

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03615

研究課題名（和文）成分や粒径別粒子状物質の妊娠への影響をバイオマーカーでとらえる環境影響評価研究

研究課題名（英文）Pregnancy health effects of fine particulate matter by composition and particle size based on biomarkers

研究代表者

道川 武紘（Michikawa, Takehiro）

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：80594853

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では「妊娠初期を中心とする微小粒子状物質への曝露が妊娠に関連したバイオマーカー変動に影響している」か検討し、大気汚染物質と周産期アウトカムとを結びつけている機序の解明を目指すために、妊娠初期の妊婦に研究協力を依頼した。妊娠第1三半期におけるPM2.5全体質量濃度と成分濃度によって、妊娠初期の血清中バイオマーカー（炎症・酸化ストレスマーカー、胎盤機能関連マーカー）値に違いがあるか検討したところ、全体濃度だけでなく水溶性有機炭素濃度が相対的に高い群で炎症反応が上昇する傾向にあることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊婦がPM2.5に曝露されることで、出生時に負の健康影響（早産の増加や出生体重の低下、低出生体重児の増加など）が現れるということが指摘されているが、まだ関連性を示したに留まり因果関係は明らかでない。本研究では、PM2.5の曝露によってバイオマーカーレベルの変動があることを示し大気汚染物質と周産期アウトカムとを結びつけている機序の一旦を示した。とくにPM2.5の特定成分に踏み込んだことで、今後健康リスクを下げていくための発生源別PM2.5削減対策に資するような知見の提供につながったと考える。

研究成果の概要（英文）： In this study, we examined whether exposure to fine particulate matter (PM2.5) during the first trimester was associated with biomarker variability, and attempted to elucidate the mechanisms linking PM2.5 exposure and perinatal outcomes. We recruited pregnant women during early pregnancy. When we explored the association between exposure to total PM2.5 mass and its component concentrations over the first trimester and the serum biomarker levels, such as inflammatory markers, oxidative stress markers and placental functional markers, we found that inflammatory marker levels tended to increase among women who exposed to relatively high concentrations of total mass and water-soluble organic carbon.

研究分野：環境保健

キーワード：大気汚染 粒子 化学組成 妊娠 周産期

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊婦が粒子状物質を中心とする大気汚染物質に曝露されることで、出生時に負の健康影響(早産の増加や出生体重の低下、低出生体重児の増加など)が現れるということが指摘されている。しかしながら、米国環境保護庁は最新の粒子状物質に関する科学的情報を整理した報告書(US Environmental Protection Agency, Integrated Science Assessment for Particulate Matter 2019)の中では、粒子状物質の妊娠出産に係る影響について知見が増えていて関連性に因果関係が示唆されるとは指摘しつつも、まだ結果に一貫性をみとめず結論づけられない状況であるとされた。

我々は、H30～R2年度 基盤研究(B) 18H03388 「微小粒子状物質(PM<sub>2.5</sub>)とその成分曝露がもたらす妊婦・胎児の健康影響評価」によって、2010年以降PM<sub>2.5</sub>質量濃度が全国で測定されるようになってからのデータを使い、PM<sub>2.5</sub>の周産期影響について全体質量濃度だけでなく成分濃度も使いながら研究を進めてきた。その結果、炭素成分が胎盤機能不全から生じると指摘されている妊娠合併症群のリスクを上昇させていたこと(Michikawa T, et al. J Expo Sci Environ Epidemiol 2022;32:135-145)、硫酸イオン濃度と出生体重および胎盤重量に負の関連性が観察されること(Takeda Y, et al. J Occup Environ Med 2021;63:771-778)などを明らかにした。これらの結果から、我々は日本においても妊娠中のPM<sub>2.5</sub>と周産期アウトカムとの関連性があるという確信を持ち、曝露とアウトカムを結びつける経路の中で“胎盤”が大きな役割を持っているのではないかと考えるようになった。実際に海外からは、大気汚染物質が胎盤に到達していることを指摘した報告もある(Hannelore B et al. Nat Commun 2020;10:3866)。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、妊娠初期におけるPM<sub>2.5</sub>への曝露が妊娠に関連したバイオマーカー(炎症・酸化ストレスマーカー、胎盤機能関連マーカー)と関連しているのか検討することである。

