

子どもの発達への化学物質の影響

Chemicals and Children's Development

有害化学物質から子どもを守る 国際市民セミナー

2019年11月24日

中山 祥嗣 (MD/PhD)

Shoji F. Nakayama, MD, PhD

国立研究開発法人国立環境研究所

環境リスク・健康研究センター

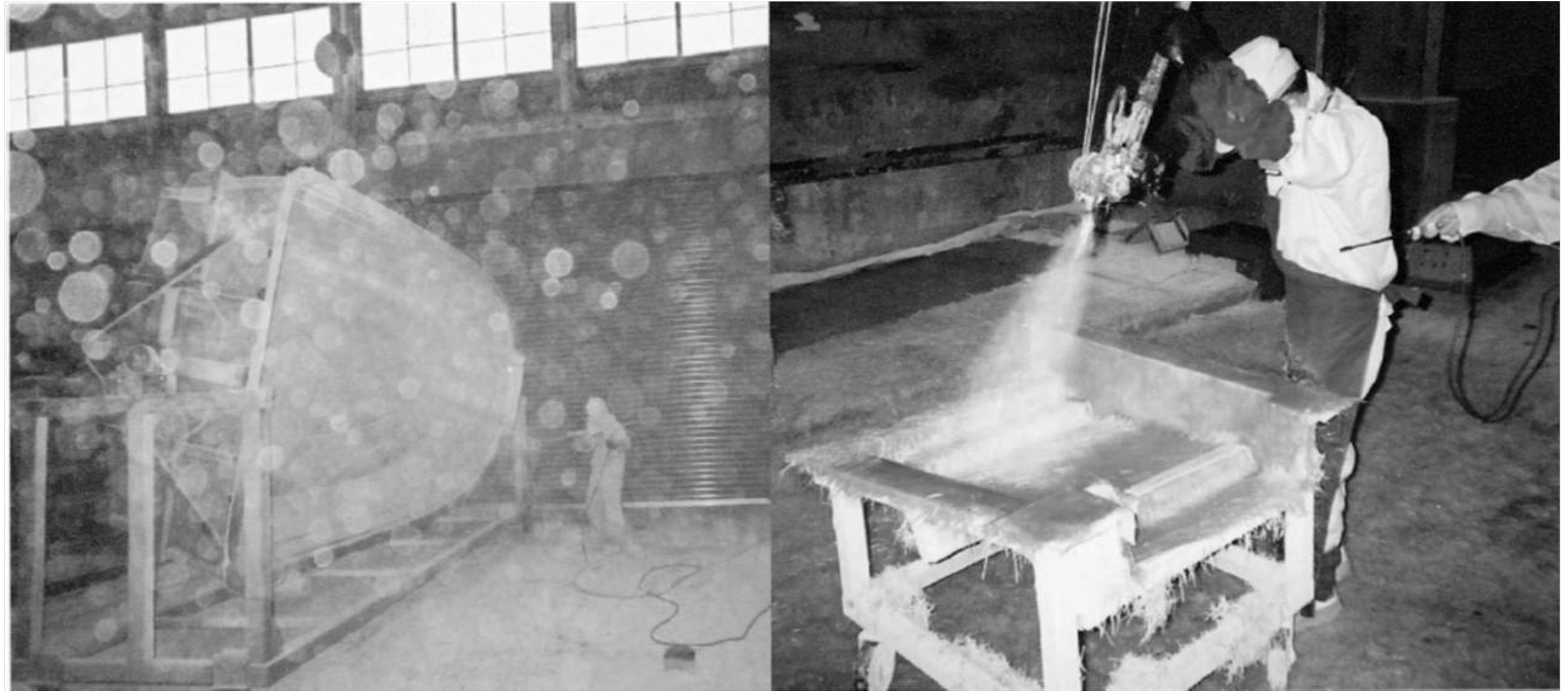
エコチル調査コアセンター次長

Deputy Director, Japan Environment and Children's Study Programme Office

“You can’t change your genes,
but you can change the environment”

– Linda S. Birnbaum, NIEHS

狂医の原点-A mad doctor's origin



子どもは未来への希望

- ▶ 子どもたちは、世界で最も貴重な資源であり、未来への一番の希望である
 - ジョン・F・ケネディ (1963)



Children are the world's most
valuable resource and its best hope
for the future.

— John F. Kennedy —

なぜ子どもか—Why children?



なぜ子どもか—Why children?



なぜ子どもか—Why children?



なぜ子どもか—Why children?



なぜ子どもか—Why children?



健康とは-What is health?



www.InSpiralCoaching.com

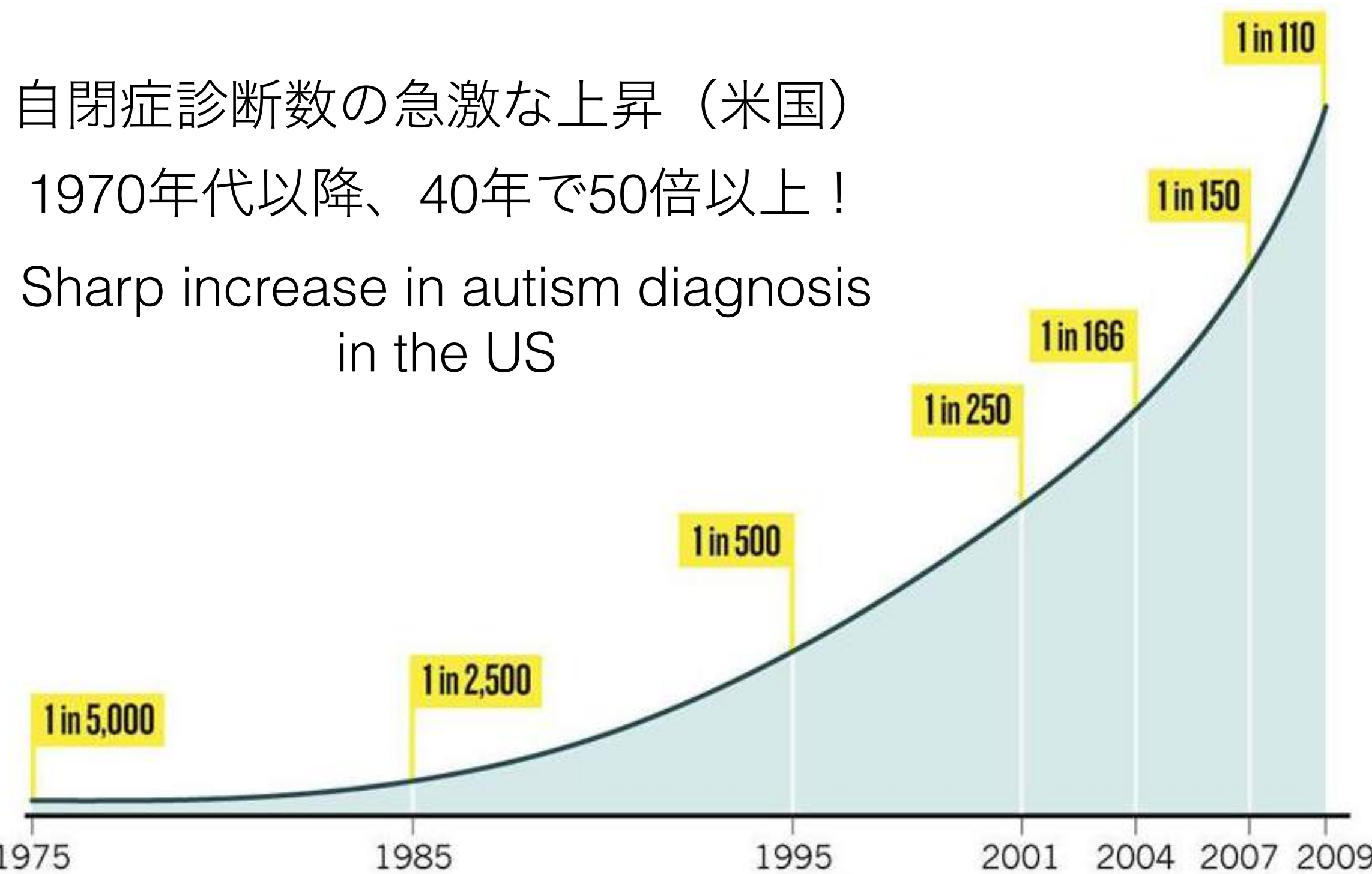
健康とは—What is health?

- ▶ 健康とは、身体的、精神的、社会的に完全な状態であり、単に病気や病弱でないということではない。
— 世界保健機関 (WHO) 1948
- ▶ Health is a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity
— World Health Organisation (WHO), 1948

今、子どもたちに行っていること-What's happening on children

- ▶ 発達障害：自閉症を含む環境適応力やコミュニケーション能力など、社会的な場面で必要となる高次機能の障害
- ▶ 発達障害罹患率の急激な上昇
- ▶ 急増の原因は？

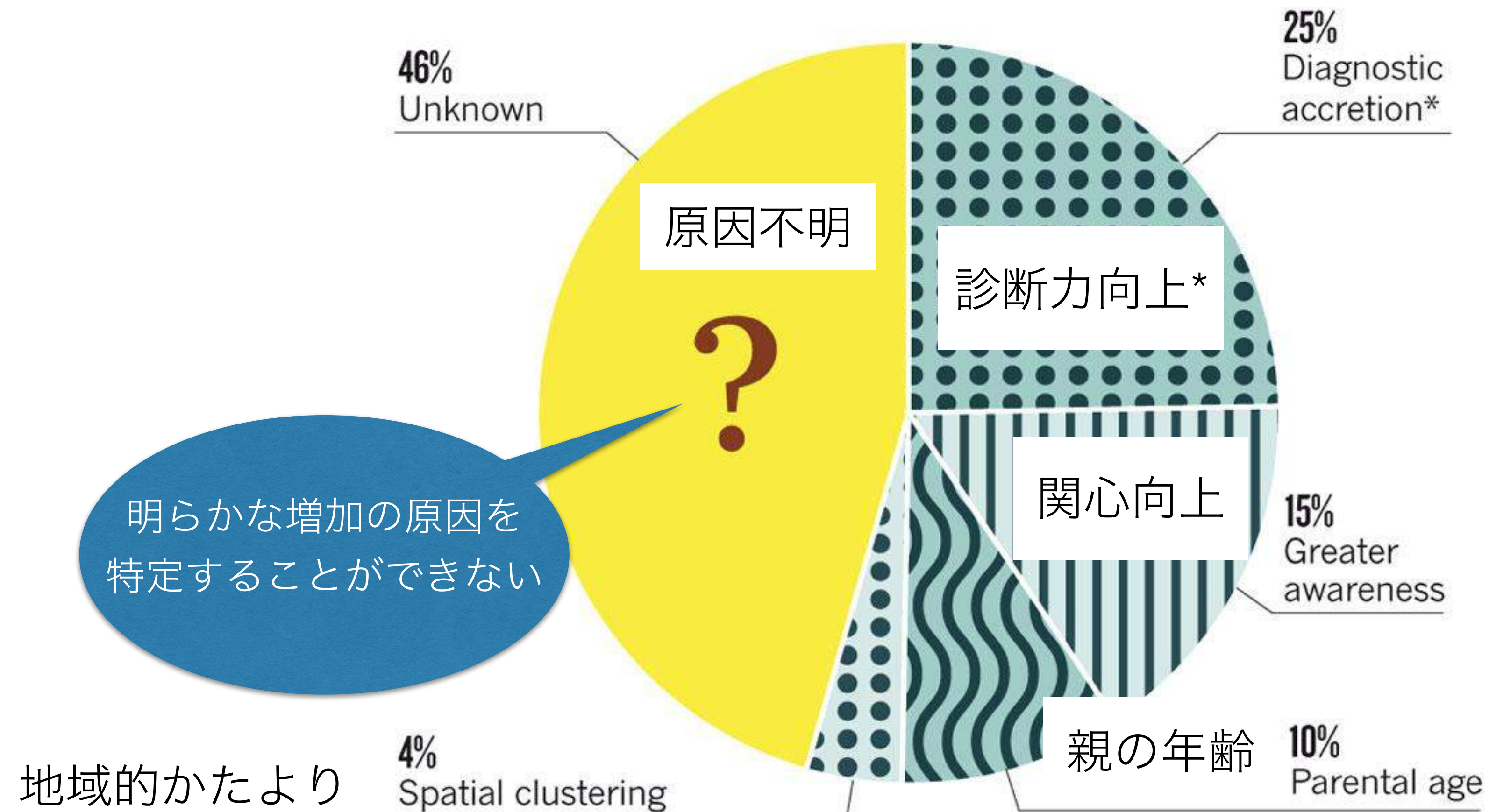
Same in Japan



毎日新聞 2012年12月6日

今、子どもたちに起こっていること-What's happening on children

- ▶ 自閉症診断の急増の原因のうち、約半分は原因を特定できていない
- ▶ A half of the reason for the rapid increase is unknown.



