

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19453

研究課題名(和文) 胎児期および生後のフタル酸エステル類曝露による子どもの肥満への影響解明

研究課題名(英文) Pre- and postnatal exposure to phthalates and 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・客員研究員

研究者番号：50733367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、胎児期、および生後のフタル酸エステル類曝露が、子どもの肥満に影響を及ぼすか明らかにすることを目的とした。北海道スタディの参加者を対象に学校健診記録から肥満度や成長曲線の評価を実施した。小学校6年生の肥満傾向について、母体血中MiBP濃度が高いほど低下、一方で、母体血中MEHP濃度が高いほど増加した。しかし、他の学年の肥満傾向の割合とフタル酸エステル代謝物とは関連がなかった。7歳の肥満傾向と脂質代謝物の関連も認められなかった。小学6年生の肥満傾向のみで方向が一致しなかったことより、フタル酸エステル代謝物曝露と小児肥満は強くは関連しないことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質曝露に脆弱な妊婦や子どもを含むヒトに関して、フタル酸エステル類曝露と肥満、脂肪量の関係について十分な検討がされていない。子どもの肥満は成人肥満のリスクとなるため、経時的に子どもを追跡し、胎児期、生後のフタル酸エステル類曝露が子どもの発育や肥満と関係するかを明らかにすることが重要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the effect of exposure to phthalates on obesity in children. Obesity and growth curves were assessed from school health examination records for children in the Hokkaido Study. Only for the sixth grade of elementary school, a higher maternal blood MiBP concentration was significantly associated with a lower obesity tendency, while a higher maternal blood MEHP concentration were significantly associated with a higher obesity tendency. However, there was no association between phthalate metabolite concentrations and obesity tendencies among children in other grades. Moreover, there was no association between obesity tendencies and lipid metabolites at age 7. No associations excluding the sixth grade of elementary school were observed, and the inconsistency in direction for obesity tendencies suggests that phthalate metabolite exposure was not strongly associated with childhood obesity.

研究分野：環境疫学

キーワード：フタル酸エステル類 肥満傾向

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フタル酸エステル類は日用品や建材などに汎用される化学物質であり、ヒトは日常的に継続してフタル酸エステル類の曝される(Cantonwine ら 2016)。フタル酸エステル類は脂質代謝異常により肥満を増加させる可能性が指摘されている(Kim and Park 2014)。しかし、化学物質曝露に脆弱な妊婦や子どもを含むヒトに関して、フタル酸エステル類曝露と肥満、脂肪量の関係について十分な検討がされていない。さらに、肥満は遺伝に加えて生活習慣などの様々な要因が交絡するため、ある一時点を観察する横断研究ではフタル酸エステル類曝露と肥満や発育の関係を明らかにすることは難しく、前向き研究が必要である。子どもの肥満は成人肥満のリスクとなるため、経時的に子どもを追跡し、胎児期、生後のフタル酸エステル類曝露が子どもの発育や肥満と関係するかを明らかにすることが重要である。

2. 研究の目的

本研究では、日常的に広く使用されるフタル酸エステル類の胎児期、および生後の曝露が子どもの発育や体格に関係しているかを検討する。具体的には妊娠中の母の血中フタル酸エステル類濃度、生後(幼児期～学童期)の尿中フタル酸エステル類濃度が発育の指標である体重、身長、BMI、皮下脂肪厚、体脂肪率、血圧が関係するかを前向き出生コーホートの追跡調査として検討し、胎児期、および生後のフタル酸エステル類曝露が、子どもの肥満に影響を及ぼすか、また男女差があるかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は出生前向きコーホート「北海道スタディ」に2003年から2012年の間に参加登録した母児20,926名を対象とした。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(調査時点で6～15歳)に、対面式での発育調査を実施した。具体的には、対象者(保護者)に本調査の案内を送付し、本研究への参加への同意を得られた者を本研究の対象者とした。子どもには、身体計測、皮下脂肪厚計測、血圧測定、握力測定を実施した。保護者には子どもの生活習慣に関する質問票の回答を得た。2020年からの新型コロナウイルス感染蔓延のため、小児と直接対面する調査は実施が困難であったため、代わりに、小学校以上の体格の調査を目的に、学校健診記録の転記による調査を実施した。1年に2回の学校健診記録から測定日、身長と体重のデータを回収し、肥満度や成長曲線の評価を実施した。小児の成長や体格の推移を評価するため、小学校6年間、および中学校3年間の学校健診記録の転記による調査を実施した。小児の肥満度は体重と身長からローレル指数(kg/m³)を算出して145を超えた場合「肥満傾向あり」と定義した。

