

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2007～2010

課題番号：19209024

研究課題名(和文) 出生コホート研究による環境化学物質の次世代影響ならびに遺伝環境相互作用の解明

研究課題名(英文) A birth cohort study to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation and gene-environment interaction

研究代表者

岸 玲子 (KISHI REIKO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80112449

研究代表者の専門分野：公衆衛生学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：母子保健、環境化学物質、次世代影響、リスク評価、神経発達、遺伝環境相互作用、出生体重、出生コホート

1. 研究計画の概要

(1) 地域ベースで妊婦を対象に立ち上げた胎児期からの前向きコホート研究を継続し、環境化学物質の低濃度曝露による次世代影響の解明とメカニズムに基づいた予防医学的なリスク評価を行う。アウトカムは新生児～7歳で、特に近年増加傾向にある神経発達障害/行動異常、免疫系への影響、感染症とアレルギー疾患を検討する。

(2) 具体的には、①7歳時までの詳細な発達行動検査に基づく神経発達影響と障害を評価し、ADHDなど広汎性発達障害の早期スクリーニングの有用性を検討する、②乳幼児期や学童期の感染症やアレルギー疾患に及ぼす影響など、③胎児期および出生後の曝露評価としてダイオキシン類、PCB類、有機フッ素化合物、水銀、有機塩素化合物などの精密測定を行い、環境化学物質の次世代影響のリスク評価を行うとともに、④環境遺伝相互作用の解明と予防医学的なハイリスクグループの早期発見、早期治療と療養への道を切り拓くことに努める。

2. 研究の進捗状況

(1) 妊婦 514 名とその児を対象とした1産院ベースコホートで、ベースライン時、1歳6ヵ月時、3歳6ヵ月時、7歳時の両親または児の食習慣・生活習慣・職業歴・居住環境・育児環境等を詳細に調べている。児の免疫・アレルギー疾患への影響を検討するために臍帯血 IgE の測定のほか、ATS-DLD および ISSAC の調査票を用いて1歳6ヵ月時、3歳6ヵ月時、7歳時に喘息・アトピー性皮膚炎罹患と化学物質曝露との関係を調査している。

(2) 環境化学物質として母体血中ダイオキ

シン・PCB 異性体類 426 名、母乳中ダイオキシン・PCB 異性体類 250 名、母体血中 PFOS/PFOA 447 名の測定が終了した。

(3) 小児の神経行動発達検査は、生後6ヵ月、1歳6ヵ月時に BSID-II、3歳6ヵ月時に日本語版 Kufman Assessment Battery for Children (K-ABC) 3歳7ヵ月時に日本版 Child Behavior Checklist (CBCL/2-3) が終了し、7歳時に認知能検査(WISC-III)、前頭葉機能検査(ウィスコンシンカードソーティングテスト:KWCST)、運動機能評価(上肢運動遂行検査)および遊び行動の調査を開始した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している

(1) 母体血中ダイオキシン類の異性体濃度と出生体重との関係では、Total PCDDs、Total PCDDs/PCDFs、異性体では特に、1、2、3、6、7、8-HxCDF が Total PCDFs において有意に低下し、この傾向は男児において顕著であったことを発表した。

(2) 母体血中 PFOS・PFOA 濃度と出生体重との関連では、PFOS 濃度のみで有意な低下が見られ、性別では女児のみで有意な負の関連が見られたことを発表した。

(3) マイクロアレイ法を開発し、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K 遺伝子多型で RT-PCR 法との妥当性を得たことを発表した。

(4) 喫煙妊婦では血中 PCB・ダイオキシン類 TEQ 値が有意に低下した。さらに、母体血中ダイオキシン類濃度と遺伝子多型との関連を解析すると、AhR R554K (G>A) 遺伝子多型では GA/AA 型と比べて GG 型の場合、Total Non-ortho PCBs および Mono-ortho PCBs 有

意に減少した。さらに異性体別でも Non-ortho PCBs の 3,3', 4,4' -TeCB (#77)、3,3', 4,4', 5-PeCB (#126) の 2 種、また、Mono-ortho PCBs の 2', 3,4,4', 5-PeCB (#123)、2,3', 4,4', 5-PeCB (#118)、2,3,3', 4,4' -PeCB (#105)、2,3,4,4,5,5-HxCB (#167) の 4 種が有意に減少したことを報告した。

(5) 妊娠中の環境要因として新たに注目されている妊娠中抑うつに着目して児の発達との関連を解明するために、エジンバラ産後うつ尺度 (EPDS) と生後 6 ヶ月児を対象としたベイリー発達検査 (BSID-II) を実施した。基本属性、産後抑うつ及び家庭環境で調整したところ、調整前では妊娠中抑うつが高いほど児の認知発達が遅れることが示唆されたが、調整後は在胎週数の影響の方が強く現れ、在胎週数が短いほど児の認知発達が遅れることを報告した。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 妊婦 2 万人とその児を対象とした大規模コホートで「Conners EC (3-5 才用)」、「Conners 3P (6-17 才用)」を使用して ADHD 関連症状を評価する。

(2) 1 産院ベースコホートで精密検査に同意した 7 歳児に詳細な神経心理学的評価継続して実施する。

(3) 1 産院ベースコホートで妊娠期の環境化学物質曝露による母児甲状腺機能への影響と乳幼児期から学童期における神経発達へのリスクを解明する。

(4) 水酸化 PCB, PFOS/PFOA などの有機フッ素系化合物、フタル酸エステルなどの環境化学物質の測定を GC/MS や LC/MSMS などを用いて行う。高感度コチニン測定用 ELISA 法を用いて受動喫煙曝露のバイオマーカーである母親の血漿および児の尿のコチニン濃度を測定する。

(5) 曝露に対する遺伝的感受性の差を代謝に関わる異物代謝酵素の多型・ハプロタイプを母児 DNA で解析し、児の発育・発達、ADHD など発達障害における複合作用と交互作用を解明する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere* 78 (2) 185-192 2010 査読有
2. Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S,

Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 109(7) 906-913 2009 査読有

3. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 117(4) 660-667 2009 査読有

4. Kishi R, Sata F, Yoshioka E, Ban S, Sasaki S, Konishi K and Washino N. Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 102(2) 191-203 2008 査読有

5. Sasaki S, Sata F, Katoh S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, Konishi K, Ban S, Ishizuka M, and Kishi R. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the N-nitrosamine-metabolizing enzyme genes *NQO1* and *CYP2E1*. *Am J Epidemiol*. 167(6) 719-726 2008 査読有

[学会発表] (計 2 件)

1. Yila TA, Sasaki S, Braimoh TS, Kobayashi S, Limpar M, Yoshioka E, Kishi R. Effects of maternal smoking and 5, 10-MTHFR C677T Polymorphism on infant's birthweight -The impact of folic acid supplementation-. 3rd Annual Conference on Genomics of Common Diseases September 23-26, 2009 Cambridge, UK

2. Kishi R, Washino N, Miyashita C, Sasaki S, Yuasa M, Yoshioka E, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, and Hori T. Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to IgE level of Newborn and Allergic and Infectious Diseases of Infants-Hokkaido Study on Environment and Children's Health-3rd WHO International Conference on CEH June 7-10, 2009 Bexco, Busan, Korea

[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]

研究内容 : <http://www.med.hokudai.ac.jp/~pubmed-w/kenkyu/index.htm>

研究成果 : <http://www.med.hokudai.ac.jp/~pubmed-w/gyouseki/index.htm>