* 以前であれば「発達遅延」と診断されていた子どもたち

子どもをとりまく環境：40年前との10の違い

- ▶ 遊び相手は自分自身と友達同士
- ▶ 外で遊ぶのが普通で、ダメなんて言われたことがなかった
- ▶ ADHDとかADDとか多動なんて言われず、子どもはただ子どもであればよかった
- ▶ 常時監視の必要も、常に安全を気にしている必要もなかった
- ▶ 傷ついてもよかったし、傷つけることをいじめと言ったりもしなかった
- ▶ 太陽は友達で、日焼け止めを塗らないと外に出てはいけませんなんて言われなかった
- ▶ いつも薬を飲めなんて言われなかったし、あらゆる病気のワクチンをうつ必要もなかった
- ▶ どろんこになって遊んで、石けんと水で顔と手を洗った。抗菌剤なんて！
- ▶ 生活用品中の化学物質の毒性は今より低かった
- ▶ グルテンフリーも糖分ゼロも脂肪ゼロも乳成分ゼロも非GMOも、そんなものはなかった

昔は、こう-40 years back



昔は、こう-40 years back



今は、こう-Now



あるいは、こう-Now



そして、こう—And even like this!

対象のキッズコンテンツが
1年間使い放題

新登場
fire HD8 キッズ
モデル ¥14,980



化学物質利用の歴史：ローマ時代–History of chemical uses



化学物質利用の歴史：ローマ時代–History of chemical uses



化学物質利用の歴史：ローマ時代–History of chemical uses



化学物質利用の歴史：近代–History of chemical uses



化学物質利用の歴史：現代–History of chemical uses

- ▶ 数百万種の化学物質が製造・登録され、そのうち数十万種が日常的に使用されている
- ▶ 化学物質は、各国の制度により安全性試験を行った後、使用が許可される
 - 安全性試験は使用用途によって違う
 - 必ずしも、子どもたちや将来の世代への影響が十分に考慮されているわけではない
 - 複数の化学物質による影響は考慮されていない
- ▶ A few million chemical substances have been manufactured and registered. Among them, a few hundred thousand are being in daily use.
- ▶ A chemical substance is tested for safety, registered by an authority and permitted for marketing
 - There are different types and layers of chemical safety testing.
 - Effects on children and future generations are not always considered.
 - Mixture effects are not usually examined.

子どもへの影響：IQ損失-IQ loss

- ▶ 全米の5歳以下2,550万人のIQ損失にかかる医学的、社会的、化学的リスクを試算
- ▶ 環境由来化学物質曝露（メチル水銀、有機リン系農薬、鉛など）は、IQ損失に対する集団負荷として大きな割合をしめる

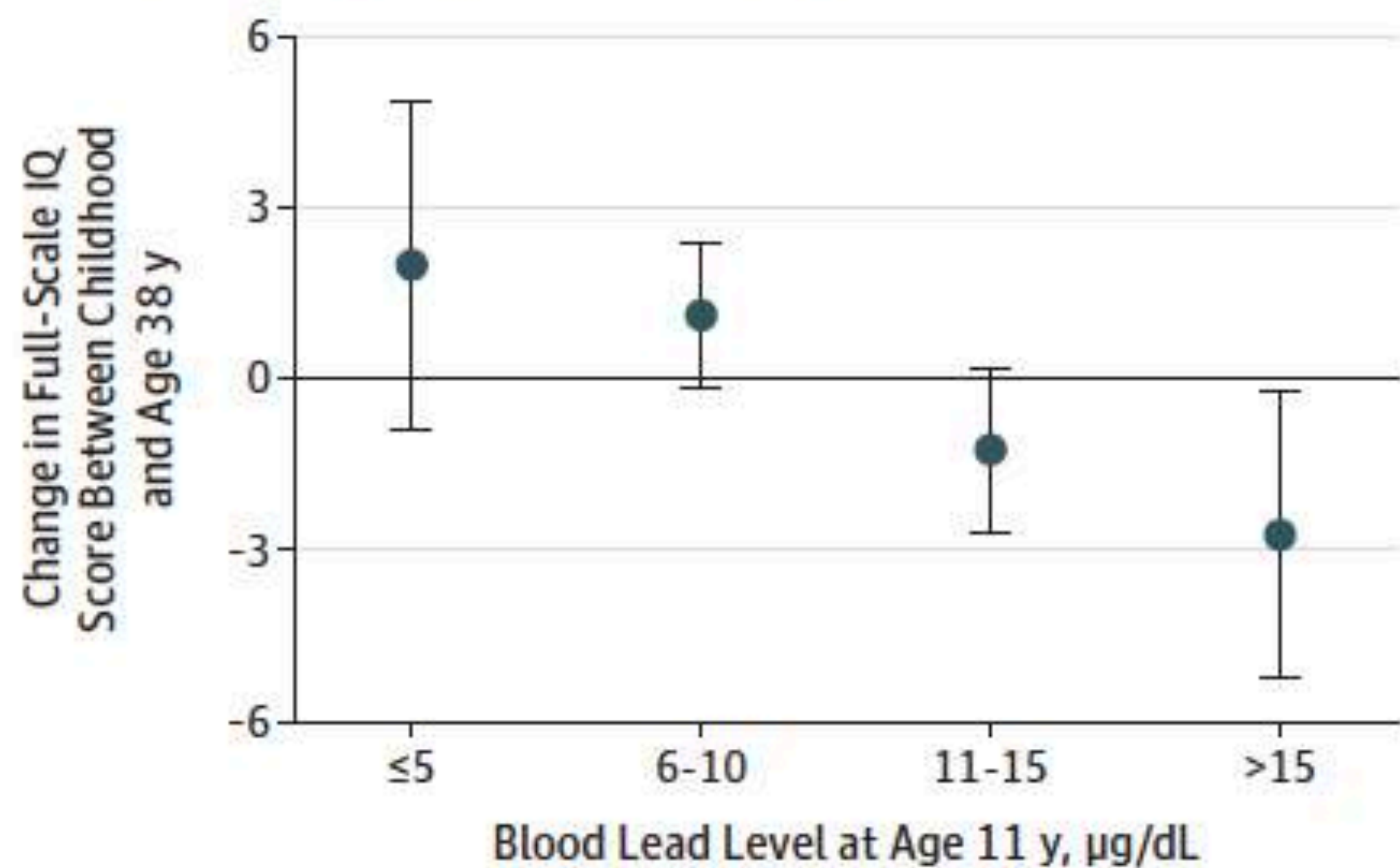
Table 2. Estimated FSIQ point losses associated with different risk factors in a population of 25.5 million children.

Risk factor	Total no. of FSIQ points lost
Medical conditions	
Congenital heart disease	104,805
Preterm birth	34,031,025
Type 1 diabetes	185,640
Acute lymphocytic leukemia	135,788
Brain tumors	37,288
Duchenne muscular dystrophy	68,850
Neurodevelopmental disorders	
ASDs	7,109,899
Pediatric bipolar disorder	8,164,080
ADHD	16,799,400
Postnatal traumatic brain injury	5,827,300
Socioeconomic, nutritional, psychosocial factors	
Nonorganic failure to thrive	5,355,000
Iron deficiency	9,409,500
Environmental chemical exposures	
Methylmercury	284,580
Organophosphate pesticides	16,899,488
Lead	22,947,450

