

池田敦子氏 講演

有機フッ素化合物と子どもの健康

—「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」の成果から

[文責] 広報委員会

2022年1月19日にウェビナーで、北海道大学池田敦子教授に「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」（以下、北海道スタディ）の成果から、有機フッ素化合物と子どもの健康についてご講演いただきました。



池田敦子氏
北海道大学大学院保健科学研究院健康科学分野教授。北海道大学環境健康科学研究教育センター、WHO環境化学物質による健康障害予防研究協力センターを兼任。北海道スタディのメンバー。

北海道スタディとは

合成化学物質の数は増加し続けており、米国の化学物質登録サービス（CAS）にはすでに2億物質近くが登録されており、今と同じペースが続けば、2055年までに新たに6億5000万以上の新規化学物質が追加されると考えられています。この中には環境中に放出されると内分泌かく乱作用による健康影響が懸念される物質（外因性内分泌かく乱物質）もあります。動物実験や高レベルでのばく露では、先天異常の発症、精子数の減少、乳がんや子宮内膜症の増加、アレルギー疾患の増加、乳幼児の行動・学習能力の低下が報告されています。しかし、一般的な環境レベルでのヒトへの影響はまだ明らかになっていません。そのため、北海道スタディが始まりました。

北海道スタディは、2001年から①札幌コーホート（札幌市の一つの産科施設の妊婦514名）と②北海道大規模コーホート（北海道37医療機関の妊婦2万926名）という二つの出生コーホート研究です。比較的低濃度の環境化学物質による次世代影響を解明することを目的とし、母体血・臍帯血を保存し、胎児期および生後のばく露評価を実施し、先天異常、出生時体格、発育、神経行動発達、免疫・アレルギー、内分泌ホルモン等のリスク評価を行っています。また、化学物質代謝や疾病感受性遺伝子などを考慮したハイリスク群の特定（遺伝子多型 SNPs）や環境遺

伝交互作用、エピゲノム解析を通じたメカニズムの解明にも取り組んでいます。

DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説は、「将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の環境の影響を強く受けて決定される」という考え方です。もちろん、同じ環境でも将来の疾病や健康状態には個人差(感受性)があり、環境によるエピゲノム変化が将来の疾病や健康状態を規定することも考えられます。北海道スタディは、出生コーホート研究の長期追跡によって実現するライフコースアプローチ、つまり、胎児期や出生時期のデータを取得し、その子が成長した後も調査を続け、胎児期や出生時からの環境が将来の疾病や健康状態にどのような影響を与えるのかを明らかにしようとしています。

有機フッ素化合物とは

有機フッ素化合物は、「永遠の化学物質（フォエバー・ケミカル）」といわれるほど、残留性が高いものです。水や油をはじく撥水性・撥油性があり、熱や薬品への耐性が高く、化学的に安定しているなどの様々な性質から、食品包装や、焦げつかないフライパンなどの調理器具、消火剤、アウトドア用の衣類等に、広く使用されています。非常に便利なのですが、自然環境へ放出されると、その分散性の高さから、地下水及び地表水を汚染し、ひいては飲料水が汚染される可能性があります。クジラやホッキョクグマの体内からも検出されるので、すでに広く世界中に拡散していると考えられます。残留性が高く、生体内に蓄積しやすい性質があり、ヒトの血清中での半減期が、PFOSでは5.4年、PFOAでは3.8年もあります(Olsen et al. 2007)。ヒトへのばく露経路には、飲用水、食物、食品容器、ハウスダストなどがあります。有機フッ素化合物には、外因性内分泌かく乱作用があると考えられています。

有機フッ素化合物へのばく露と健康影響

北海道スタディでは、残留性が高い有機汚染物質、半減期が短いけれども日常的に使われている物質を含む、様々

な化学物質を測定しています。有機フッ素化合物は11種類を測定していますが、そのうちPFOSは100%、PFOAは93%の母体血から検出されています。有機フッ素化合物は、母体血から臍帯血に移行するので、母親が汚染されると、生まれてくる子どもも汚染されていることになります。また、出産の際に経血とともに有機フッ素化合物が排出されますので、PFOS、PFOAの血中濃度は、初産婦よりも経産婦、妊娠中よりも出産後の方が低い値となっています。