### 3. 研究の方法

本研究は、東邦大学医学部倫理委員会に研究計画の審査を申請し、承認を得て実施した(承認番号 A22046)。参加者からは書面による同意を得た。

#### (1) 対象者

東邦大学大森病院で出産予定の18歳以上単胎妊娠妊婦で妊娠13週目までの妊婦に参加協力を求めて、同意が得られた方を登録した。2023年度末(2024年3月末)までに133人が参加登録した。参加登録の質問票調査を実施するとともに、妊婦健診における初期採血検査のタイミングで研究用の検体提供を頂いた。

#### (2) PM<sub>2.5</sub>測定

東邦大学大森キャンパス敷地内(地上36m 屋上)に大気エアロゾル化学成分連続自動分析装置(紀本電子 ACSA-14)を設置し、PM<sub>2.5</sub>全体質量濃度と成分濃度(黒色炭素[OBC]、水溶性有機炭素[WSOC]、硝酸イオン[NO<sub>3</sub><sup>-</sup>]、硫酸イオン[SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>])を測定した。本調査参加者の概ね9割は大田区在住の方で東邦大学での測定濃度を割り当てても曝露の誤分類の程度は小さいと考えた。実際に、大田区内の東糞谷測定局(大学から直線2km)におけるPM<sub>2.5</sub>全体質量濃度(日平均)については、東邦大学での測定値との相関係数は0.97と非常に強い相関がある。今回は、妊娠第1三半期(13週まで)の平均濃度を推計した。

#### (3) バイオマーカー測定

提供頂いた血液は直ちに血清分離し、冷蔵した状態でSRL社に運搬し、高感度C-reactive protein(hCRP)はラテックス凝集比濁法で、可溶性fms様チロシンキナーゼ1(sFlt-1)と胎盤増殖因子(PIGF)は電気化学発光免疫測定法(ECLIA)にて測定した。炎症マーカーであるhCRPは炎症があると値が高くなり、sFlt-1とPIGFの比(sFlt-1/PIGF比)は値が高くなると妊高血圧腎症の発生可能性が高くなると言われている。

#### (4) 統計解析

PM<sub>2.5</sub>全体質量濃度と成分濃度によって、相対的に濃度が低い群、高い群の2群に分けて、hCRPとsFlt-1/PIGF比を比較した。2群間に濃度の違いがあるか、Student's t-testを行った上で、重回帰モデルを組んで年齢、妊娠前肥満度、つわり症状を調整して検討した。分析にはSTATA16を用いた。

#### 4. 研究成果

今回、データが整理できた 114 名について分析を実施した。参加者の平均年齢は 35.3 (4.9) 歳、登録時の平均妊娠週数はおおよそ 10 週であり、大部分喫煙習慣のない妊婦であった。妊娠第 1 三半期 (13 週まで) の PM<sub>2.5</sub> 全体平均濃度は、10.1 (標準偏差 = 1.3) μg/m<sup>3</sup> であった。hCRP の平均濃度は 0.23 (0.30) mg/dL で、最高値 1.74 mg/dL となっており急性の感染症が起きている本目的のための解析からは除外した方が良さそうな参加者はいなかった。その他、参加者の背景情報は表 1 に示す。

表 1. 参加者の背景情報		
変数		平均(標準偏差) あるいは頻度(%)
登録時年齢(歳)		35.3 (4.9)
登録時妊娠週数(週)		9.9 (1.4)
妊娠前肥満度(kg/m <sup>2</sup> )		22.0 (4.1)
妊娠前からの喫煙習慣	紙巻きたばこ	1.9%
	加熱式たばこ	2.8%
	電子たばこ	1.8%
受動喫煙の機会があった		13.1%
妊娠前からの飲酒習慣あり		54.2%
初産婦		48.6%
不妊治療で妊娠		41.8%
つわり症状あり		68.2%
既婚者		99.1%
教育歴 16年以上		57.7%
妊娠第 1 三半期(13 週まで)の平均濃度(μg/m <sup>3</sup> )		
	PM <sub>2.5</sub> 全体濃度	10.1 (1.3)
	黒色炭素(OBC)	0.3 (0.1)
	水溶性有機炭素(WSOC)	0.5 (0.1)
	硝酸イオン(NO <sub>3</sub> )	1.0 (0.5)
	硫酸イオン(SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	1.6 (0.4)
妊娠初期血清中濃度		
	高感度C-reactive protein (hCRP) (mg/dL)	0.23 (0.30)
	可溶性fms様チロシンキナーゼ 1 (sFlt-1) (pg/mL)	1509 (541)
	胎盤増殖因子(PIGF) (pg/mL)	40 (28)
	sFlt-1/PIGF比	52 (34)