小児期曝露が大人のIQに影響する-Childhood exposure affect adult IQ

11歳時と38歳時のIQ変化

A Change in full-scale IQ by childhood blood lead levels

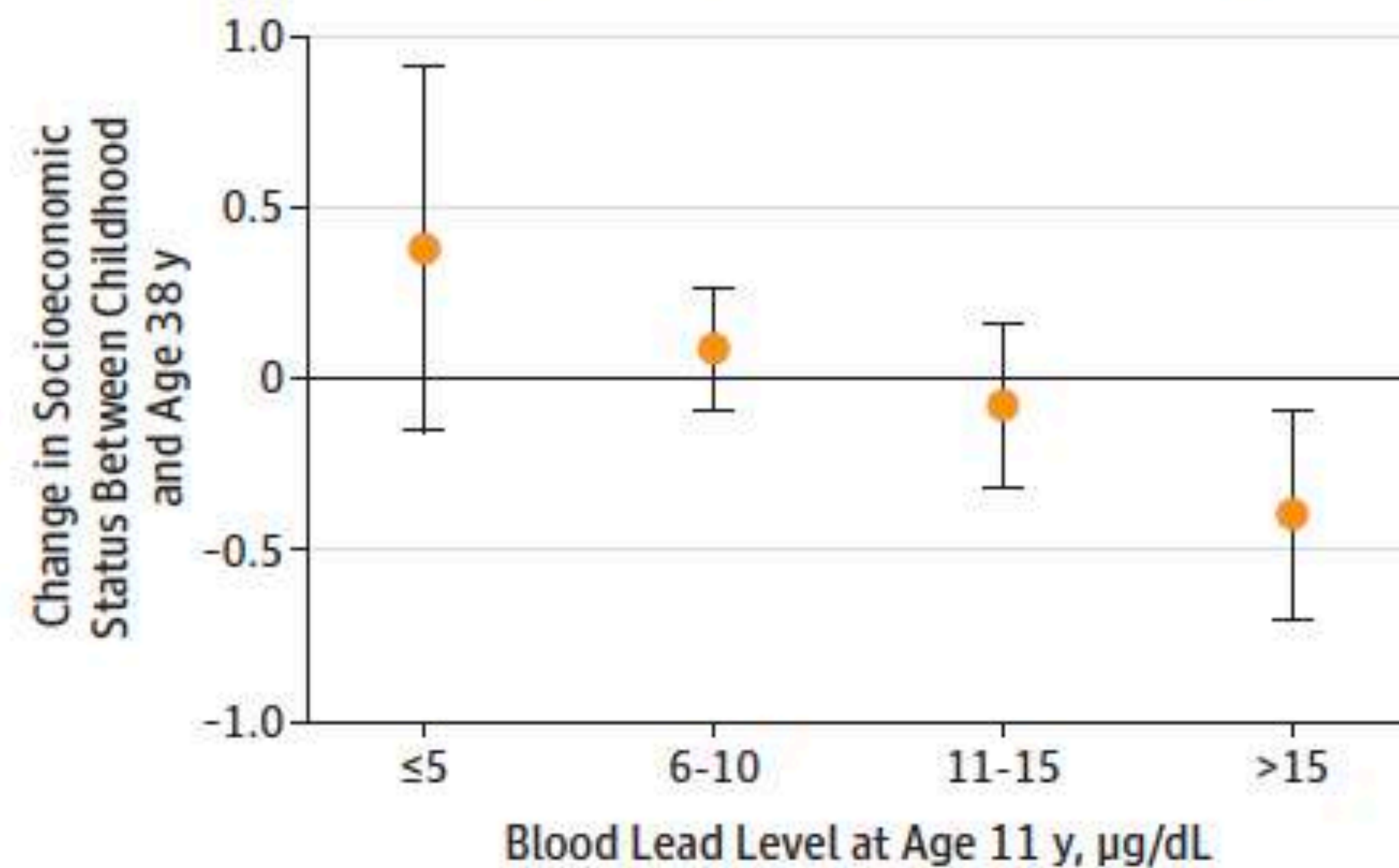


No. of participants 31 260 168 74

11歳の時の血中鉛濃度

11歳時と38歳時の社会経済状況変化

B Change in socioeconomic status by childhood blood lead levels

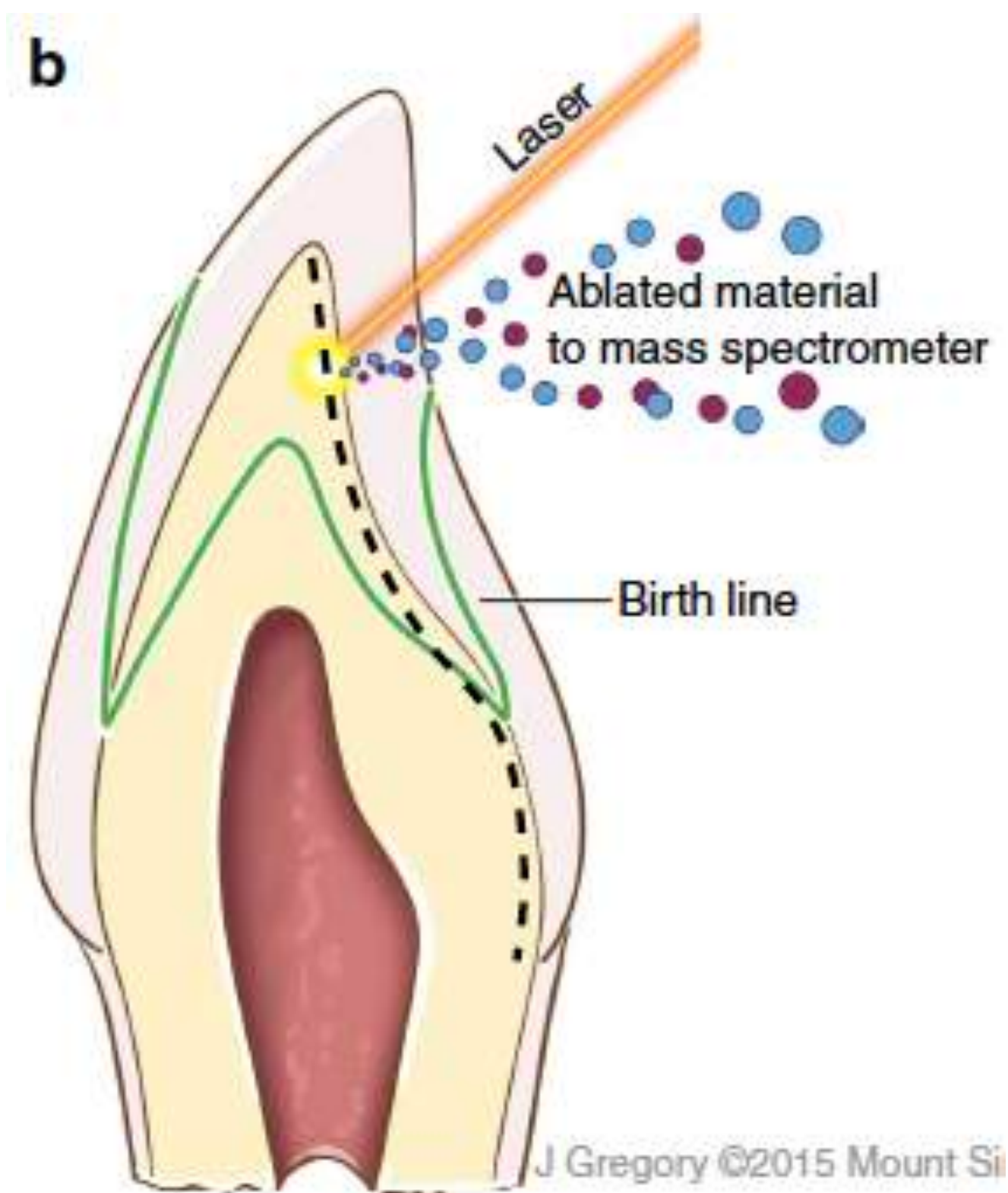


No. of participants 31 262 170 78

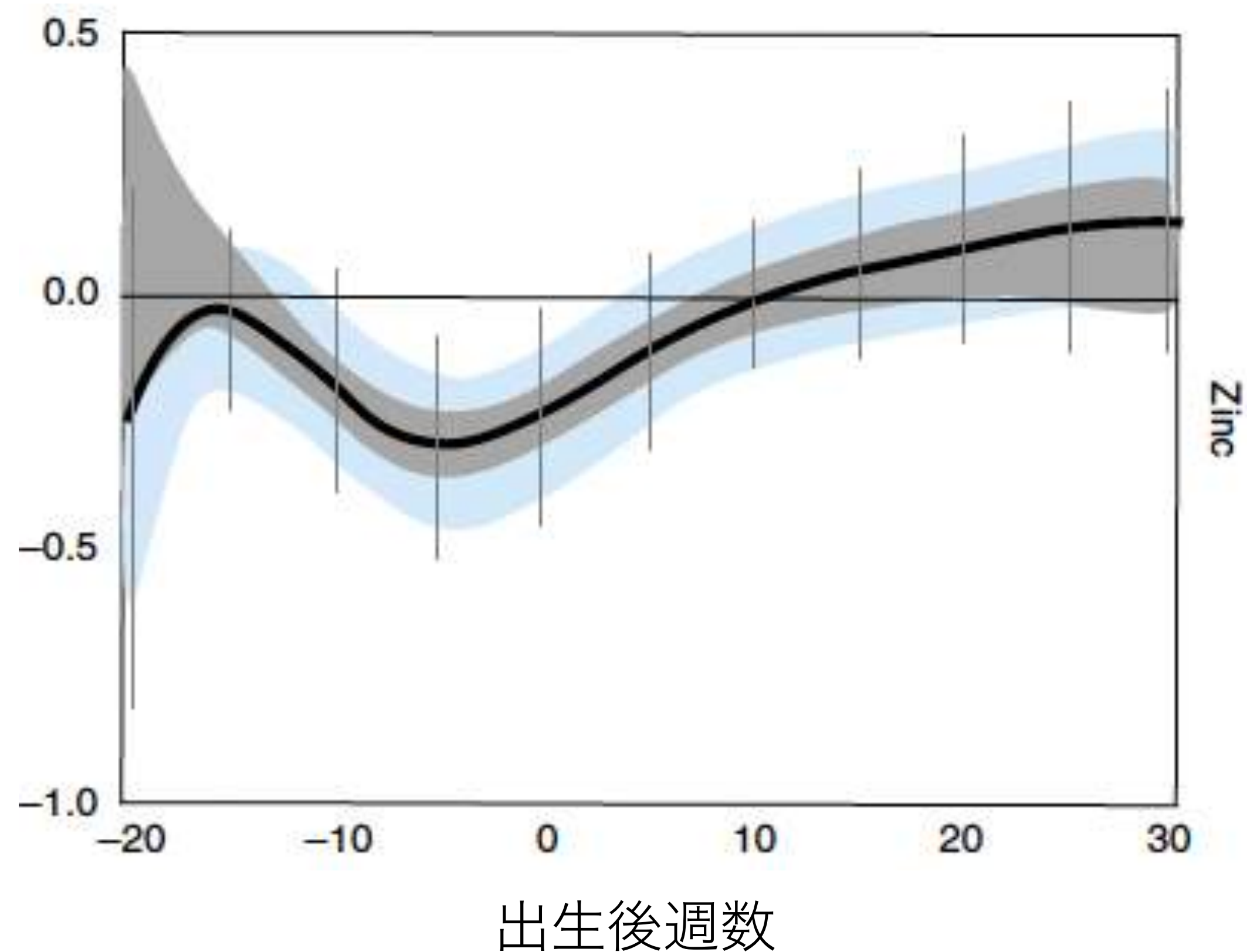
11歳の時の血中鉛濃度

胎児期曝露のASDへの影響（乳歯測定、双子研究） – Prenatal exposure

両者発症した双子と片方発症の双子の比較

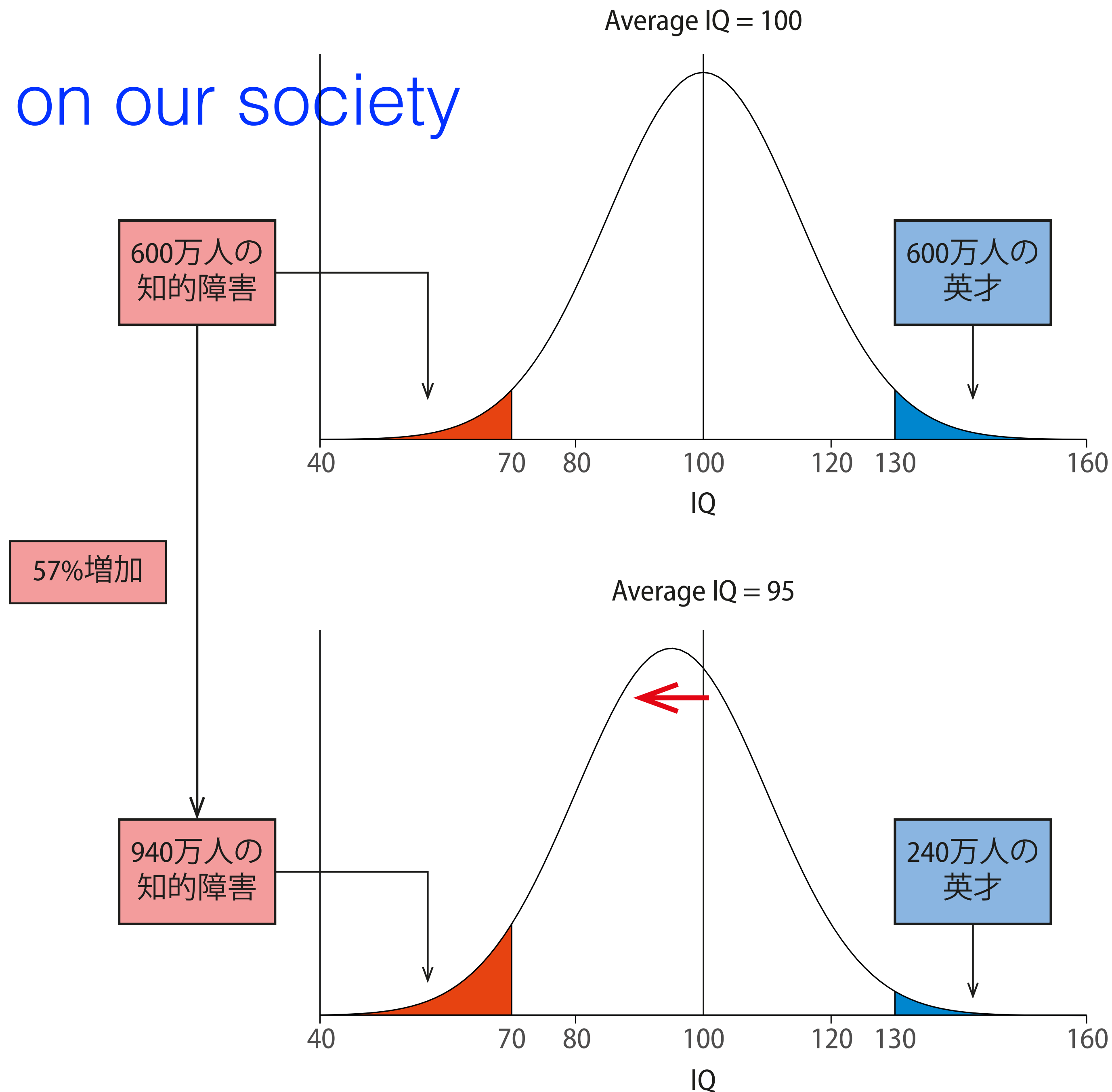


症例対照差
(元素カウント)



社会への影響-Impact on our society

