

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09174

研究課題名(和文) 乳幼児のアレルギー遷延化と樹脂(プラスチック)原料複合曝露との関係

研究課題名(英文) Relationship between infant allergy prolongation and combined exposure to resin raw materials

研究代表者

辻 真弓(Tsuji, Mayumi)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：40457601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々の生活に樹脂(プラスチック)は身近な物質であるが、実際に我が国の小児がどの程度樹脂に曝露されているのか、それらは小児の生体に影響を及ぼしているのかは不明である。本研究では、樹脂特異的抗体の有無、樹脂関連化学物質の濃度、食物抗原特異的抗体の関係等を調査した。その結果、生後6カ月時点でBADGE抗体IgG陽性児では、1歳時点において食物特異的IgE値が増加しやすいことが分かった。しかしながら様々な年齢で横断的に調べた場合、統計学的に有意な関係は認められず、また年齢によって検出されるBADGE関連物質にも違いが認められ、今後の詳細な調査が必要であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年樹脂(プラスチック)曝露の生体影響への関心は高い。現在まで、わが国の小児が樹脂原料にばく露されているのかいないのか、ばく露されているとしてどのような生体影響(樹脂特異的抗体の有無、アレルギーに関わる抗体の有無)があるのかを調べた研究はない。本研究は、日本で暮らす小児を対象に血中の樹脂関連物質の濃度、特異的抗体を測定した初めての研究である。国民の関心にマッチしており、また得られた結果は社会での化学物質の使用方法等の検討を行う際に有意義な知見となりうる。

研究成果の概要(英文)：Resin (plastic) is a familiar substance in our daily lives, However, it is unknown to what extent children in Japan are actually exposed to resin and whether it affects their bodies. In this study, we investigated the presence or absence of resin-specific antibodies, the concentration of resin-related chemical substances, and the relationship between food antigen-specific antibodies. As a result, it was found that BADGE antibody IgG-positive children at 6 months of age tended to increase food-specific IgE levels at 1 year of age. However, when cross-sectionally examined at various ages, no statistically significant relationship was observed, and differences in BADGE-related substances detected by age were also observed, and detailed investigations are required in the future.

研究分野：衛生学・公衆衛生学

キーワード：化学物質 プラスチック 樹脂 抗体 社会医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

樹脂(プラスチック)原料は幅広い分野で取り扱われている化学物質であり、我々の生活に最も身近な物質である。また、樹脂原料への曝露経路は小児と成人では異なり、その感作の有無も小児と成人では異なる可能性もある。このような樹脂に含まれる化学物質の曝露が成人と比べて脆弱な小児のアレルギー遷延化に影響を及ぼしている可能性がある。

2. 研究の目的

現在まで、わが国の小児が樹脂原料にばく露されているのかいないのか、ばく露されているとしてどのような生体影響(樹脂特異的抗体の有無、アレルギーに関わる抗体の有無)があるのかを調べた研究はない。したがって本研究では、小児を対象に、樹脂特異的抗体の有無、血清中の樹脂関連物質化学物質の濃度、抗原特異的抗体の関係を調査した。

3. 研究の方法

(1)乳幼児 98 名(男児 59 名、女児 39 名)において生後約 6 か月と 1 歳時点の食物特異的 IgE 値を測定し、IgE 値の増減をしらべた。また生後約 6 か月時点のビスフェノール A ジグリシジルエーテル(BADGE)特異的 IgG 抗体の有無も測定し、それらの関係を調べた。

(2)乳幼児 86 名(男児 50 名、女児 36 名)、平均年齢(SD)は 8(4.5)ヶ月。血清を用いて卵、牛乳、小麦特異的 IgE 並びにドットプロット法にて BADGE、無水トリメリット酸(TA)、メタクリル酸メチル(MMA)特異的 IgG 抗体値を測定した。

(3)小児の生体試料中からの検出が報告された樹脂原料 BADGE、BFDGE に関して、先行研究の方法を参考に、生体試料中(血清、尿)の BADGE、BADGE 水解後の BADGE 水和物(BADGE・H₂O、BADGE・2H₂O)、BFDGE 濃度測定方法を確立した。

