

研究課題名：前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明(H14-食品・化学-016)

主任研究者名：所属機関 北海道大学

氏 名 岸 玲子

1. 研究目的

化学物質による次世代影響は大きな懸念である。そこで、

- 前向き (population-based) コホート研究を行い、地域ベースでの尿道下裂、停留精巣等の先天異常の発生率を正確に把握する。
- 前向きコホート研究で、同意を得られた妊婦を対象に、器官形成期に焦点をあてて、妊娠時の母体血、出産時の母体血、臍帯血を保存し、化学物質 (有機塩素系殺虫剤、PCB、植物性エストロゲン等) の濃度の暴露量の測定を行い、化学物質と疾患との直接的な関連を追求する。
- 化学物質の代謝に関係の深い薬物代謝酵素等の遺伝子多型について検討する (このような遺伝子多型による個体の感受性の検討は予防上、重要である)。
- 症例対照研究を行い、尿道下裂、停留精巣等のリスク要因を検討する。

2. 研究の進捗状況及び得られている成果

(1) 地域ベースでの先天異常のモニタリング

- ・ 北海道における先天異常の正確な発生率の把握をめざしている。

平成 15 年 11 月現在で、北海道産婦人科医会に属している全道 198 施設 (分娩を行っていない施設も含む) のうち、40 産科施設の協力が得られている。

回収済みの妊婦 1262 人の調査票を対象として、集計した。

栄養補助剤 (サプリメント) を服用している妊婦の割合は、19.9%であった。その服用開始時期は、葉酸、鉄剤については、妊娠がわかってからの割合が高かった。

妊娠前の妊婦の喫煙率は、38.5%であり、妊娠初期も喫煙している割合は 12.5%と高率であった。

- ・ 723 人の妊娠 13 週未満の血清を、化学発光免疫測定法 (CLIA 法) を用いて葉酸の測定を行ったところ、全妊婦の平均血清葉酸値は、7.5ng/ml であり、非喫煙群と比較して、喫煙群の血清葉酸値は有意に低かった。

(2) 前向きコホート研究

- ・ 同意を得られた妊婦を対象に、器官形成期から、分娩時にいたる小児泌尿器系をはじめとする先天異常の成因に関する疫学研究を実施している。平成 16 年 4 月末までに 3,568 人が参加し、平成 16 年度末には約 8,000 人の参加を見込んでいる。

(3) 症例対照研究

- ・ 泌尿器科で経過観察中の尿道下裂症例、手術を受けた停留精巣症例、小児科入院または通院中の男児 (対照) を対象に、父母の職業、生活習慣、既往歴等に関する質問

紙調査を実施し、低出生体重、妊娠中毒症等と尿道下裂との関連及び帝王切開、父親の喫煙・ディーゼル暴露と停留精巣との関連を明らかにした。

尿道下裂と関連がみられた低出生体重や妊娠中毒症は胎盤機能と深い関連があり、停留精巣と関連がみられたディーゼル等化学物質暴露については個体の感受性素因をさらに詳細に検討する必要があると考えられた。

- ・ 尿道下裂、停留精巣の児の母について、
 - 異物代謝酵素遺伝子 CYP1A1、GSTM1、GSTT1 の多型と疾患リスクについて検討したところ、CYP1A1MspI 多型の変異型アリルを持つと尿道下裂のリスクが有意に低下し（オッズ比 0.34、95%信頼区間 0.12-0.93）、停留精巣の場合も、有意ではないがリスクの低下傾向がみられた。
 - また、ステロイド 5 α -リダクターゼ 2 型（SRD5A2）、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 3 型（HSD17B3）遺伝子多型との関連を検討した。SRD5A2 遺伝子の L89V 多型は有意ではないが V アリルを多く持つ程、低下傾向が認められた。一方、HSD17B3 遺伝子の G289S 多型では、S アリルを多く持つ程、増加傾向を示し、S/S 型では有意のリスク上昇（オッズ比 3.91、95%信頼区間 1.16-13.2）が認められた。

