護者には、Burdettes らの質問票を参考に、平日と週末、それぞれにおいて家の庭や家

の周りの道で遊ぶ時間、公園や遊び場、遊園地、プールなどで遊ぶ時間についてたずねた。また、小学校5年生、中学2年生の保護者には、Boothらの質問票を参考にコーチが指導するクラブなど組織化された場での運動習慣とそれ以外の運動習慣に分け、具体的に参加しているスポーツ、運動、遊びについて記入してもらい、運動時間についても訪ねた。食習慣は、既に6歳児、11歳児において妥各種栄養素推定の妥当性を評価した食物摂取頻度調査票を用い各種栄養素、食品群の摂取量が評価出来るようにした。

小学校5年生、中学2年生には、本人にもアンケート調査を行い、生活習慣や腹痛などについて尋ねた。便の形状についてプリストルのスケールで回答してもらった。

尿中代謝物測定のための早朝尿、腸内細菌叢解析のための便は自宅で採取してもらい、尿は翌朝学校にて回収、便は長期保存可能な保存液を含む容器に移し、郵便あるいは学校で回収を行った。

学校にて身長、体重、血圧、腹囲測定および血液採取を実施した。血液採取は朝食を抜いて空腹時に行い、血糖、血中コレステロール、HDL、トリグリセライドの測定を行った。

#### 4. 研究成果

研究期間中、該当する学年の学童・生徒のべ1,564名のうち、1,332名の保護者の参加同意を得た。参加率は85.2%であった。2回目調査が行われた最終年を除くと1,183名の参加があり参加同意率は86.2%であった。このうち身長・体重測定が行われたのは1,012名であった。学年別では小学2年生291名(28.8%)、5年生301名(29.7%)、中学2年生420名(41.5%)で、平均年齢は11.4歳であった。全体の51.3%が男児であった。

調査の対象となったパ・ソナルケア製品の使用率は、洗顔料 51.9%、浴用剤 87.6%、シャンプー 92.6%、リンス 63.2%、トリートメント 14.1%、ヘアスタイリング剤 16.8%、制汗剤 9.7%、入浴剤 32.7%、ベビーパウダー 1.4%、リップクリーム 25.6%、化粧水 10.1%、乳液 3.9%、パック剤 0.9%、美白美容液 0.6% であった。

これらの使用の有無とBMI、腹囲、血圧、血糖、血中脂質との関連性について、まず年齢、性別で補正のみの統計解析を行った。

洗顔剤の使用者は非使用者に比べ、血糖の平均値が75.6 vs. 73.1 mg/dL と有意に高くコレステロール値は、169.6 vs. 165.6 mg/dL と有意に高かった。ボディソープあるいはボディシャンプーの使用者は非使用者に比べ、血糖値が75.3 vs. 67.2 mg/dL と有意に高く、トリグリセライドは52.0 vs. 68.0 mg/dL と有意に低かった。シャンプーの使用者は非使用者に比べ、血糖値が74.6 vs. 67.1 mg/dL と有意に高く、トリグリセライドは52.3 vs. 60.2 mg/dL と有意に低かった。リンスの使用者は非使用者に比べ、血糖値が75.1 vs. 72.6 mg/dL と有意に高く、HDL値は、62.9 vs. 60.4 mg/dL と有意に高かった。また、収縮期血圧 106.2 vs. 103.6 mmHg、拡張期血圧 65.5 vs. 62.3 mmHg と有意に高かった。スタイリング剤の使用者は非使用者に比べ、BMI値が17.3 vs. 17.8 と有意に低かった。制汗剤の使用者は非使用者に比べ、BMI値が18.3 vs. 16.6 と有意に高く、コレステロール値は、174.6 vs. 167.1 mg/dL と有意に高かった。入浴剤の使用者は非使用者に比べ、BMI値が17.7 vs. 17.5 と有意に高かった。ベビーパウダーの使用者は非使用者に比べ、BMI値が16.8 vs. 17.6 と有意に低かった。リップクリームの使用者は非使用者に比べ、BMI値が17.4 vs. 17.7 と有意に低く、収縮期血圧が103.3 vs. 105.3 mmHg と有意に低かった。乳液の使用者は非使用者に比べ、BMI値が17.4 vs. 17.7 と有意に低かった。美白美容液使用者は非使用者に比べ、コレステロール値は、140.1 vs. 169.1 mg/dL と有意に低かった。