- ▶ 人口1億人の国民のIQが平均5さがると、IQ70以下の人数が57%増加する（1.57倍になる）
- ▶ 国民のIQが平均1下がると、GDPが2%下がるという試算も
- ▶ 一人一人への影響は小さくても、社会（公衆衛生）への影響は大きい可能性がある



曝露の実態は？ – What do we know about our exposure

- ▶ 国民を代表する体内濃度
 - バイオモニタリング事業
- ▶ 米国：NHANES (CDC)
- ▶ カナダ：CMS (HC)
- ▶ ドイツ：GerES (UBA)
- ▶ ベルギー
- ▶ フランス
- ▶ EU：HBM4EU
- ▶ 韓国：KoNHES
- ▶ 日本：なし！！！！

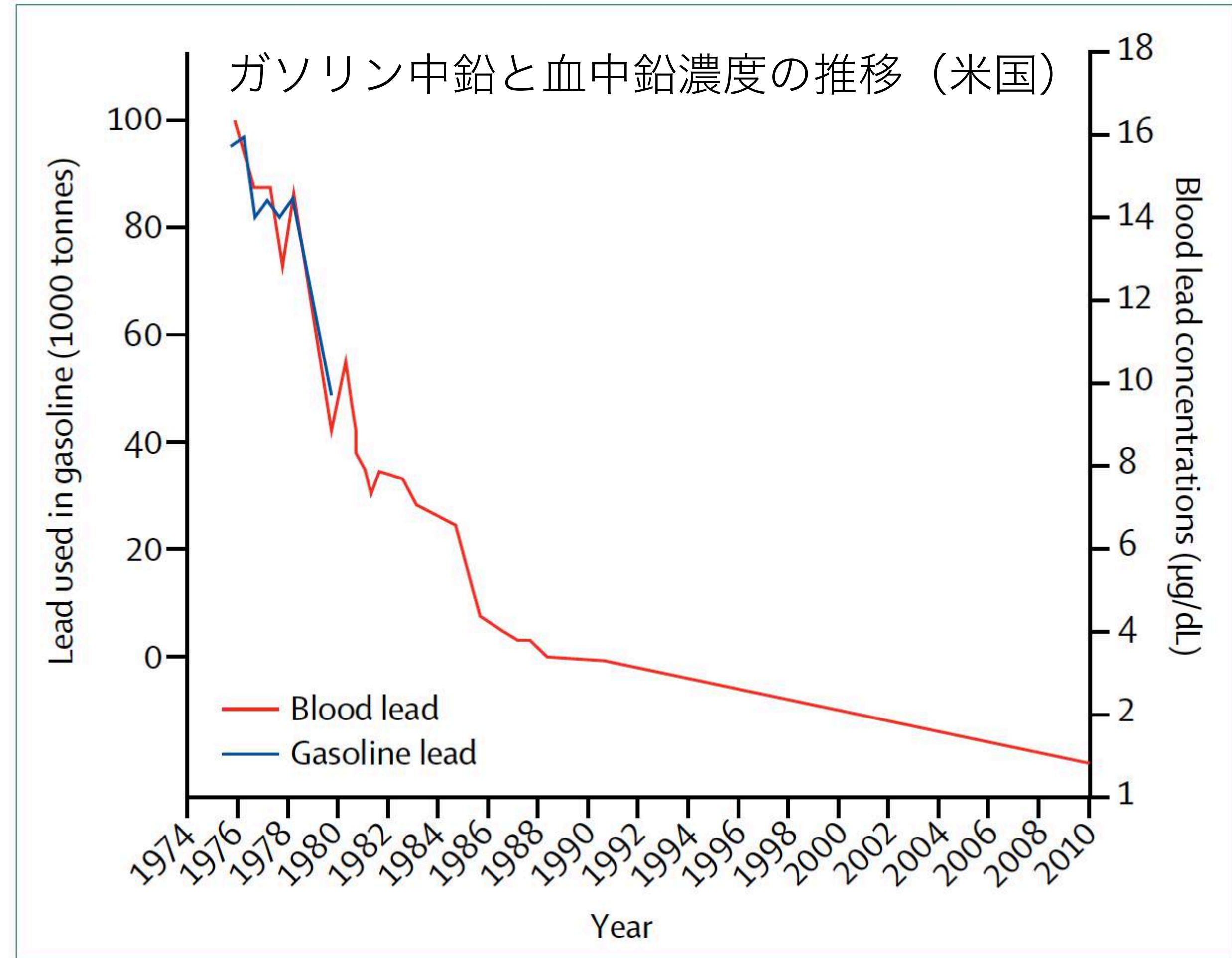
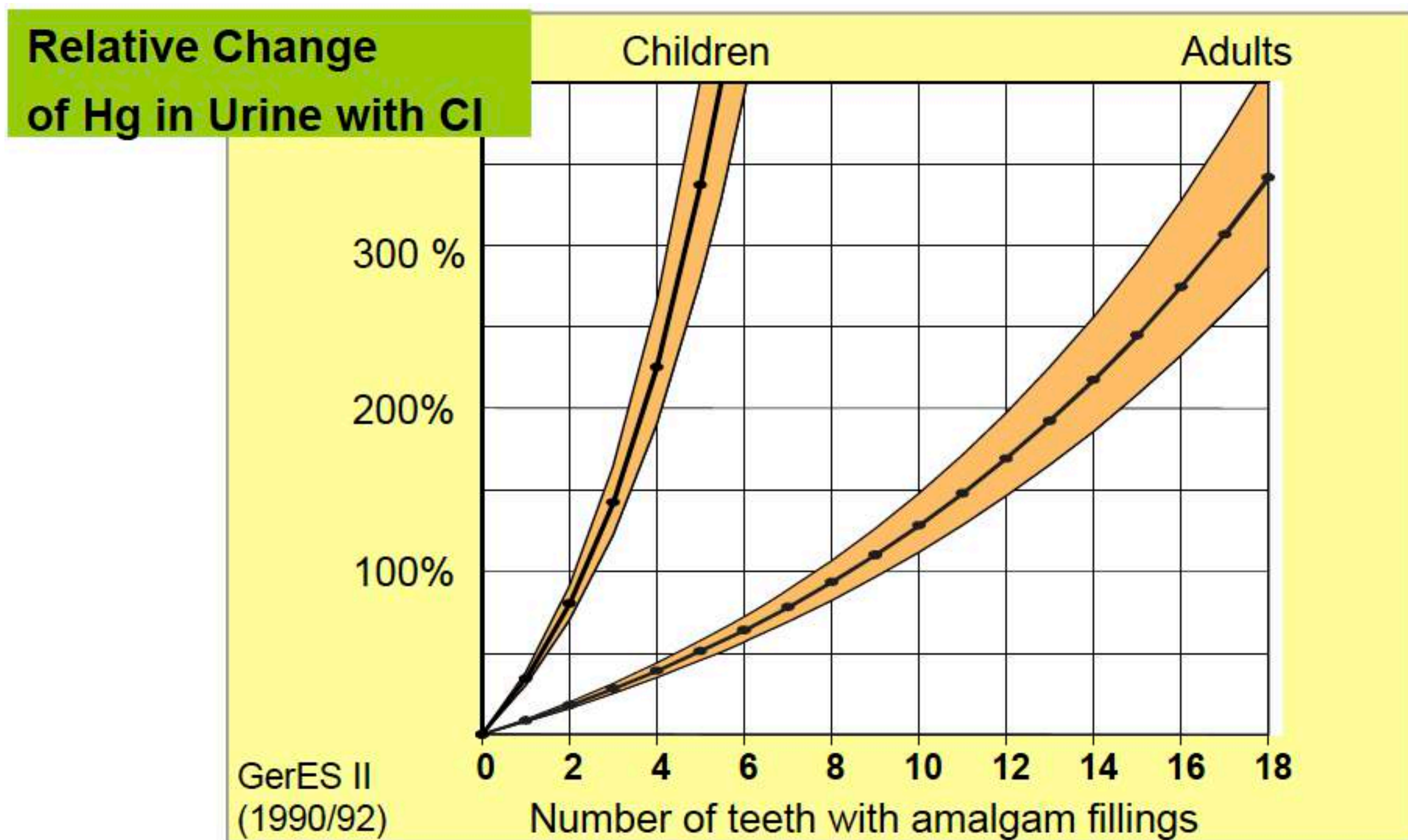


Figure 2: Correlation between population mean blood concentration of lead and lead use in gasoline in the USA, 1974-91

Taken from data that is publicly available from the Centers for Disease Control.