(4)新生児集中治療室(NICU)に入院していた乳児 10 名(男児 8 名、女児 2 名、平均日齢(SD)は 46.9(12.6)日)において、入院中ならびに退院後(平均日齢 227(16.9))の 2 回血液を採取し、血清中 BADGE、BADGE 水解後の BADGE 水和物(BADGE・H₂O、BADGE・2H₂O)、BFDGE 濃度を測定した。また退院後に食物特異的抗体も測定した。

(5)(4)の比較対象として、小児 5 名(男児 3 名、女児 2 名、全員 7 歳)、児の母親 5 名(平均年齢 37.6(4.7)歳)の血清と尿中の BADGE、BADGE 水解後の BADGE 水和物(BADGE・H₂O、BADGE・2H₂O)、BFDGE 濃度を測定した。

4. 研究成果

(1)生後 6 か月時点で BADGE 抗体 IgG 陽性児では、1 歳時点において食物特異的 IgE 値が増加しやすいことが分かった(図 1)。

(2)食物特異的抗体の保有割合を図 2、化学物質特異的抗体の保有割合を図 3 に示した。食物特異的抗体と BADGE 特異的抗体の陰性、陽性の割合に違いがあるのかどうかを、多変量ロジスティックス回帰分析を用いて調べた(表 1-a)。その結果、卵(オボムコイド)特異的抗体と BADGE 特異的抗体の関係において、オッズ比[OR], 1.76; 95%信頼区間[95%CI], 0.36, 8.65; P = 0.484)と牛乳と小麦と比較すると高いオッズ比が認められたが、統計学的に有意ではなかった。同様に、食物特異的抗体と TA 特異的抗体の陰性、陽性の関係を調べた(表 1-b)。卵特異的抗体において、OR, 3.03; 95%CI, 0.86, 10.7; P = 0.085)と高いオッズ比が認められたが、統計学的に有意ではなかった。食物特異的抗体と MMA 特異的抗体の陰性、陽性の関係を調べたが、BADGE、TA と同様に統計学的に有意な結果は得られなかった(表 1-c)。本研究では、樹脂原料への曝露は、アレルギーに関わる抗体(食物特異的 IgE 抗体)の有無には影響しないことがわかった。しかしながら、本研究では実際に対象者がどのようなライフスタイルをとっていたのかを調べていない。また、特異的に高濃度に樹脂にばく露していると推定される児は対象者に含まれておらず、樹脂原料の高濃度曝露が小児の健康に影響を本当に与えないか否かは明らかにすることはできていない。

