

令和元年5月15日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16619

研究課題名(和文) 胎児期フタル酸エステル類曝露による生後の子どもの体格・発育への影響の検討

研究課題名(英文) Prenatal exposure to phthalates and postnatal child growth

研究代表者

湊屋 街子 (Minatoya, Machiko)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任講師

研究者番号：50733367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、出生コホート研究に参加する学童期の子どもに対面で詳細な身体計測、血圧測定などを実施した。すでに保存しておいた生体試料を用いて、胎児期のフタル酸エステル類の濃度を分析し、子どもの発育や肥満に関係するかを検討した。胎児期のフタル酸エステル類(特にDEHP, DBP)曝露は、臍帯血中のレプチン濃度を低下させることを明らかにした。さらに、レプチン濃度の低下は、特に女兒において出生体格を小さくすることと関係する可能性を示し、さらにレプチン濃度の低下は、生後の子どもの行動発達とも関係することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでわが国においては、胎児期の環境化学物質曝露と生後の子どもの発育や体格について、十分に検討されてこなかったが、本研究では初めて胎児期のフタル酸エステル類曝露と子どもの体格や肥満などの関係を、複数の指標(BMI、皮下脂肪、体脂肪、血圧など)を用いて検討した。本研究から、肥満や代謝に関係するバイオマーカーと環境化学物質の濃度が関係することが明らかとなり、今後も継続的に子どもの成長において発育や体格の追跡調査が必要であることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：In this study, detailed child anthropometric measurements including skinfold thickness, body fat and blood pressure, were conducted for those who attended a follow-up study of prospective birth cohort study. Prenatal exposure to phthalates was assessed using maternal blood of the 1st trimester. This study found that exposure to DEHP and DBP during pregnancy may decrease cord leptin levels. DEHP exposure was negatively associated with ponderal index in girls and this could be due to decreased cord leptin level. In addition, decreased cord leptin level was associated with an increased risk of child behavioral problems at preschool age.

研究分野：疫学研究

キーワード：環境疫学 環境化学物質 出生コホート 健康科学 子ども

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

1. 研究開始当初の背景

日本では、1970年代以降の40年間で肥満児童は3-4倍に増えている(文部科学省学校保健統計調査)。食事や運動量などの要因の変化に加え、1970年代以降顕著になり始めた、環境化学物質の日常的な曝露による影響も、肥満増加の一因ではないかと考えられるようになった。しかし、研究デザインの複雑さなどから十分な研究が進んでいない。環境化学物質の中でも、特に脆弱である胎児期のフタル酸エステル類の曝露が、生後の肥満の要因となるのではないかと示唆されている。

フタル酸エステル類は、建材に使われるポリ塩化ビニル(PVC)や、食品類の容器、さらには薬品や日用品にも多く使われている化学物質で、これまでの研究から、フタル酸エステル類の代謝物は、妊婦を含む多くの集団で検出されている(Cantonwine et al. 2014; Casas et al. 2011)。さらに、フタル酸エステル類代謝物は、羊水や臍帯血中からも検出され、胎児期の曝露があることが示唆されている(Jensen et al. 2012; Yan et al. 2009)。

申請者グループではこれまでに、妊婦のジエチルヘキシルフタル酸(DEHP)濃度が、脂肪酸やトリグリセリド濃度と関係すること(Jia et al. 2015)、妊婦のDEHP曝露で男児のセルトリ細胞やライディッヒ細胞の発達に悪影響を及ぼす可能性を示唆した(Araki et al. 2014)。また申請者は、フタル酸エステル類の胎児期曝露の子どもへの影響について、精神・運動発達や甲状腺ホルモン濃度との関係など様々な検討をしている(論文投稿中)。さらに、申請者らのグループは、DEHPの摂取量がこれまでの諸外国の報告と比較して、日本人で多いことを報告しており(Ait Bamai et al. 2015)、特に我が国における、フタル酸エステル類曝露による健康影響を明らかにすることは重要であると考えられる。