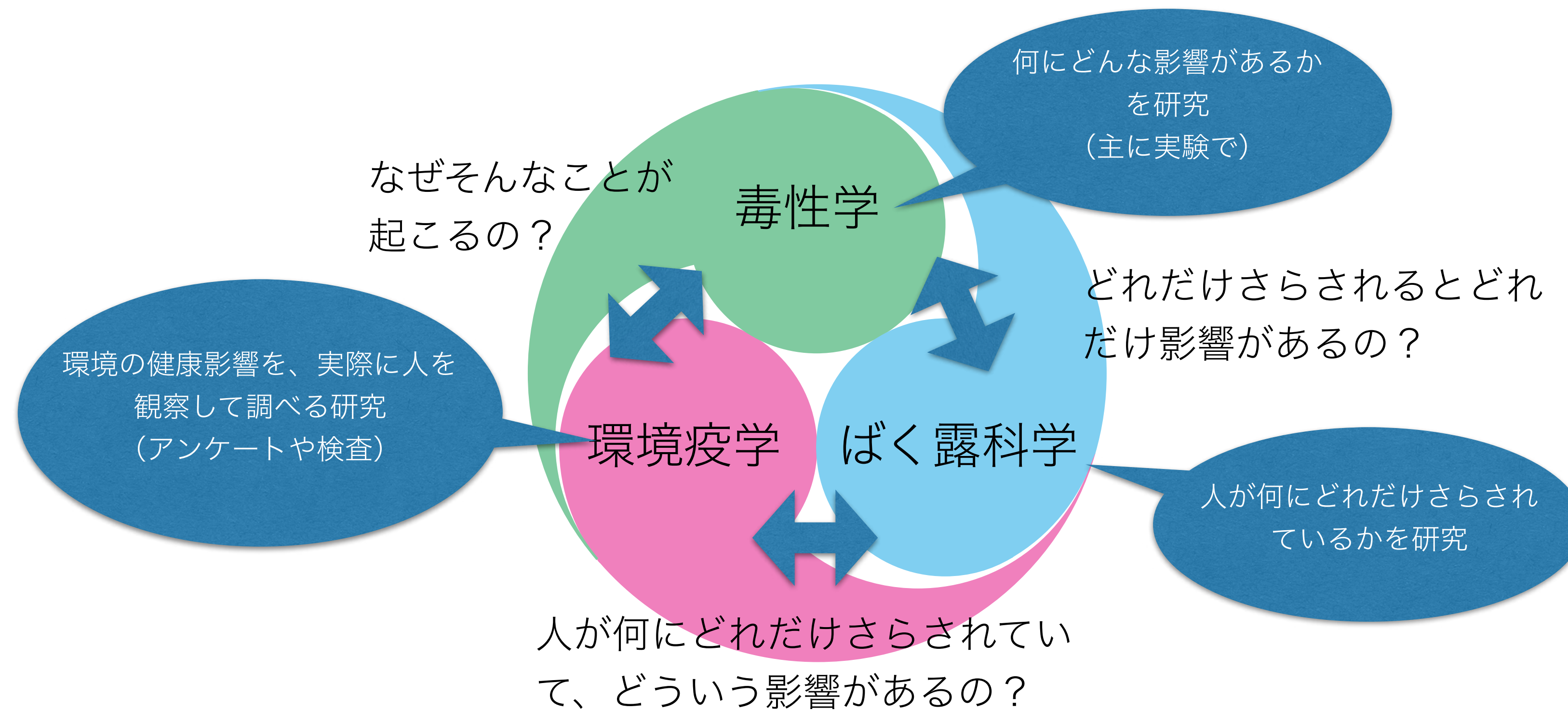
曝露実態を把握することの重要性-Importance of biomonitoring

- ▶ ドイツのバイオモニタリング事業により、歯のアマルガム治療が水銀曝露に関連することが判明
- ▶ その後の政策により、1990/92調査では63%であった子どものアマルガム治療が、2003/06年調査で8%になった



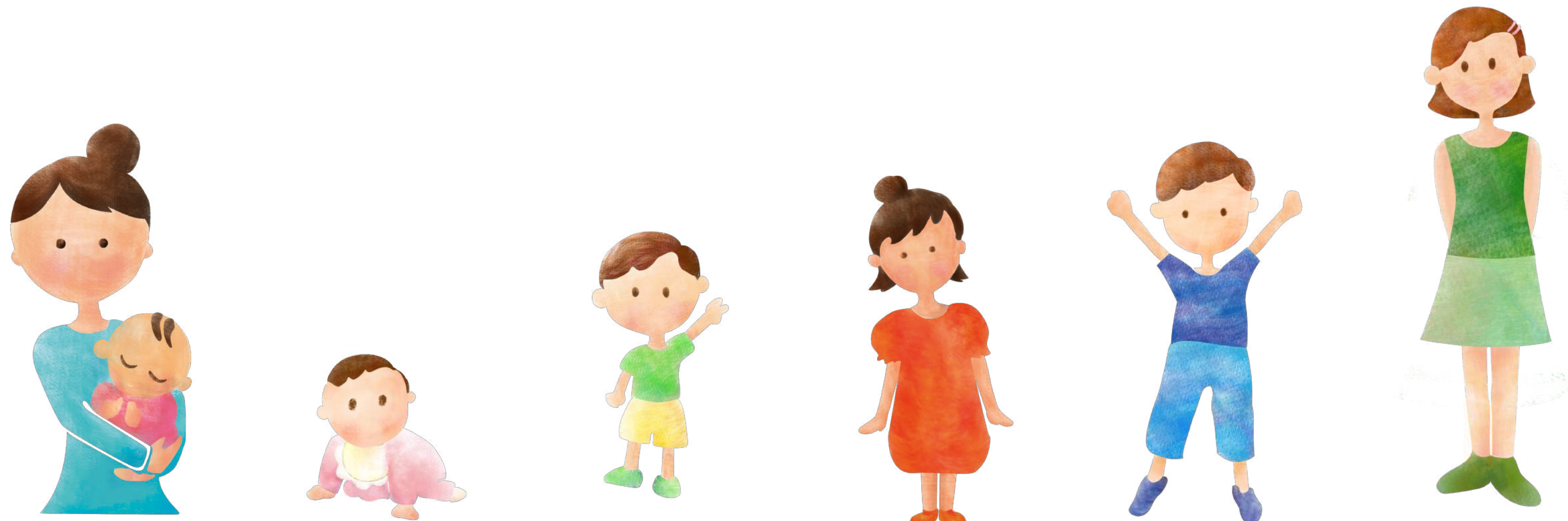
環境保健-Environmental health

- ▶ 環境保健は、人を取り巻く、物理的、化学的、生物学的及びその他人の行動に影響を及ぼす全ての環境要因について、その影響を評価し管理することにより、疾病を予防し、健康的な環境を作り出す行為である — WHO



環境と子どもの健康–Environment and children's health

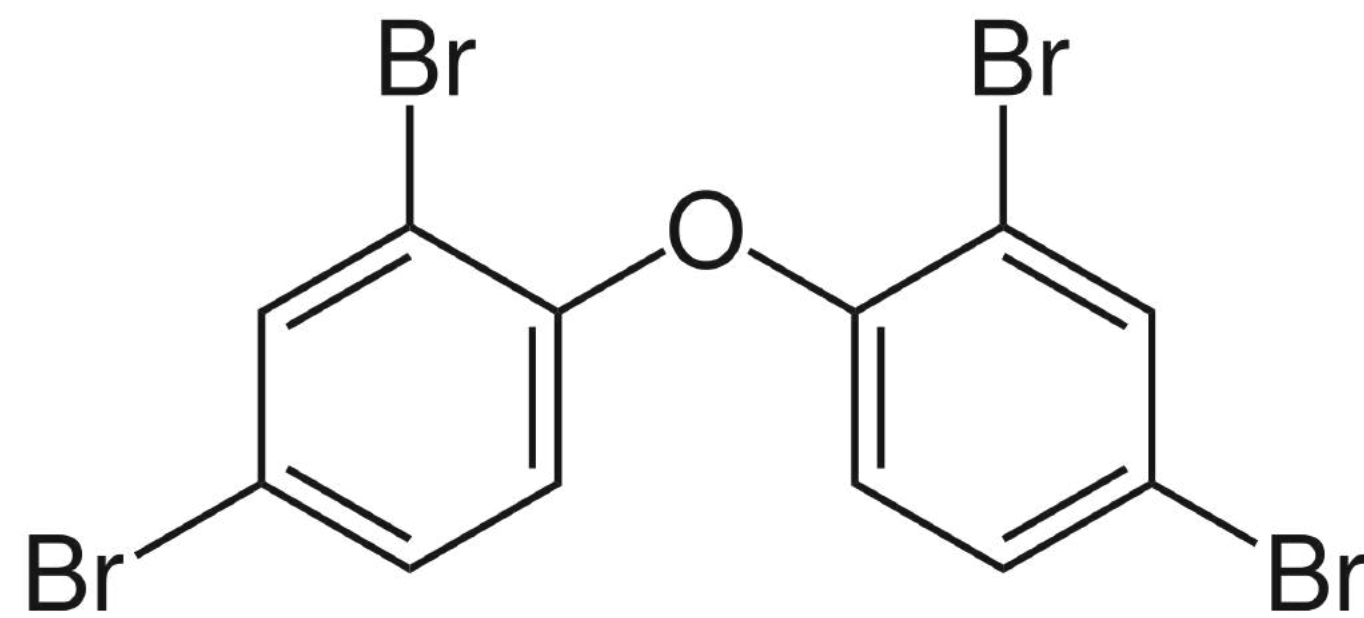
- ▶ 成長過程にある子どもたちは、より環境からの影響を受けやすい
- ▶ 小さいころの環境の影響は、直にあるいは後になってから現れる
- ▶ 子どもたちは生まれる前からさまざまな環境にばく露し、その影響は生涯を通じてあらわれる
 - 世界保健機関 (WHO)



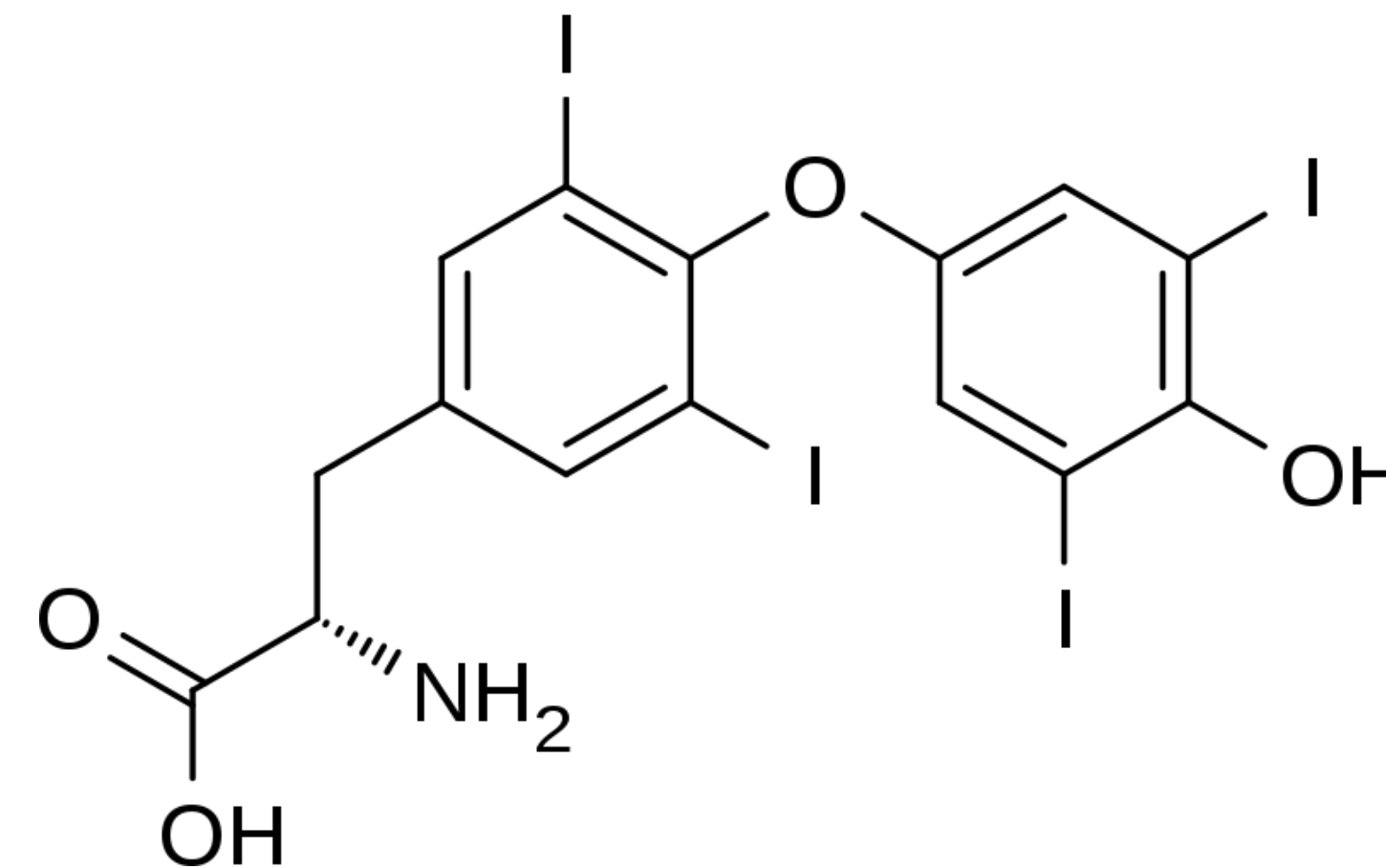
例えば：脳、甲状腺への影響—Effects on brain and thyroid