図 1. 生後 6 か月から 1 歳にかけての牛乳 及び 小麦特異的 IgE 抗体値の増加

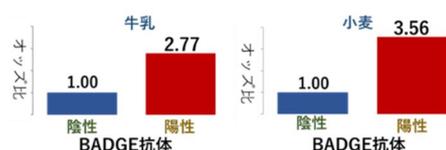


図 2. 食物特異的抗体の結果

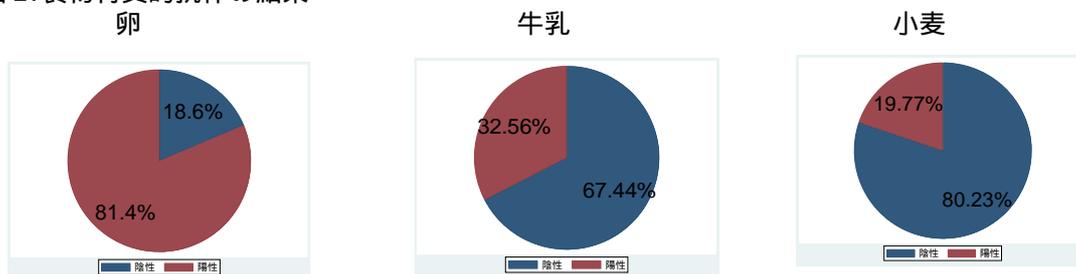


図 3. 化学物質特異的抗体の結果

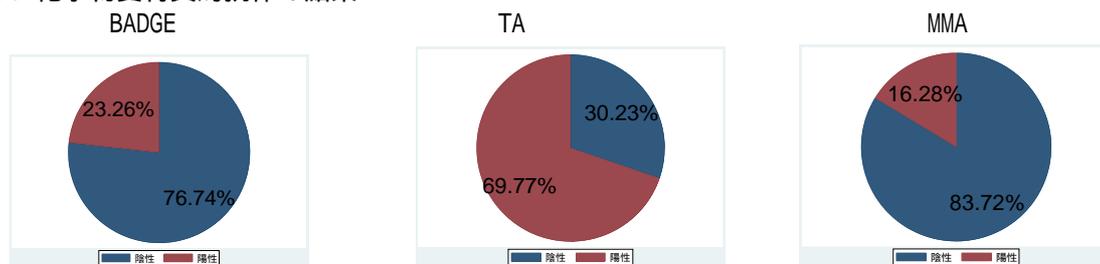


表 1. 食物特異的抗体と化学物質特異的抗体の結果

a) BADGE

	卵				牛乳				小麦			
	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value
BADGE												
陰性	13	53	1.00 (referent)		44	22	1.00 (referent)		53	13	1.00 (referent)	
陽性	3	17	1.76 (0.36-8.65)	0.484	14	6	1.12 (0.35-3.55)	0.852	16	4	0.88 (0.22-3.51)	0.857

b) TA

	卵				牛乳				小麦			
	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value
TA												
陰性	8	18	1.00 (referent)		20	6	1.00 (referent)		22	4	1.00 (referent)	
陽性	8	52	3.03 (0.86-10.7)	0.085	38	22	1.91 (0.62-5.92)	0.259	47	13	1.83 (0.58-7.01)	0.379

c) MMA

	卵				牛乳				小麦			
	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value	陰性	陽性	オッズ比(95%CI)	P value
MMA												
陰性	12	60	1.00 (referent)		50	22	1.00 (referent)		59	13	1.00 (referent)	
陽性	4	10	0.25 (0.05-1.26)	0.092	8	6	2.04 (0.54-7.67)	0.290	10	4	1.72 (0.40-7.46)	0.469

多変量ロジスティクス回帰分析

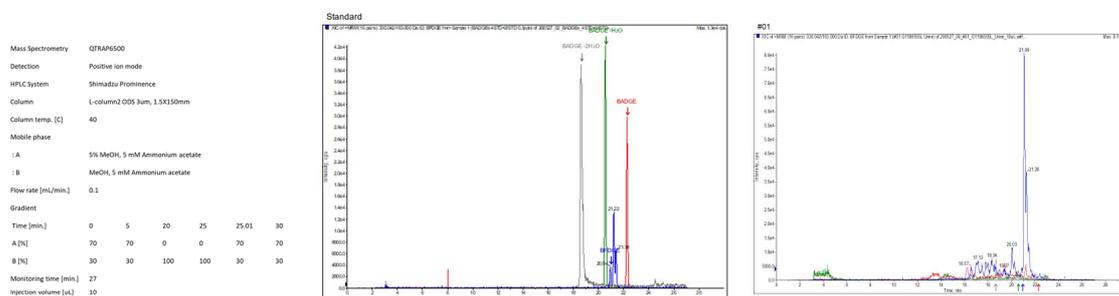
共変数：性、年齢、アレルギーの既往歴、兄弟数、両親の喫煙歴、両親のアレルギーの既往歴

(3) 生体試料中の BADGE、BADGE 水解後の BADGE 水和物(BAGDE・H2O, BAGDE・2H2O)、BFDGE 濃度測定結果例を下に示す。

使用した機器名・条件等

Standard の結果

測定結果例

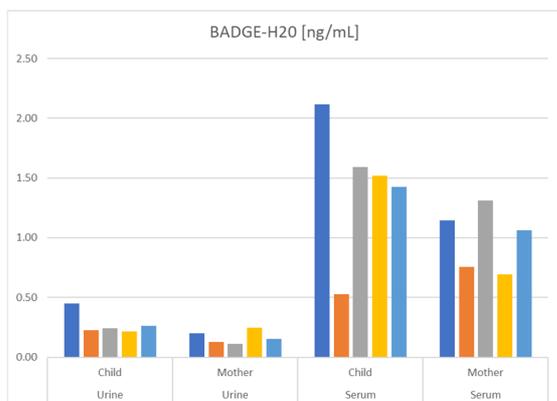


(4) 乳児 10 名の入院中と退院後の血清では、BAGDE、BAGDE・H2O、BFDGE は検出されなかった。入院中である生後 1 か月時点での BADGE・2H2O の結果 median(min, max)は 23.1(2.3-157.6) g/ml, 退院後 7 か月時点で 2.5(0.9-123) g/ml であった。10 名中 9 名は 7 か月時点で 1 か月時と比較して BADGE・2H2O の濃度は低下していた。また、退院後約生後 7 か月時点での食物特異的抗体の