表 2 には、妊娠第 1 三半期の PM<sub>2.5</sub> 全体質量濃度と成分濃度とで相対的に低い群高い群の 2 群を定義し、各群での hCRP と sFlt-1 / PIGF 比を集計した結果を提示する。PM<sub>2.5</sub> 全体質量濃度および WSOC 濃度が低い群よりも高い群で hCRP 値が高い傾向であった。PM<sub>2.5</sub> 曝露と妊娠高血圧腎症との関連性が報告されていることから (Bai W, et al. Environ Res 2020;185:109471)、PM<sub>2.5</sub> 濃度が高い群で sFlt-1 / PIGF 比が高くなることを想定していた。PM<sub>2.5</sub> 全体質量濃度と成分濃度によって必ずしも想定通りの方向性ではなかったが、いずれにしても統計学的に有意な差はなかった。

既存の知見同様に (Liu Q, et al. Int J Hyg Environ Health 2019;222:756-764)、PM<sub>2.5</sub> 曝露の高い集団で炎症マーカーが上昇する傾向を観察した。本研究では、妊婦を対象にその影響が何の成分に由来しているのか調べたところに新規性がある。PM<sub>2.5</sub> 濃度削減対策に活かすためにも成分別に周産期影響を調べていく必要があると考える。

	相対的低濃度 (n = 57)	相対的高濃度 (n = 57)	p-value*	p-value**
PM <sub>2.5</sub> 全体濃度	< 10.0 µg/m <sup>3</sup>	>= 10.0 µg/m <sup>3</sup>		
hCRP (mg/dL), 平均(標準偏差)	0.18 (0.03)	0.30 (0.06)	0.06	0.32
sFlt-1/PIGF比, 平均(標準偏差)	55.2 (4.8)	48.8 (5.2)	0.37	0.46
黒色炭素(OBC)	< 0.24 µg/m <sup>3</sup>	>= 0.24 µg/m <sup>3</sup>		
hCRP (mg/dL), 平均(標準偏差)	0.24 (0.04)	0.23 (0.04)	0.95	0.50
sFlt-1/PIGF比, 平均(標準偏差)	47.1 (4.0)	59.0 (6.2)	0.09	0.13
水溶性有機炭素(WSOC)	< 0.50 µg/m <sup>3</sup>	>= 0.50 µg/m <sup>3</sup>		
hCRP (mg/dL), 平均(標準偏差)	0.17 (0.02)	0.32 (0.06)	0.02	0.06
sFlt-1/PIGF比, 平均(標準偏差)	49.6 (4.3)	55.4 (5.8)	0.42	0.51
硝酸イオン(NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	< 0.93 µg/m <sup>3</sup>	>= 0.93 µg/m <sup>3</sup>		
hCRP (mg/dL), 平均(標準偏差)	0.20 (0.03)	0.28 (0.06)	0.20	0.23
sFlt-1/PIGF比, 平均(標準偏差)	49.9 (4.2)	55.1 (5.9)	0.47	0.47
硫酸イオン(SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	< 1.57 µg/m <sup>3</sup>	>= 1.57 µg/m <sup>3</sup>		
hCRP (mg/dL), 平均(標準偏差)	0.23 (0.04)	0.24 (0.32)	0.95	0.40
sFlt-1/PIGF比, 平均(標準偏差)	60.0 (6.2)	46.6 (4.0)	0.06	0.10
* t-test				
** 重回帰モデルを使い年齢、妊娠前肥満度、つわり症状を調整				