曝露評価

母の妊娠初期の血液検体を用いて、フタル酸エステル類代謝物8種類類(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(MEHP) 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) モノイソニルフタル酸(cx-MiNP)) 総 cx-MiNP の濃度分析を実施した。

調査票回答データ

母親が妊娠初期に自記式で回答した質問票調査から、社会経済状況、教育歴、栄養状態、飲酒、喫煙などの情報を入手し、カルテからは、採血の時期、出産時の情報、母親の年齢、身長、体重、在胎週数、児の性別、出生体重、体長、胸囲、頭囲などの情報を入手した。対面式の身体計測から発育や肥満の指標である、身長、体重、血圧、体脂肪率、皮下脂肪厚、運動機能(握力)のデータを入手し、保護者が回答する質問票調査からは、食事や睡眠、運動習慣などの情報を入手した。出生コーホートで実施をしている質問票を用いた追跡調査(4か月、1歳、2歳、4歳、7歳)のデータ(健診の記録など)も利用した。

学童期初期の肥満は青年期以降の肥満に関連するリスク要因である。北海道スタディ札幌コーホートにおいて、臍帯血と7歳の調査票が揃う58名において、臍帯血中メタボローム解析を用いて、フタル酸エステル代謝物の曝露がどの程度、学童期初期の小児肥満や脂質代謝に影響するか検討した。

4. 研究成果

北海道スタディ参加者を対象とした対面調査(身体計測、質問票による食事や運動、睡眠などに関する子どもの生活習慣の情報)を実施し、情報の収集を行った。260名の子ども(年齢は5歳～16歳)について、データの収集が完了した。フタル酸エステル類へのばく露と、身体計測で

得られたデータ（身長、体重、BMI、血圧、体脂肪率、皮下脂肪厚）の関連について、母が妊娠中に回答したベースラインデータ（社会経済状況、教育歴、栄養状態、飲酒、喫煙など）に加えて、出生コーホートで実施をしている質問票を用いた前向き追跡調査（4か月、1歳、2歳、4歳、7歳）のデータ（健診の記録など）も活用し、フタル酸エステル類の濃度と関連する因子についても検討を行った。フタル酸エステル類ばく露と子どもの健康に関する先行研究や知見をまとめたレビュー論文を投稿、受理に至った。知見を整理したことで、この分野における研究に必要な課題等が明らかとなり、研究の推進につながる成果となった。

小学校から中学校までの9年間の肥満傾向の割合は、小学校1年生で2676名中492名(18.4%)と最も高く、中学校2年生で1516名中171名(11.3%)と最も低かった。胎児期のフタル酸エステル類代謝物の曝露の影響を検討するために、ロジスティック回帰分析を実施した。従属変数は小学校6年間および中学校3年間の肥満傾向、独立変数はフタル酸エステル代謝物濃度、共変量の母の年齢、母の妊娠前肥満、母の学歴、健診日の児の月齢、および児の性別を用いた。検出率が80%以上であったMnBP、MiBP、MEHPおよびMECPPを対数変換(log2)した後に曝露として解析に用いた。結果では、母体血中MiBP濃度が高いほど小学校6年生の肥満傾向が有意に低下(OR = 95%CI: 0.84 (0.71, 0.98))、一方で、母体血中MEHP濃度が高いほど小学校6年生の肥満傾向の割合が有意に増加した(OR = 95%CI: 1.08 (1.00, 1.17))。しかし、他の学年の肥満傾向の割合とフタル酸エステル代謝物とは関連が認められなかった。