▶ 臭素系難燃剤（PBDE）

- 防災目的で、多くの家具、家電製品等に使われている
- 甲状腺ホルモンと構造が似ている
- 多くの実験研究で、甲状腺ホルモンや脳への影響が報告されている
- 疫学研究で、ADHDや自閉症との関連が報告されている



難燃剤（BDE47）



甲状腺ホルモン（T4）

例えば：脂質代謝・肥満への影響—Effects on lipid metabolism

▶ 有機フッ素系化合物 (PFAS)

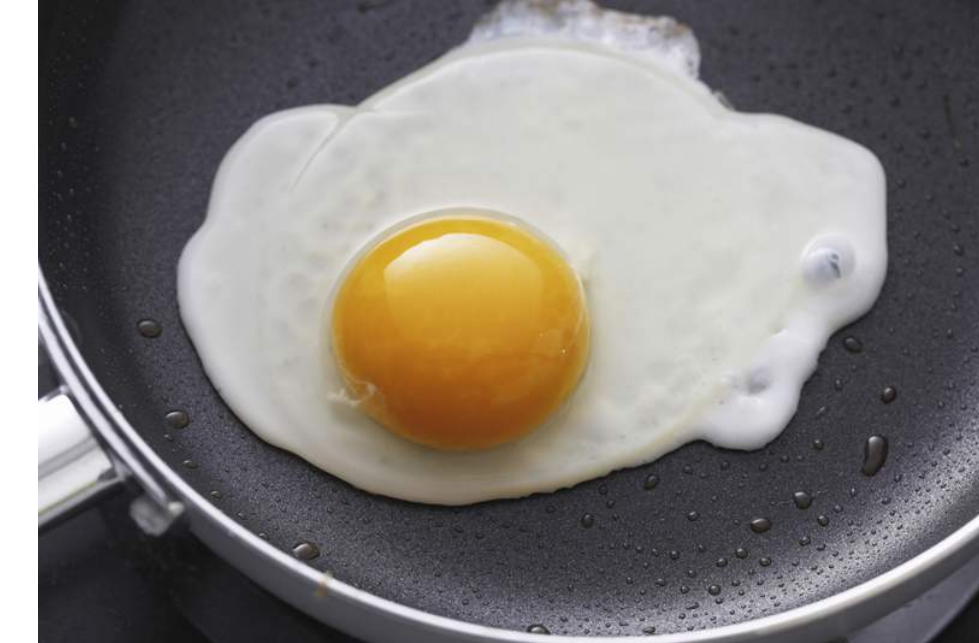
- 水と油を両方はじき、表面活性を持ち、熱や酸に強い
- 泡消化剤やノンスティックポリマーの原料
- 甲状腺ホルモンへの影響が報告されている
- 脂肪代謝に影響することが報告されている

▶ フタル酸エステル類 (Phthalates)

- プラスチックを柔らかくする目的など
- 脂肪代謝受容体に作用すると報告されている

▶ ビスフェノール類 (Bisphenols)

- プラスチックの原料
- 脂肪代謝に影響することが報告されている
- ビスフェノールAの規制されて以降、その他のビスフェノール (AF、AP、B、C、E、F、G、M、S、P、PH、Z、、、、) が市場に



出展： <https://osusume.mynavi.jp/articles/2>



出展： <http://gata21.jp/archives/77516515.html2>

例えば：生殖への影響—Effects on reproduction

▶ 男性

- 精巣異形成症候群（尿道下裂、停留睪丸、精巣がん）に関連する化学物質が報告されている
- 臭素系難燃剤（PBDE）、フタル酸エステル類、DDT、ポリ塩化ビフェニール（PCB）など

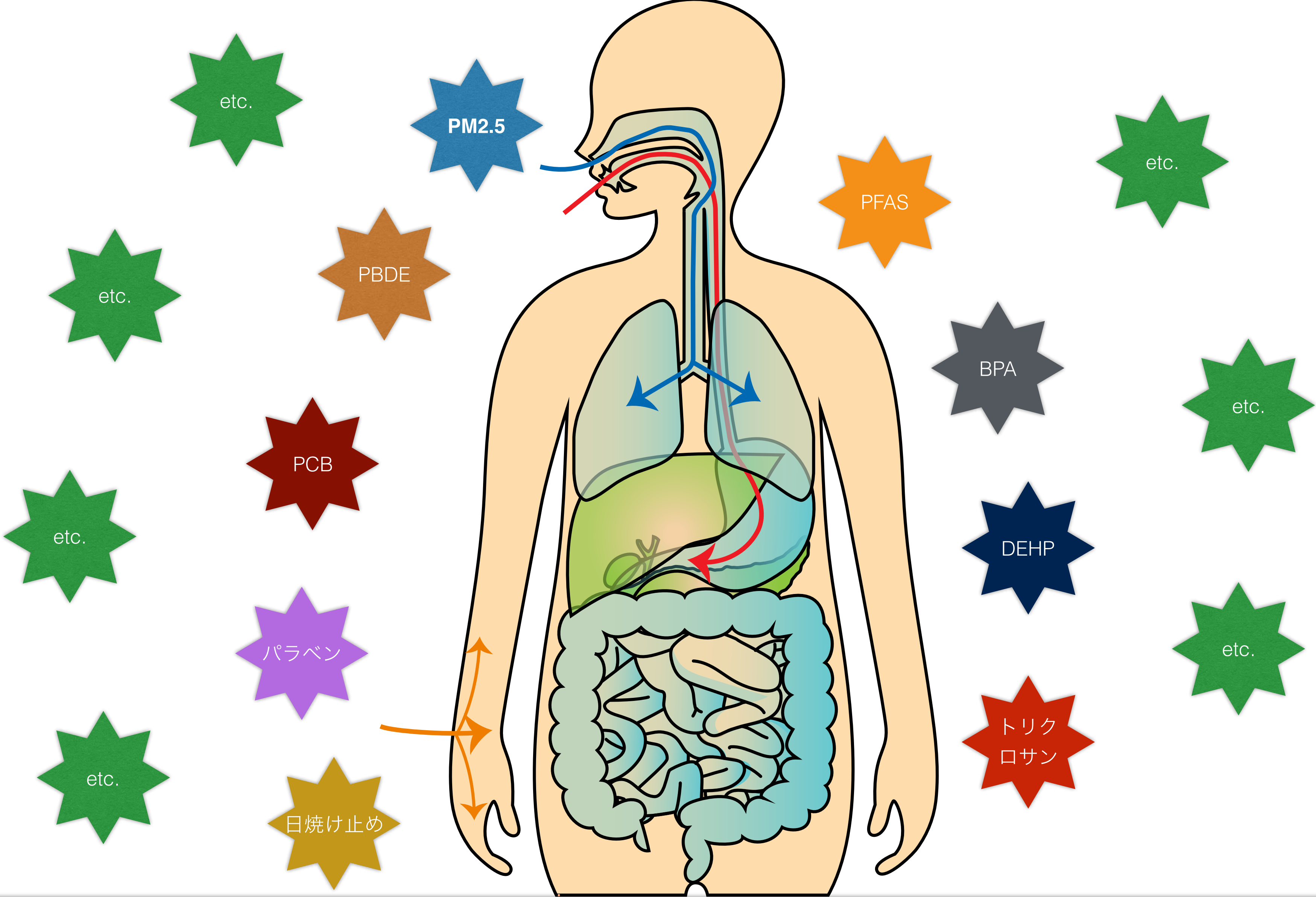
▶ 女性

- 卵巣異形成症候群、子宮筋腫、子宮内膜症、乳がんに関連する化学物質が報告されている
- ビスフェノールA（BPA）、DDT、ベンゾフェノン（UVスクリーン）、トリクロサン（抗菌剤）など