動物実験から、フタル酸エステル類は肥満を引き起こす環境因子のひとつ(Obesogen)ではないかと考えられている(Kim and Park 2014)。特に、胎児期のフタル酸エステル類曝露は、甲状腺機能やペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPARs)を介して、体脂肪の生産や蓄積、インスリン感度、エネルギーバランスや代謝に影響を及ぼすとされる(Desvergne et al. 2009; Kim and Park 2014)。さらに、フタル酸エステル類の持つ抗アンドロゲン作用も、肥満の増加に関係すると考えられる(Marie et al. 2015)。

フタル酸エステル類は多数存在するが、先行研究(Hatch et al. 2008)から示唆されるように、物質またアウトカムによって生物学的な影響・機序が異なると考えられるため、曝露評価をする物質はよく検討して選ぶことが重要である。曝露による肥満やBMIへの影響が懸念されるフタル酸エステル類には、プラスチック可塑剤に最も多く使用されるDEHP、接着剤やシーリング材に使用されるBBzP、合成香料であるDEPがあげられる(Hatch et al. 2008)。

近年は、横断研究から、フタル酸エステル類曝露による心疾患リスクの増加の可能性が示唆された(Trasande et al. 2013, 2014)。心疾患のリスクを上昇させる因子として、高血圧、脂質異常、高血糖、内臓脂肪型肥満などが知られており、フタル酸エステル類曝露が、これらの因子に影響を与えて、心疾患のリスクが増加することも考えられる。学童期の肥満は成人肥満のリスク要因であるため、学童期の肥満の要因を明らかにすることは、将来の肥満リスクを低減させることにもつながる。

横断研究からは、フタル酸エステル類の曝露による肥満や、肥満に関連する疾患との関連が報告されているが、特に胎児期は、環境化学物質曝露に対して感受性が高く、胎児期のフタル酸エステル類曝露による生後の健康影響を明らかにするためには、前向きコホートでの追跡研究が必要である。胎児期における種々の環境因子が、成長後の健康や疾病発症リスクに影響を及ぼすという概念(DOHaD)も提唱されるように、たとえば低出生体重で生まれると、生後長年にわたって肥満リスクの上昇などの健康影響がみられ、環境化学物質曝露による影響は、特に胎児期から追跡することが非常に重要である。

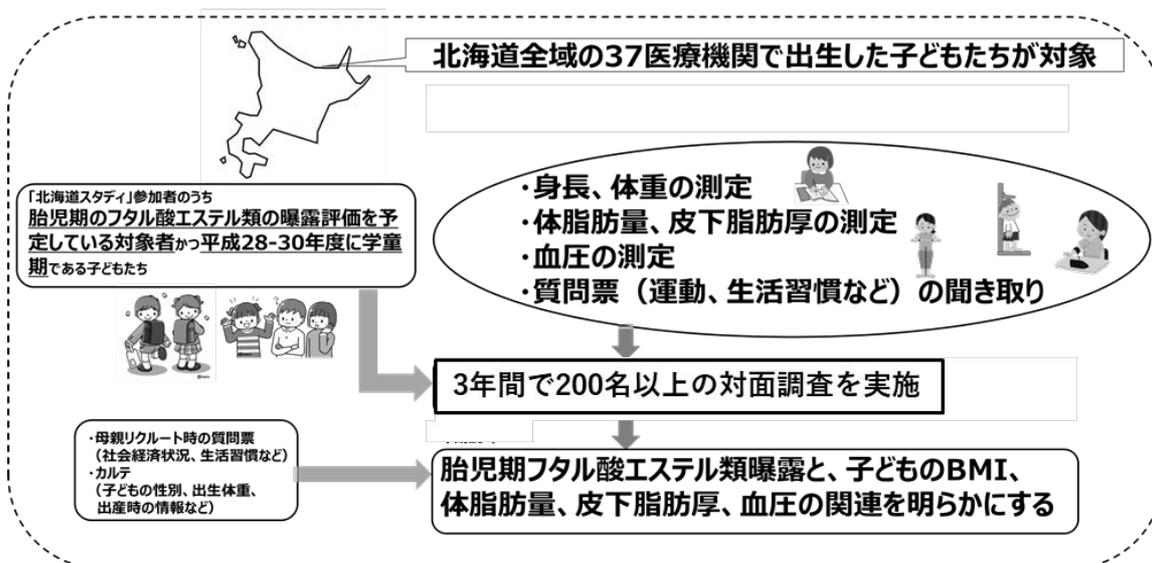
しかしながら、フタル酸エステル類曝露による肥満や心疾患への影響を検討した研究は、ほとんどが横断研究に限られており、発達に重要な胎児期の曝露による生後の影響を検討した研究は少ない。特に、血圧について検討したのはスペインの1報のみ(Valvi et al. 2015)、体脂肪について検討したのもアメリカの2報のみで(Maresca et al. 2015; Buckley et al. 2015)、いずれも近年、報告され始めたばかりであり、我が国においても前向きの疫学研究が必要といえる。さらに、アジア人の特徴としてBMIは欧米人と比較すると低い、体脂肪の割合は高いことが報告されているため(Wang et al. 1994)、体脂肪量や皮下脂肪厚への影響を検討することは、特にアジア人で重要と考えられる。