腸内細菌叢の解析は、Actinobacteria 門 Bacteroidetes 門、Firmicutes 門を主に47の菌種についてDNA解析を行った。比較的菌数が多かったのは bifidobacterium group、Roseburia 種、Clostridium、R.bromii 等であった。年齢・性で補正後、BMI との有意な相関が認められたのは bifidobacterium group、Roseburia spp、A.muchiniphila、C.aerofaciens であり、これらはBMIが高いほど菌数が高かった。腹囲との有意な相関が認められたのは C.aerofaciens、A.tercoricanis で腹囲が大きいほど菌数が高かった。血糖値と有意な相関が認められたのは B.obesum、E.rectale、C.Difficile toxin A、C.pertrigen\_s\_enterotoxin、E.colli であった。コレステロール値は P.distasonis と HDL は A.tercoricanis、C.difficile toxin A、B.xylanis olvensis と、トリグリセライドは A.tercoricanis と有意な相関があった。収縮期血圧は R.torques、B.fragilis と拡張期血圧は Subdoligranulum spp. と有意な相関があった。これらの菌種が、パ・ソナルケア製品の使用とBMIおよびメタボリック因子との関連に介在する可能性を評価したところ、制汗剤使用とBMIの関連における R.bromii のみであった。これは寧ろBMIが高いと制汗剤を使用すると解釈されるかもしれない。但し、R.torques、C.aerofaciens、P.distasonis、B.xylanis olvens は複数のパ・ソナルケア製品の使用有無と関連があり、機序的には興味深い。

パ・ソナルケア製品の使用は肥満や血中メタボロミックバイオマーカー値と一貫した関連性は認められなかったが、今後、使用頻度や含有物質、尿中代謝物値を含め、他の交絡因子も考慮し評価を行う予定である。また、腸内細菌について、パ・ソナルケア製品使用および肥満やメタボリック因子の関わりで今後解析を進める必要がある。

Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, et al (2008) Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. Environ. Health 7:27.

Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, et al (2005) Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ. Health Perspect 113: 1530-5.

Philippat C, Bennett D, Calafat AM, et al. (2015) Exposure to select phthalates and phenols through use of personal care products among Californian adults and their children.. Environ Res 140:369-76

Tumbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 444:1027-31.

Wu XM, Bennett DH, Ritz B, et al (2010) Usage pattern of personal care products in California households. Food Chem Toxicol 48:3109-19.

James-Todd I, Stahlhut R, Meeker JD, et al. (2011) Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008. Environ Health Perspect 120:1307-13.

Bennett DH, Wu XM, Teague CH, et al. (2012) Passive sampling methods to determine household and personal care product use. J Expo Sci Environ Epidemiol 22:148-60.

Burdette HL, Whitaker RC, Daniels SR. (2004) Parental report of outdoor playtime as a measure of physical activity in preschool-aged children. Arch Pediatr Adolesc Med 158:353-357

Booth, ML, Denney-Wilson, Okely AD, et al. (2005) Methods of the NSW schools physical activity and nutrition survey. J Sci Med Sport 8:284-93.

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

・ 出願状況 (計 0 件)

・ 取得状況 (計 0 件)

[その他](計 0 件)

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:近藤 高明

ローマ字氏名:(KONDO, takaaki)

所属研究機関名:名古屋大学

部局名:医学部

職名:教授

研究者番号:00195900

### (2)連携研究者

研究協力者氏名:和田 恵子

ローマ字氏名:(WADA, keiko)