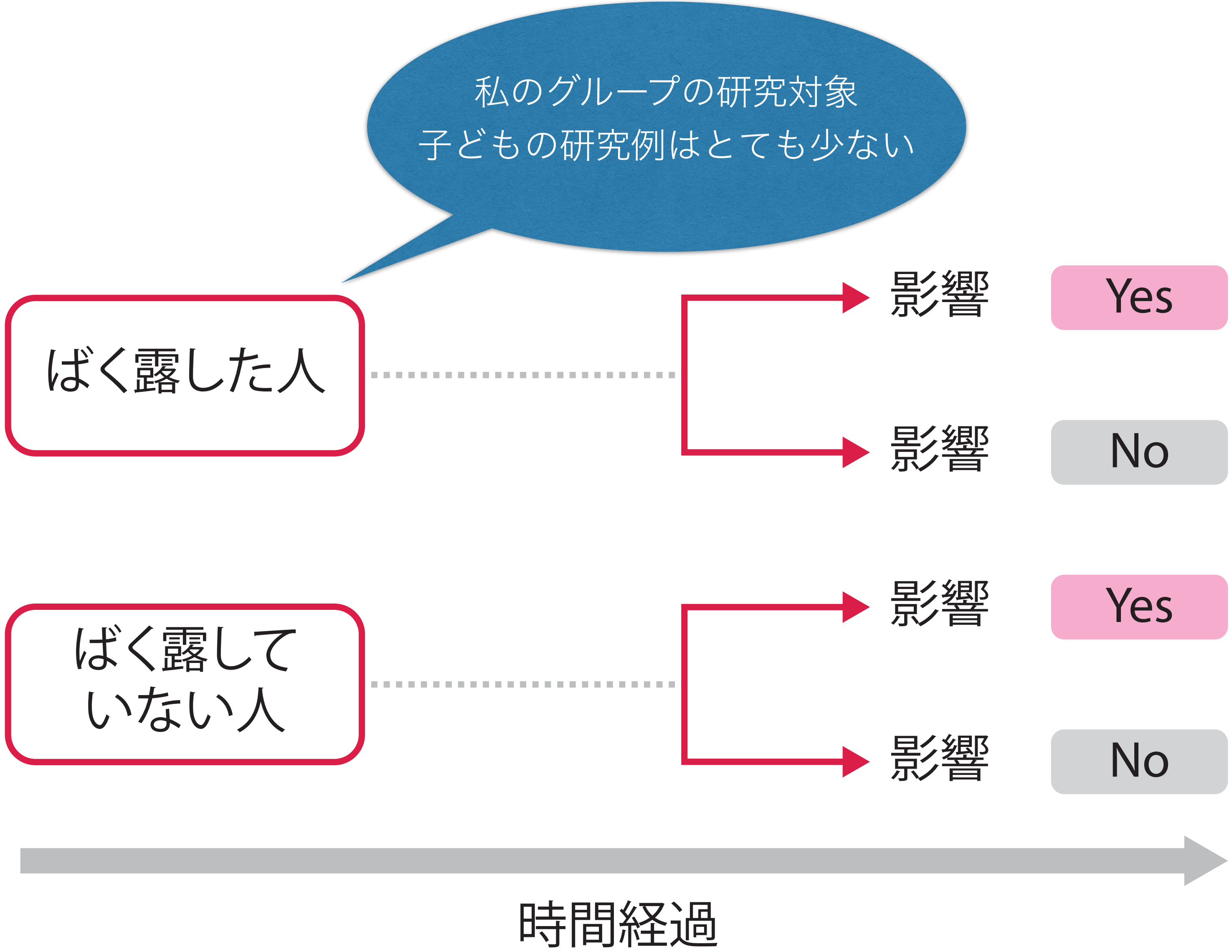
▶ 多世代にわたる影響も

- 母親の乳がんと子ども（女兒）の二次性徴早発が、同じ原因による可能性も？

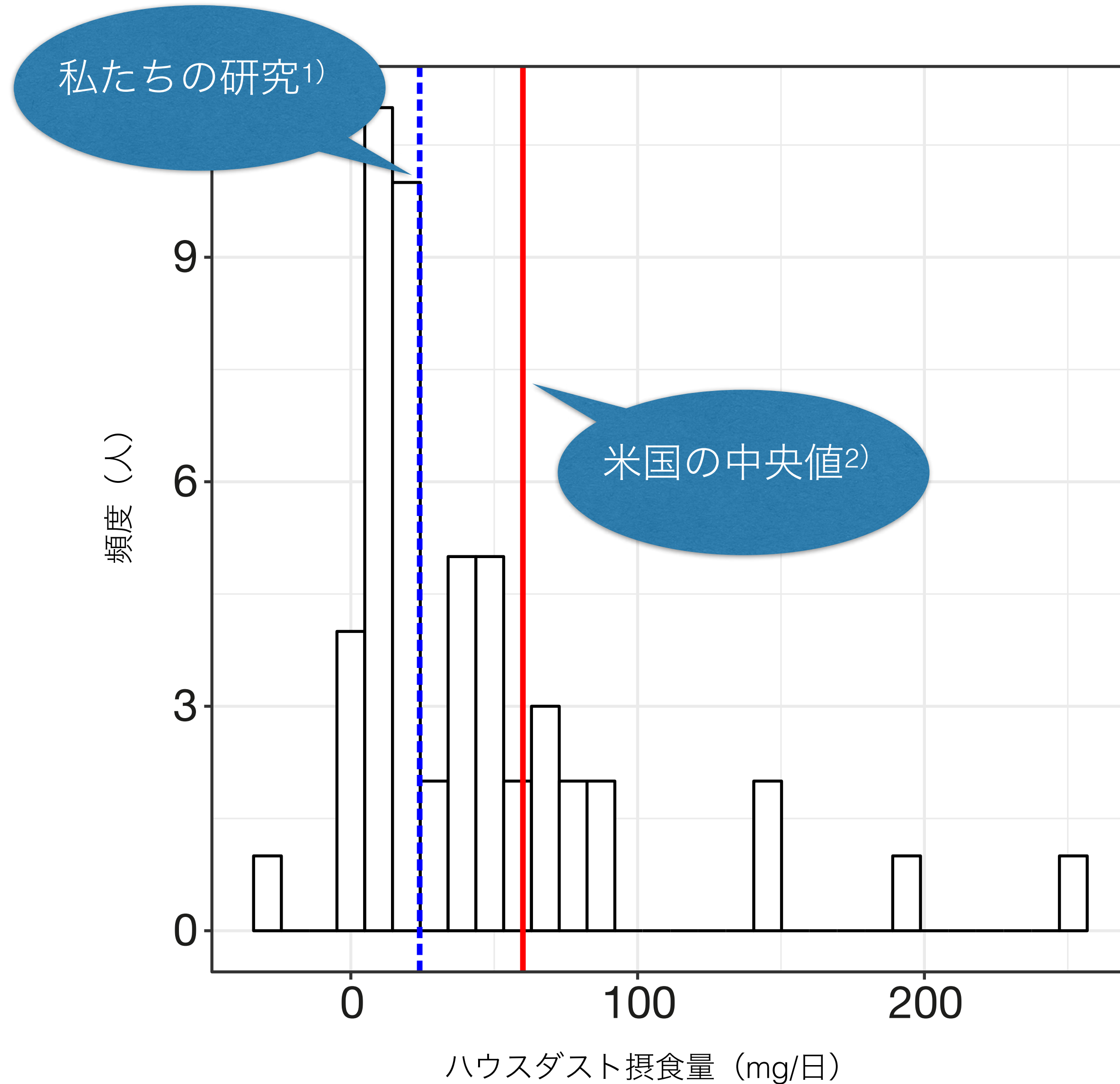
複数同時曝露-Multiple exposure



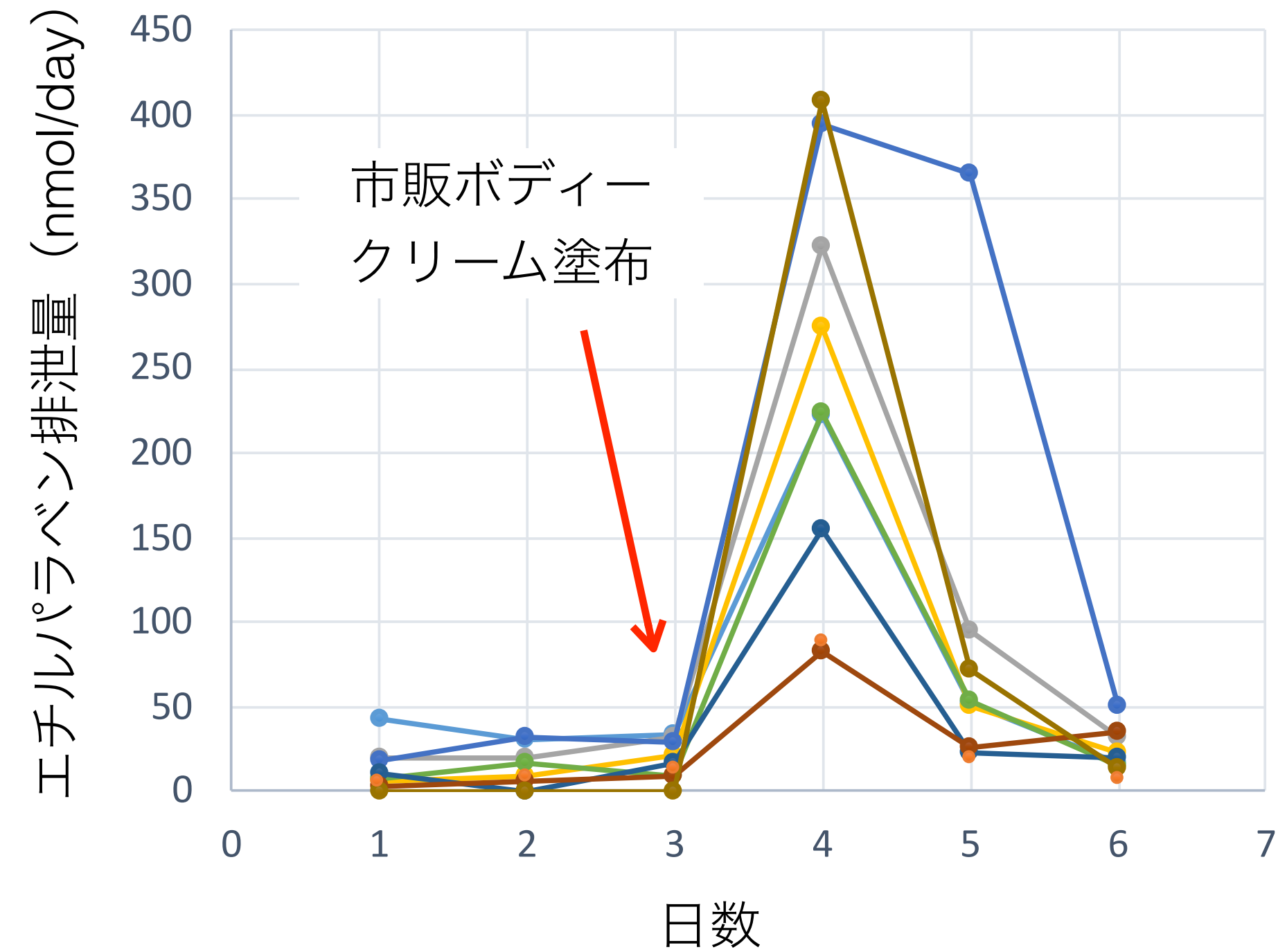
何が起きているかを明らかにするために-To identify what's happening



子どものハウスダスト摂食量-How much dust are children ingesting?