2. 研究の目的

肥満の増加は世界的な社会問題であり、食事や運動に加え、環境化学物質が一因を担うことが示唆されているが、十分に検証がされていない。動物実験や横断研究から、フタル酸エステル類は、肥満を引き起こす化学物質のひとつとして着目されており、心疾患リスクの上昇との関連も報告されている。フタル酸エステル類は、日常生活で広く使用され、我々は恒常的に曝露を受けていると考えられている。羊水や胎盤からも検出され、胎児期曝露もあるとされるが、多くのフタル酸エステル類について、胎児期曝露の生後の肥満や体格への影響については、十分に明らかになっていない。本研究では出生コホートで、胎児期フタル酸エステル類曝露が学童期の子どものBMI、体脂肪量、皮下脂肪厚、血圧と関連するかを検討し、学童期の肥満の要因の一部を明らかにし、将来の肥満リスクの低減につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

調査の対象者は、2002年に登録を開始した前向き出生コホート「北海道スタディ」(20,926名の妊婦の登録)の参加者のうち現在も追跡が可能かつ、身体計測のために調査施設への来訪が可能な、札幌市内および近郊の市町村に在住する子どもとその保護者とした。



【調査項目と内容】

調査に参加する子どもには、以下の表に示す通りに調査を実施する。保護者には子どもの生活習慣に関する質問票に回答してもらった。

調査項目	方法
身体計測	体重は体組成計機能が付いた体重計を使用し体脂肪率、BMI も併せて測定する。身長は裸足で2回測定を行い、2回の差が2cm以上の場合は3回目の計測を行う(Rundel et al. 2012; Buckley et al. 2015)。
皮下脂肪厚	皮下脂肪測定器を用いて、WHOの標準法のとおり実施する。測定部位は、肩甲骨下部、上腕背部、臍部の3か所とする。計測最小単位は0.5mmとする。
血圧	手動式の上腕式血圧計を用いて、体格のサイズに合わせて測定する。収縮期・拡張期血圧を測定する。測定は、5分間の休息後に測定し、3回測定を実施する。3回の平均値を測定値とする。さらに血圧は、性別や身長、年齢によって変化するので、血圧Zスコアを算出し、統計解に用いる(Valvi et al. 2015)。
生活習慣	子どもの食生活、睡眠時間、運動などの生活習慣に関する質問票調査を、保護者に回答してもらう。

【胎児期のフタル酸エステル類の曝露評価】

母の妊娠中の血液を用いて、先行研究から発育や肥満との関連が示唆される物質を中心に選択した7種類(モノノルマルブチルフタル酸(MnBP) モノイソブチルフタル酸(MiBP) モノエチルヘキシルフタル酸(MEHP) モノエチルヒドロキシヘキシルフタル酸(MEHHP) モノベンジルフタル酸(MBzP) モノエチルカルボキシペンチルフタル酸(MECP) モノイソノニルフタル酸(cx-MiNP))の濃度分析を実施する。