これらからホルモン環境の微妙な変化、特にアンドロゲン優位が尿道下裂のリスク低下、逆にエストロゲン優位がリスク上昇をもたらすことが示唆された。

(4) 暴露評価

- ・ 器官形成期である妊娠第 12 週に妊婦から採取し、保存しておいた血液中の化学物質の測定を行い、暴露量と小児泌尿器奇形などの先天異常との関連を検討し、コホート内症例対照研究の形でリスク評価を行う。
 - 有機フッ素化合物（パーフルオロオクタン sulfonate (PFOS)、ペルフルオロオクタン酸 (PFOA)）の測定を母体血-臍帯血 15 組で行った。PFOS は胎盤から胎児に移行することが明らかになった。
 - ダイオキシン・PCB の暴露量測定は、5 ml 程度の血液で分析可能な方法での評価の検討を行った。高速溶媒抽出器抽出で添加回収率は 40~120% と良好で、脂質抽出率も従来法と同じであった。

(5) マイクロアレイによる多種類の遺伝子多型解析

- ・ 化学物質の代謝に関連のあると考えられている約十数種の薬物代謝酵素、レセプターなどの遺伝子多型のマイクロアレイを用いて、同時解析を行っている。平成 16 年度は低出生体重と喫煙との関連を中心に解析している。

(6) 不妊症、不育症、子宮内膜症の症例対照研究

- ・ 不育症、不妊症の患者に環境因子の寄与に関する疫学研究を行い、居住環境、生活習慣、ストレスなどに関する質問紙調査法により評価を行った。
- ・ 同時に末梢血の DNA を用いて遺伝要因の検討を行った。平成 15 年度は、不育症に対する CYP1A2 遺伝子多型とカフェイン摂取との関連を明らかにした。

3. 今後の予定

(1) 地域ベースでの先天異常のモニタリング

- ・ 発生率の地域差、季節変動などを疫学的に検討することによって、環境要因と疾患との関連を、より詳細に検討する。
- ・ 診断の困難な男児生殖器の異常に関しては、一定の基準を設けて、小児泌尿器医による専門的な診断システムの導入を検討する。停留精巣は自然下降することがあるため、1歳時点で専門医の診断が重要である。現在まで、4ヶ月の時点で、生下時の体重、身長、胸囲、頭囲と妊婦・パートナーの妊娠時の喫煙の有無を調べ、1歳時点ではアレルギーに関する質問紙調査を行う予定で準備している。

(2) 前向きコホート研究

- ・ 妊婦1万人が参加した時点で、低出生体重などの産科異常、停留精巣など比較的有病率の高い先天異常、総マーカー奇形で、リスク要因を検討する。2万人の妊婦の参加が得られれば、心奇形、口蓋裂などの比較的稀な先天異常リスク評価も検討が可能になる。
- ・ 出生以後の健康状態（身体発達・アレルギーなど）の評価も行い、胎児期の内分泌かく乱物質暴露状況と乳児発達の関連も明らかにする。

(3) 症例対照研究

- ・ 異物・ステロイド代謝酵素など尿道下裂、停留精巣に関連すると考えられる遺伝子多型を、母親と児の双方で検討し、母親・父親の環境要因と交互作用も併せて検討し、ハイリスク群を同定し、予防対策を検討する。

(4) 暴露評価

- ・ コホート内症例対照研究の形で、有機フッ素化合物（PFOS、PFOA）、ダイオキシン・PCB、アルキルフェノール化合物と低出生体重、先天異常との関連を検討する。

(5) マイクロアレイによる多種類の遺伝子多型解析

- ・ 低出生体重と喫煙との関連に加え、先天異常と尿道下裂、停留精巣など多種類の遺伝子多型解析の関連を検討する。喫煙以外の飲酒、食事、職業暴露などの環境因子も交絡要因として検討する。

(6) 不妊症、不育症、子宮内膜症の症例対照研究

- ・ カフェイン摂取とCYP1A2遺伝子多型の詳細な検討に加え、他の遺伝-環境交互作用を検討する。

4. 研究の概要が一見して分かる図表（ポンチ絵）