メタボローム解析の対象となった58名の臍帯血血清についてLC-TOFMS（液体クロマトグラフィ - 飛行時間型質量分析計）により、HMT代謝物ライブラリに登録された物質のm/z及びRTの値から345（ポジティブ190、ネガティブ155）ピークに候補化合物が付与された。1検体の測定結果が大きく外れていたため、この検体は解析から除外した。統計解析は57検体の正規化済みのメタボロミクス値について、7歳の肥満は5名、肥満ではないコントロールは49名だった。Orthogonal PLS（Partial Least Squares Regression）によるケース群とコントロール群の2群比較の検定を実施した。多重比較補正したFDR < 0.05を有意水準とした。ケース群とコントロール群に有意な差（FDR < 0.05）が認められなかった。また、有意水準をFDR < 0.1に下げても同様であった。

欧米の先行研究では胎児期のフタル酸エステル類曝露が学童期の肥満を増加させる報告があるが（Buckleyら2018、Hatchら2008、2010、Yaghjianら2015）日本人を対象とした本研究では、有意な関連は小学校6年生のみで、影響の方向が一致しなかったため、フタル酸エステル代謝物曝露と小児肥満は強くは関連しないことが示された。先行研究でも人種による影響の違いが報告されており（Gaoら2022）アジア人を対象にした縦断的な評価は本研究が初めてであり、他の集団でも同じ結果が得られるか検討が必要である。

表1. 小児肥満傾向の人数と割合

		小学校 1年生	小学校 2年生	小学校 3年生	小学校 4年生	小学校 5年生	小学校 6年生
肥満傾向	なし	2184 (81.6)	2319 (86.5)	2329 (86.3)	2329 (85.4)	2329 (85.3)	2340 (85.4)
	あり	492 (18.4)	362 (13.5)	369 (13.7)	398 (14.6)	401 (14.7)	400 (14.6)

		中学校 1年生	中学校 2年生	中学校 3年生
肥満傾向	なし	1312 (86.5)	1345 (88.7)	1337 (87.9)
	あり	204 (13.5)	171 (11.3)	184 (12.1)

表2. 胎児期のフタル酸エステル類曝露による小児肥満傾向のオッズ比（ロジスティック回帰分析）

	小学校 1 年生	小学校 2 年生	小学校 3 年生
MnBP	1.06 (0.92, 1.23)	1.07 (0.91, 1.26)	0.96 (0.82, 1.12)
MiBP	0.91 (0.78, 1.06)	0.91 (0.77, 1.08)	0.88 (0.75, 1.04)
MEHP	1.03 (0.96, 1.12)	1.03 (0.94, 1.12)	0.98 (0.90, 1.06)
MECPP	1.03 (0.89, 1.18)	1.01 (0.87, 1.18)	1.02 (0.88, 1.19)

	小学校 4 年生	小学校 5 年生	小学校 6 年生
MnBP	0.94 (0.80, 1.09)	0.97 (0.83, 1.13)	0.98 (0.84, 1.14)
MiBP	0.87 (0.74, 1.03)	0.85 (0.72, 1.00)	0.84 (0.71, 0.98)*
MEHP	0.99 (0.91, 1.07)	1.05 (0.97, 1.14)	1.08 (1.00, 1.17)*
MECPP	1.06 (0.91, 1.23)	1.14 (0.98, 1.33)	1.14 (0.98, 1.33)

	中学校 1 年生	中学校 2 年生	中学校 3 年生
MnBP	1.06 (0.86, 1.31)	0.92 (0.75, 1.13)	0.96 (0.78, 1.17)
MiBP	0.99 (0.80, 1.23)	0.91 (0.73, 1.12)	0.93 (0.76, 1.13)
MEHP	1.06 (0.95, 1.19)	1.11 (0.99, 1.25)	1.08 (0.96, 1.21)
MECPP	1.07 (0.86, 1.33)	1.09 (0.87, 1.37)	1.09 (0.88, 1.36)

MnBP、MiBP、MEHP および MECPP を対数変換(log2)して投入した。各フタル酸エステル類濃度が2倍になる毎の小児肥満傾向のオッズ比(95%CI)を示す。調整変数は母の年齢、母の妊娠前肥満、母の学歴、健診日の児の月齢、および児の性別。