4. 研究成果

(1)胎児期のフタル酸エステル類の曝露実態

妊娠初期の母の血液を用いて、7種類(モノノルマルブチルフタル酸(MnBP) モノイソブチルフタル酸(MiBP) モノエチルヘキシルフタル酸(MEHP) モノエチルヒドロキシヘキシルフタル酸(MEHHP) モノベンジルフタル酸(MBzP) モノエチルカルボキシペンチルフタル酸(MECP) モノイソノニルフタル酸(cx-MiNP))の濃度分析を195名で実施した。各物質の検出率、濃度分布は以下の通りである。ただし、検出率の低かったMBzP(4.1%)、MEHHP(4.6%)、cx-MiNP(0%)は除く。単位はng/ml。

表1: フタル酸エステル類濃度分布

物質	検出率(%)	25%	50%	75%	GM
MnBP	100.0	7.6	16.0	35	15.3
MiBP	99.0	2.5	4.0	6.5	3.9
MEHP	84.6	0.38	0.75	2.60	1.08
MECPP	89.7	0.17	0.27	0.40	0.26

MnBP, MiBP は検出率がほぼ 100%であり、妊婦の DBP への曝露が確認された。また MEHP, MECPP の検出率も高く、DEHP への曝露も確認された。DBP, DEHP はともに広く日用品やプラスチック製品に使用されており、本研究からも妊婦への曝露実態が明らかとなった。

(2)学童期の子どもの発育・体格

対面調査に参加 229 名の子ども(年齢:5-13 歳)の年齢、性別の内訳は以下の通り。肥満度が 20%以上である肥満傾向の子どもの割合は、男児で 8.7%、女児で 4.9%であった。年齢別でみると、5-7 歳で 4.8%、8-10 歳で 8.6%、11-13 歳で 7.5%であった。これは学校保健統計の値と近似しており、対象集団は一般的な学童期の子どもであると考えられた。BMI、筋肉量は年齢が上がるとともに増加した。血圧も年齢とともに高くなった。10 歳までは男児、女児で大きな差は見られなかったが、11-13 歳では女児で身長、体重、皮下脂肪厚が男児より大きくなり、女児の方が成長のピークが若年齢で到来することを示した。

表 2：対面調査に参加した子どもの年齢と性別の分布

	5-7 歳	8-10 歳	11-13 歳	計
男児	45	58	24	127
女児	38	35	29	102
計	83	93	53	229

表 3：体格、健康に関する指標（男児）

男児 年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	体脂 脂肪率 (%)	筋肉量 (kg)	皮下脂肪厚(mm)			血圧(mmHg)	
						肩甲骨 下部	上腕 背部	臍部	収縮 期	拡張 期
5-7	117.8	22.4	16.1	14.0	18.2	6.7	12.1	8.7	99	62
8-10	131.9	30.1	17.2	16.6	23.2	8.6	13.8	11.9	106	65
11-13	153.3	42.7	18.1	15.2	34.0	8.2	11.1	10.4	109	66

表 4：体格、健康に関する指標（女児）

女児 年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	体脂 脂肪率 (%)	筋肉量 (kg)	皮下脂肪厚(mm)			血圧(mmHg)	
						肩甲骨 下部	上腕 背部	臍部	収縮 期	拡張 期
5-7	118.4	21.6	15.4	14.7	17.4	6.7	13.0	8.5	100	64
8-10	133.0	29.1	16.2	17.6	22.4	7.5	13.7	10.8	103	64
11-13	154.0	45.3	19.0	23.2	32.0	10.6	12.9	12.1	130	67

(3)フタル酸エステル類濃度と臍帯血中アディポサイトカイン濃度の関係

MiBP, MnBP, MEHP, MECPP および DEHPm(MEHP と MECPP の和)の濃度は、臍帯血中のレプチン濃度と負の関係を示した。変化量は MiBP($\beta = -0.14$, 95%CI: -0.27, -0.01), MnBP($\beta = -0.12$, 95%CI: -0.24, 0.00), MEHP($\beta = 0.08$, 95%CI: -0.14, -0.03), MECPP($\beta = -0.09$, 95%CI: -0.16, -0.03)で、フタル酸エステル類濃度の増加は、レプチン濃度を統計的に有意に低下させた。先行研究にて、臍帯血中レプチン濃度は出生体重と相関することが知られているため、胎児期のフタル酸エステル類曝露によってレプチン濃度がかく乱され、出生体重や出生体格の減少につながった可能性が示唆された。その他のアディポサイトカインとして、アディポネクチン、TNF- α 、インターロイキン 6 について検討したが、フタル酸エステル類曝露と有意な関連はみられなかった。さらに、臍帯血中レプチン濃度は、生後の子どもの問題行動のリスクと関連することも明らかとなった。レプチン濃度が増加すると、学童期前の子どもの多動・不注意のリスクが減少することが示された(OR = 0.22, 95% CI: 0.06-0.89)。