北海道スタディでは、有機フッ素化合物は低濃度であっても、胎児期ばく露は次世代（生まれてくる赤ちゃん）に様々な健康影響を与える可能性が分かりました。具体的には、①出生時体格、②甲状腺ホルモン・発達、③性ホルモン・ステロイドホルモン、④免疫・アレルギー、⑤エピゲノム（DNAメチル化）との関連が認められました。

① 出生時体格

母体血中PFOS濃度が10倍になると女の子の出生体重が約270g小さくなっていました。DOHaD仮説からは、小さく生まれると、成人になったときの脳血管疾患等の罹患リスクが高くなる可能性が報告されており、出生体重が小さくなることは避けるべきと考えられます。なぜPFOSにばく露すると、出生時の体格が小さくなるかメカニズムはまだ分かっていません。

② 甲状腺ホルモン・発達

母体血中PFOS濃度が高いと、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の値が高くなることは、札幌と北海道、両方のコーホートで確認されたので、PFOSの作用である可能性が高いです。一方、甲状腺ホルモンを介在して、注意欠陥多動症（ADHD）が増えるのではないかと仮説を立てましたが、北海道コーホートでは、むしろ8歳児のADHDのリスクを下げるという結果でした。しかし、これを望ましい効果があったととらえるのではなく、内分泌かく乱があったとみるべきでしょう。

③ 性ホルモンやステロイドホルモン

臍帯血から出生時の性ホルモン値を測定しました。胎児期の有機フッ素化合物へのばく露により、男の子では女性ホルモンであるエストラジオール値が上がり、男性ホルモンであるテストステロンに対する比率が下がりました。女の子についても、女性ホルモンであるプロゲステロンとプロラクチン値が有意に下がったので、出生時の性ホルモンをかく乱する可能性が示唆されています。また出産時のステロイドホルモン代謝系のかく乱の可能性もあります。

④ 免疫・アレルギー

胎児期にPFOAにばく露すると、女の子については、

出生時の免疫グロブリンであるIgEというたんぱく質の値が低くなるという結果でした。4歳児のアレルギー・感染症罹患歴を見ると、母体血中の有機フッ素化合物の濃度が高まると、アレルギーのリスクが下がるのですが、感染症罹患リスクは上がっていました。同じお子さんたちを7歳まで追跡した結果、胎児期のばく露濃度が高いと、鼻結膜炎と湿疹のリスクは低下する一方、肺炎やRSウィルスの感染症罹患リスクを増加させることが分かりました。次世代の免疫毒性の可能性を示唆しています。まだはっきりとは分かっていませんが、免疫機能低下が有害化学物質へのばく露に関連するとすれば、非常に憂うべきことです。

⑤ エピゲノム（DNAメチル化）

ゲノムにメチル基がくっつくことをDNAメチル化といい、DNAのプロモーター領域がメチル化すると、その遺伝子は使われなくなります。赤ちゃんがどれくらいぼちぼちりしているかを示すボンデラル指数が低いことは、PFOAの高ばく露と関連し、IGF2という成長関連遺伝子のメチル化が介在していると考えられました。続いて、DNA45万か所のメチル化を検討したところ、胎児期のPFOS・PFOAばく露によるメチル化変化を同定しましたが、具体的にどのように健康影響に関係するかはまだ説明することができません。今後も出生コーホートにおいてエピゲノム変化を観察する必要があると考えています。

今後の研究課題と方向性

今後の研究課題としては、胎児期の環境化学物質へのばく露の影響がいつまで続くのか、将来の疾患発症との関連を明らかにすることがあります。また、環境化学物質の規制は限定的であり、未規制の様々な類縁化合物や代替物質が製造されていて、私たちは、食事、日用品の使用やハウスダストを介し、恒常的にばく露しています。私たちは化学物質のカクテルの中で生きています。一般生活でばく露するレベルであっても、動物実験同様、男の子の生殖器系の発生に影響する可能性が分かったので、さらに研究を進める必要があります。

子ども本人のばく露も調べていかなければならず、北海道スタディでは、7歳の子どもの尿中のフタル酸エステル類やリン系難燃剤、ビスフェノール類濃度を測定しました。さらに、北海道スタディに初期に参加した、一番大きいお子さんは現在18歳です。生殖やいわゆる生活習慣病への影響の検証はこれからですので、成人したお子さんご本人の同意を得て、今後も調査を続けていきます。