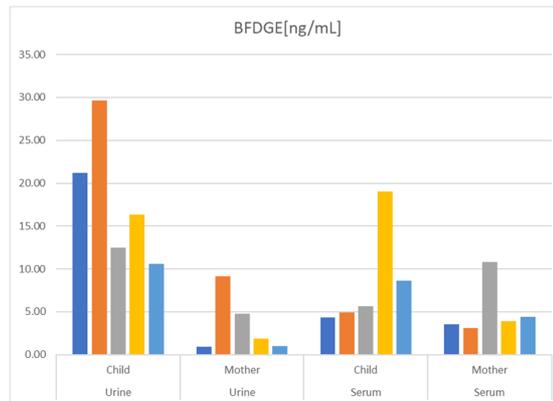
保有状況は、50%（男児4名 女児1名）であり、血清中 BADGE・2H2O 濃度の結果との関係は認められなかった。

(5)小児とその母親の血清、尿中を用いて BADGE、BADGE 水解後の BADGE 水和物(BADGE・H2O, BADGE・2H2O)、BFDGE 濃度を測定した結果、BADGE・H2O と BFDGE が検出されたが(図4、図5) 乳児とは異なり、BADGE・2H2O は検出限界値以下であった。

(図4) BADGE-H2O の結果



(図5) BFDGE の結果



乳児において、BADGE・2H2O の血中濃度が退院後に 90%の乳幼児で低下していた理由は明確にはわからない。しかしながら、特に NICU において使用されるチューブ、カニューレ、注射針、医療機器、軟膏等にエポキシ樹脂（BADGE が主剤）が使用されており、NICU 児は経口・経皮的にエポキシ樹脂にばく露される機会並びに危険性が高いことが指摘されている。したがって、入院中の処置方法、入院期間が本結果に影響した可能性はある。また離乳食等の食事の内容や方法等が影響した可能性もあり、今後曝露源に関する検討は必要である。また乳幼児、小児、成人と検出される BADGE 関連化学物質に違いがあった原因は本研究では明らかにすることはできないが、年齢による代謝の違いや曝露源の違いが影している可能性もあり、今後 in vitro や in vivo 実験による検証が必要であると考えられる。

<引用文献>

Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran PV, Vasukutty JR, Kannan K. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environ Res.* 2015 Feb;137:120-8.

Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. Widespread occurrence and distribution of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in human urine from the United States and China. *Environ Sci Technol.* 2012 Dec 4;46(23):12968-76.

Wang L, Xue J, Kannan K. Widespread occurrence and accumulation of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives in human blood and adipose fat. *Environ Sci Technol.* 2015 Mar 3;49(5):3150-7.

Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Serrano L, Hurtado JA, Fernández MF, Freire C, Olea N. Presence of Bisphenol A and Parabens in a Neonatal Intensive Care Unit: An Exploratory Study of Potential Sources of Exposure. *Environ Health Perspect.* 2019 Nov;127(11):117004.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Vogel CFA, Kawamoto T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Association between bisphenol A diglycidyl ether-specific IgG in serum and food sensitization in young children.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Med Res.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40001-018-0358-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	川本 俊弘 (Kawamoto Toshihiro) (60177748)	産業医科大学・医学部・名誉教授 (37116)	
研究分担者	荒木 俊介 (Araki Shunsuke) (20515481)	産業医科大学・医学部・講師 (37116)	
研究分担者	石原 康宏 (Ishihara Yasuhiro) (80435073)	広島大学・統合生命科学研究科（総）・准教授 (15401)	
研究分担者	柴田 英治 (Shibata Eiji) (90419838)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	小野田 淳人 (Onoda Atsuto) (70835389)		

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