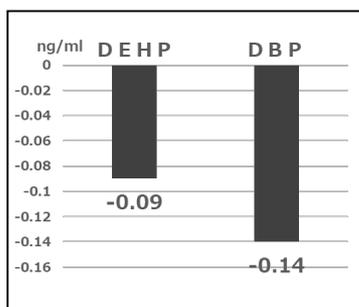


図 1：フタル酸エステル類の濃度が 10 倍増えたときの臍帯血中レプチン濃度の減少量

(4)フタル酸エステル類濃度と子どもの肥満、血圧との関係

フタル酸エステル類濃度は log2 変換後、ロジスティック回帰分析で肥満傾向のオッズ比(表 5)を求めた。調整変数には、母の妊娠中の喫煙、生後の喫煙曝露、母の BMI、妊娠中の世帯年収を用いた。血圧(収縮期、拡張期)との関係(表 6)、皮下脂肪厚との関係(表 7)は、線形回帰分析で求めた。フタル酸エステル類濃度は、子どもの肥満傾向のオッズ比とは有意に関連しなかった。MECPP 濃度は 5-7 歳の子どもの肥満傾向のリスクを増加させたが、95%信頼区間が大きいので、解釈には注意が必要である。フタル酸エステル類濃度と、子どもの血圧には一部で有意な関連がみられたものの、一貫した結果ではなかった。物質ごと、年齢によって関連が異なるようなので、更なる検討が必要であると考えられる。MnBP、MiBP 濃度は、5-7 歳では皮下脂肪厚総和の増加と、8-10 歳では減少と関連した。子どもの年齢によって、胎児期フタル酸エステル類曝露の影響が異なることが示唆された。また皮下脂肪厚には DBP の曝露が影響する可能性が示された。(* p < 0.05, + p < 0.10)

表 5：フタル酸エステル類濃度と肥満傾向のオッズ比

	5-7 歳	8-10 歳	11-13 歳
MnBP	1.4 (0.5, 4.0)	0.7 (0.2, 1.4)	0.7 (0.1, 4.2)
MiBP	1.3 (0.4, 3.6)	0.4 (0.1, 1.3)	0.4 (0.1, 2.9)
MEHP	0.9 (0.3, 2.1)	1.1 (0.7, 1.7)	1.1 (0.6, 1.9)
MECPP	3.8 (0.8, 17.5)⁺	1.5 (0.6, 3.7)	0.8 (0.2, 2.8)

表 6：フタル酸エステル類濃度と血圧の関係

		5-7 歳	8-10 歳	11-13 歳
MnBP	収縮期	0.8 (-1.0, 2.4)	-3.0 (-6.0, 0.1)⁺	0.9 (-4.0, 5.8)
	拡張期	0.7 (-1.3, 2.6)	-1.3 (-3.1, 1.0)	1.1 (-2.2, 4.4)
MiBP	収縮期	0.9 (-0.9, 2.7)	-3.5 (-6.4, -0.6)⁺	-2.2 (-7.0, 2.5)
	拡張期	0.9 (-1.2, 3.0)	-1.3 (-3.3, 0.7)	0.3 (-2.9, 3.6)
MEHP	収縮期	-0.3 (-1.5, 1.0)	-0.6 (-1.8, 0.7)	-2.7 (-1.5, 1.0)
	拡張期	0.6 (-0.9, 2.0)	-0.6 (-1.4, 0.2)	0.0 (-1.0, 1.0)
MECPP	収縮期	-1.3 (-3.7, 1.1)	2.4 (0.0, 4.8)⁺	-0.7 (-4.7, 3.2)
	拡張期	-2.2 (-5.0, 0.6)	0.1 (-1.6, 1.8)	0.2 (-2.4, 2.9)