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 道川武紘	4. 巻 70
2. 論文標題 妊娠初期の微小粒子状物質濃度と臍帯附着部異常との関連性について	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 東邦医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 47-50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14994/tohoigaku.2022-057	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 Michikawa T	4. 巻 30
2. 論文標題 Which components of fine particulate matter have adverse vascular health?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 1547-1548
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.ED232	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Michikawa T, Morokuma S, Yamazaki S, Yoshino A, Sugata S, Takami A, Nakahara K, Saito S, Hoshi J, Kato K, Nitta H, Nishiwaki Y	4. 巻 5
2. 論文標題 Maternal exposure to fine particulate matter and its chemical components increasing the occurrence of gestational diabetes mellitus in pregnant Japanese women.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 480-490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.31662/jmaj.2022-0141	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 -
1. 著者名 Michikawa T, Morokuma S, Takeda Y, Yamazaki S, Nakahara K, Takami A, Yoshino A, Sugata S, Saito S, Hoshi J, Kato K, Nitta H, Nishiwaki Y	4. 巻 51
2. 論文標題 Maternal exposure to fine particulate matter over the first trimester and umbilical cord insertion abnormalities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 191~201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ije/dyab192	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 Michikawa T, Morokuma S, Yamazaki S, Takami A, Sugata S, Yoshino A, Takeda Y, Nakahara K, Saito S, Hoshi J, Kato K, Nitta H, Nishiwaki Y	4. 巻 32
2. 論文標題 Exposure to chemical components of fine particulate matter and ozone, and placenta-mediated pregnancy complications in Tokyo: A register-based study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Expo Sci Environ Epidemiol	6. 最初と最後の頁 135 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41370-021-00299-4	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 道川武紘
2. 発表標題 環境汚染物質の妊婦への健康影響: 産科合併症に着目して
3. 学会等名 第31回日本臨床環境医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 道川武紘, 吉野彩子, 高見昭憲, 武田悠希, 菅田誠治, 藤谷雄二, 山崎新, 西脇祐司.
2. 発表標題 東京都区部におけるPM2.5質量及び成分濃度の現状と季節変動.
3. 学会等名 第94回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Michikawa T, Morokuma S, Yamazaki S, Yoshino A, Sugata S, Takami A, Nakahara K, Saito S, Hoshi J, Kato K, Nitta H, Nishiwaki Y
2. 発表標題 Association between maternal PM2.5 exposure and gestational diabetes mellitus in Tokyo, Japan
3. 学会等名 The 34th Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeda Y, Michikawa T, Morokuma S, Yamazaki S, Nakahara K, Yoshino A, Sugata S, Takami A, Saito S, Hoshi J, Kato K, Nitta H, and Nishiwaki Y
2. 発表標題 Fetoplacental weight ratio in relation to PM2.5 exposure during the gestation in Tokyo, Japan.
3. 学会等名 33rd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michikawa T, Morokuma S, Takeda Y, Yamazaki S, Nakahara K, Takami A, Yoshino A, Sugata S, Saito S, Hoshi J, Kato K, Nitta H, and Nishiwaki Y
2. 発表標題 Exposure to PM2.5 in early pregnancy was associated with abnormal cord insertion in a Japanese pregnant population.
3. 学会等名 Society for Social Medicine Annual Virtual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道川武紘, 武田悠希, 吉野彩子, 高見昭憲, 今村晴彦, 朝倉敬子, 西脇祐司
2. 発表標題 東京都区部におけるPM2.5質量及び成分濃度の比較
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道川武紘
2. 発表標題 大気汚染物質と妊婦・子どもの健康影響：測定局データと産科合併症
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福井次矢 高木誠 小室一成 (総編集) 道川武紘 (部分執筆)	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224
3. 書名 今日の治療指針2024年版 17 環境・職業因子による疾患 大気汚染・PM2.5による健康障害	

〔産業財産権〕

〔その他〕

環境疫学研究によるPM2.5と妊娠糖尿病との関連性についての知見 <a href="https://www.toho-u.ac.jp/press/2022_index/20221004-1234.html">https://www.toho-u.ac.jp/press/2022_index/20221004-1234.html</a>
---

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	西脇 祐司  (Nishiwaki Yuji)  (40237764)	東邦大学・医学部・教授   (32661)	
研究分担者	中田 雅彦  (Nakata Masahiko)  (10294646)	東邦大学・医学部・教授   (32661)	
研究分担者	高見 昭憲  (Takami Akinori)  (00262030)	国立研究開発法人国立環境研究所・地域環境保全領域・領域長   (82101)	



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 分 担 者	諸隈 誠一  (Morokuma Seiichi)  (50380639)	九州大学・医学研究院・教授    (17102)	

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