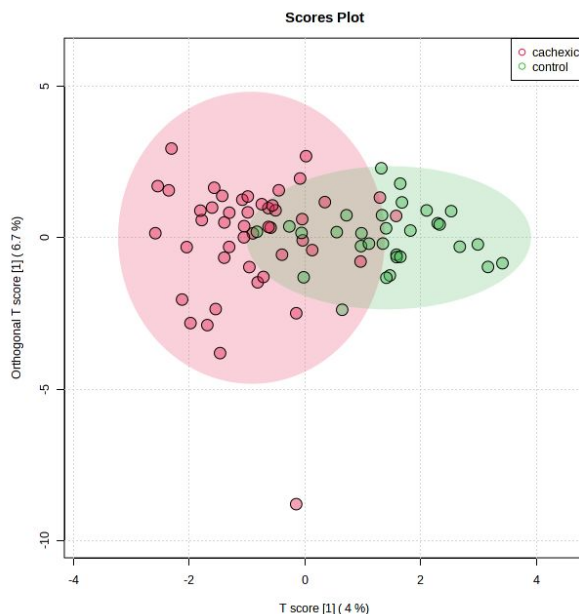


図1 Orthogonal PLS (Partial Least Squares Regression) による肥満傾向群(赤)、コントロール群(青)の2群間検定

<引用文献>

1. Cantonwine DE, et al., Urinary Concentrations of Bisphenol A and Phthalate Metabolites Measured during Pregnancy and Risk of Preeclampsia. Environ Health Perspect. 2016 Oct;124(10):1651-1655.
2. Gao H, et al., Prenatal phthalate exposure associated with age-specific alterations in markers of adiposity in offspring: A systematic review. Ecotoxicol Environ Saf.

2022

3. Hatch EE, et al., Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl*. 2010 Apr;33(2):324-32.
4. Hatch EE, et al., Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health*. 2008 Jun 3;7:27.
5. Kim SH, Park MJ. Phthalate exposure and childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Jun;19(2):69-75.
6. Yaghjian L, et al., Associations of urinary phthalates with body mass index, waist circumference and serum lipids among females: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jun;39(6):994-1000.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yim Gyeyoon, Minatoya Machiko, Kioumourtzoglou Marianthi-Anna, Bellavia Andrea, Weisskopf Marc, Ikeda-Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Kishi Reiko	4. 巻 209
2. 論文標題 The associations of prenatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls with neurodevelopment at 6 Months of age: Multi-pollutant approaches	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.envres.2022.112757	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minatoya Machiko, Kishi Reiko	4. 巻 18
2. 論文標題 A Review of Recent Studies on Bisphenol A and Phthalate Exposures and Child Neurodevelopment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph18073585	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Machiko Minatoya, Satoshi Suyama, Reiko Kishi	4. 巻 67(10)
2. 論文標題 Relationship between atopic dermatitis and children's mental and behavioral health: The Hokkaido Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Koshu Eisei Zasshi	6. 最初と最後の頁 745 ~ 751
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11236/jph.67.10_745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 湊屋街子, 岸玲子
2. 発表標題 胎児期の有機フッ素化合物ばく露と臍帯血中アディポサイトカイン濃度の関係の検討
3. 学会等名 80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湊屋街子
2. 発表標題 化学物質のアディポカインへの影響、子どもの発育・発達との関連：北海道スタディ（奨励賞受賞講演）
3. 学会等名 80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Machiko Minatoya, Chihiro Miyashita, Atsuko Araki, Yu Ait Bamai, Sumitaka Kobayashi, Reiko Kishi
2. 発表標題 Urinary cotinine levels of Japanese school children and associated demographic characteristics: the Hokkaido Study,
3. 学会等名 The 10th International Network on Children's Health, Environment and Safety (INCHES) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湊屋街子, 岸玲子.
2. 発表標題 妊娠中の母のフタル酸エステル類曝露と子どもの肥満の関連の検討
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minatoya M, Chihiro Miyashita, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Reiko Kishi
2. 発表標題 Prenatal exposure to phthalates and childhood anthropometric and metabolic related outcomes: the Hokkaido Study
3. 学会等名 ISEE-ISES AC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湊屋街子, 宮下ちひろ, 三浦りゅう, 荒木敦子, 岸玲子
2. 発表標題 学童期の肥満に関連する要因の検討：北海道スタディ
3. 学会等名 北海道公衆衛生学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究業績 環境と子どもの健康に関するモニタリング調査 北海道スタディ https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/archive</p>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関