表 7：フタル酸エステル類濃度と皮下脂肪厚の関係

	5-7 歳	8-10 歳	11-13 歳
MnBP	1.8 (-0.4, 3.5)⁺	-3.4 (-7.2, 0.5)⁺	-3.3 (-10.0, 3.4)
MiBP	1.8 (-0.2, 3.7)⁺	-4.4 (-8.1, -0.7)⁺	-2.8 (-9.5, 3.8)
MEHP	-0.2 (-1.6, 1.1)	-0.2 (-1.8, 1.4)	-0.4 (-2.4, 1.6)
MECPP	1.3 (-1.3, 4.0)	1.8 (-1.4, 5.0)	3.5 (-1.8, 8.8)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件：英文 4 件、和文 1 件)

1. [Minatoya M, Itoh S, Araki A, Tamura N, Yamazaki K, Miyashita C, Kishi R.](#) Association between Fetal Adipokines and Child Behavioral Problems at Preschool Age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Int J Environ Res Public Health*.15(1). pii: E120. 2018 (査読あり)
2. [Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y, Itoh S, Yamamoto J, Onoda Y, Ogasawara K, Matsumura T, Kishi R.](#) Association between prenatal bisphenol A and phthalate exposures and fetal metabolic related biomarkers: The Hokkaido study on Environment and Children's Health. *Environ Res*. 161:505-511. 2018 (査読あり)
3. [Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R, Goudarzi H, Iwasaki Y, Kishi R.](#) Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ Res*. 156:175-182. 2017 (査読あり)
4. [Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Sasaki S, Goto Y, Nakajima T, Kishi R.](#) Prenatal di-2-ethylhexyl phthalate exposure and cord blood adipokine levels and birth size: The Hokkaido study on environment and children's health., *Science of the Total Environment*, 579, 606-611. 2017 (査読あり)
5. [湊屋街子, 岸玲子;](#) 【特集】 環境化学物質曝露は思春期児童の肥満や糖尿病と関係する

か？思春期学. 35(1), 2017 (査読なし)

〔学会発表〕(計7件：国際学会2件、国内学会5件)

1. 湊屋街子, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 岸玲子. 胎児期の喫煙曝露と学童期の子どもの体格：北海道スタディ, 第89回日本衛生学会. 愛知. (2019.2.1-3)
2. 湊屋街子, 小林澄貴, 須山聡, 岸玲子. 臍帯血アディポカイン濃度と子どもの発達：環境と子どもの健康に関する北海道スタディ, 第76回日本公衆衛生学会. 鹿児島. (2017.10.31-11.2)
3. Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Tamura N, Yamamoto J, Onoda Y, Matsumura T, Kishi R. Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and child neurobehavioral development at preschool age: The Hokkaido Study, ISEE2017: 29th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology, Sydney, Australia, (2017.9.24-28)
4. 湊屋街子, 伊藤佐智子, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 佐々木成子, 岩崎雄介, 岸玲子. 胎児期有機フッ素化合物曝露と臍帯血中アディポカイン濃度の関係. 第87回日本衛生学会. 宮崎. (2017.3.26-28)
5. Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Yamamoto J, Onoda Y, Matsumura T, Kishi R, Association between prenatal phthalates and BPA exposures and fetal adipokines and birth size: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, pptoxV, Kitakyusyu, Japan, (2016.11.13-16)
6. 湊屋街子, 小林澄貴, 西原進吉, 池野多美子, 岸玲子. 母の妊娠中喫煙が児の出生時体格、生後の発育に与える影響について：北海道スタディ, 第75回日本公衆衛生学会. 大阪. (2016.10.26-28)
7. 小野田優, 梅原実加, 西岡宗一郎, 水谷太, 佐藤修之, 菅木洋一, 湊屋街子, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 岸玲子. ヒト血清中フタル酸エステル代謝物の分析, 第25回環境化学討論会. 新潟. (2016.6.8-10)

〔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〕

ホームページ等

<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/report/29/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。