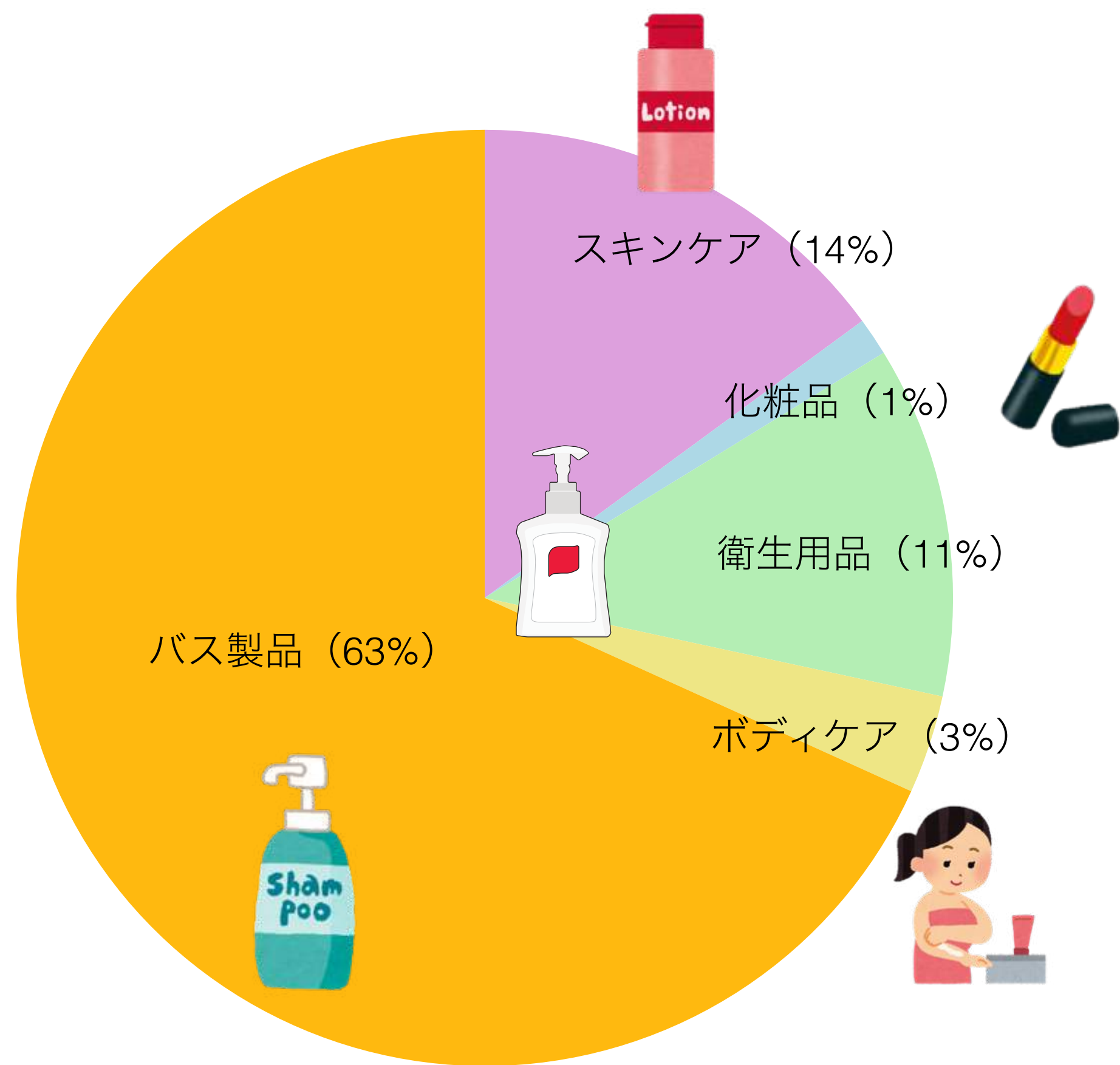


パラベン類の皮膚吸収率—How much parabens are being absorbed?

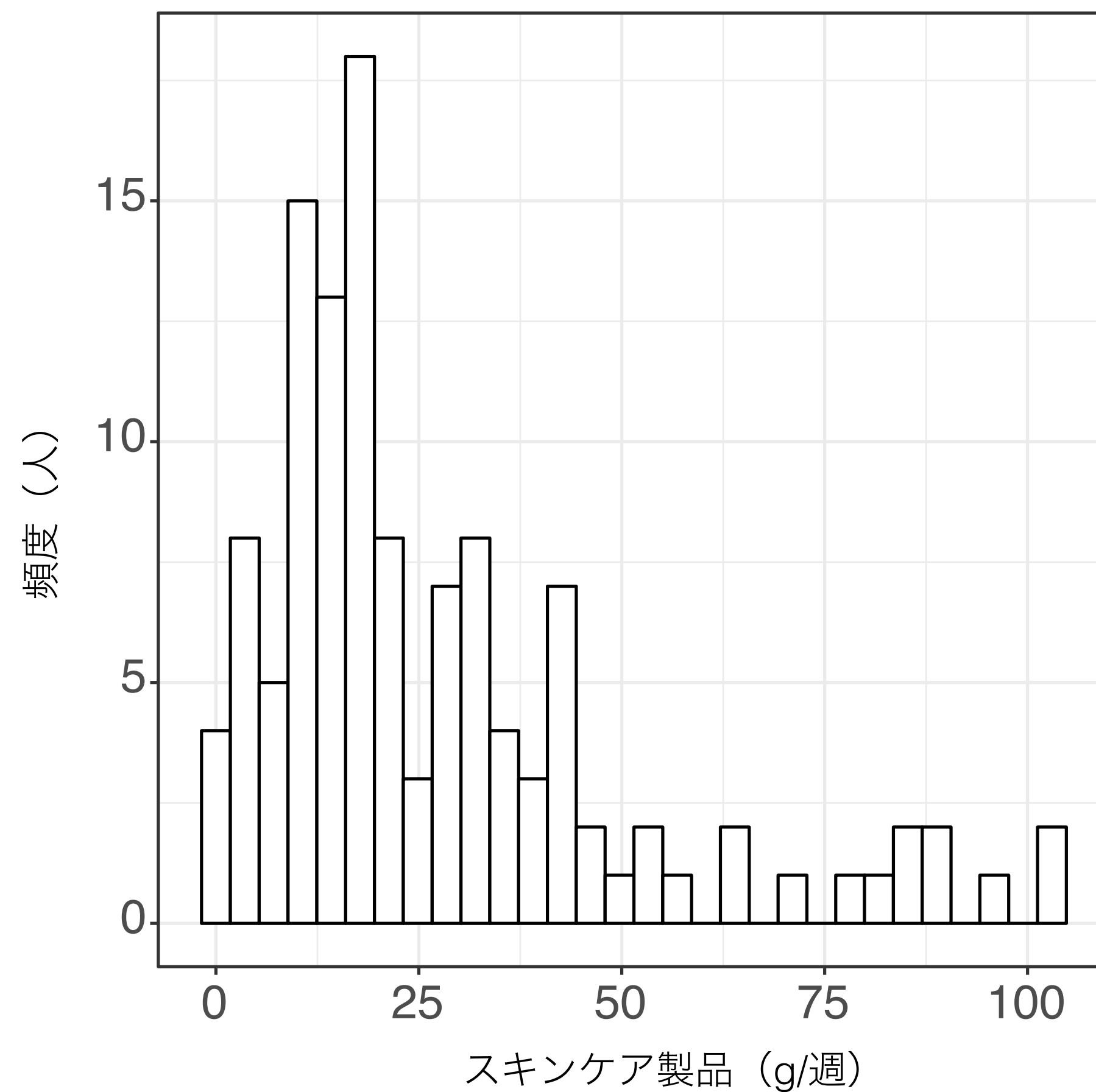


パラベン Parabens	メチル Methyl	エチル Ethyl	プロピル Propyl	ブチル Butyl
平均吸収率 (標準偏差) Mean (SD) absorption	7% (4%)	4% (3%)	4% (3%)	2% (1%)

パーソナルケア製品の使用量-How much PCPs are being used?

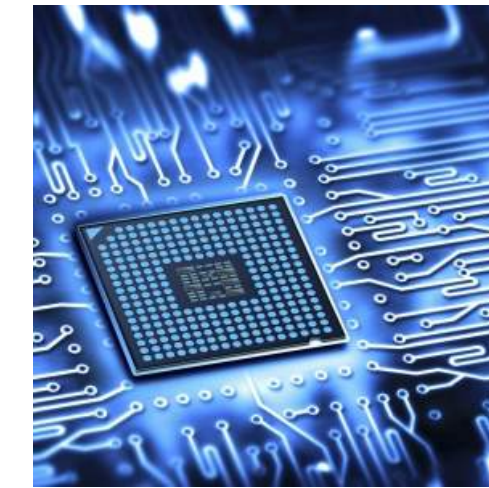


日本人女性のパーソナルケア製品
使用割合 (121人の集計値)



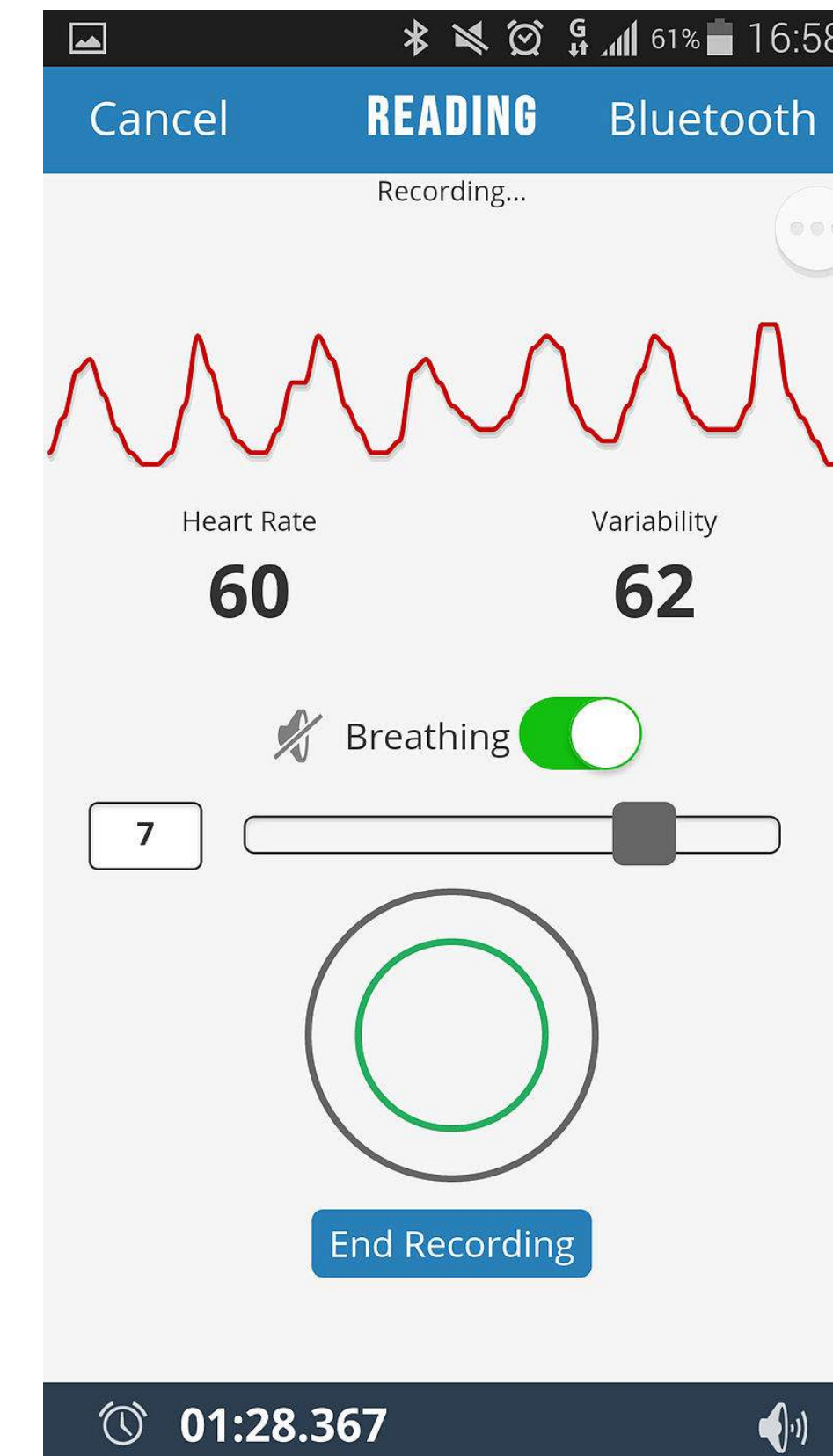
ウェアラブル端末–Wearable sensors and devices

- ▶ 小型サンプラーや小型センサーによるガス状物質測定
- ▶ 小型サンプラーによる不揮発性物質測定
- ▶ 加速度計による運動量、睡眠量質測定
- ▶ 衛星データから大気汚染物質ばく露推計



ウェアラブル端末–Wearable sensors and devices

- ▶ 体温測定や脈波測定
 - 自律神経系の状態測定
 - 睡眠測定
- ▶ 埋設型の随時採血による連続モニタリング
- ▶ メタボロミクス



子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査） –Japan Environment and Children’s Study (JECS)

- ▶ 環境要因が子どもの発達と健康に及ぼす影響を調査する
- ▶ 10万組の親子（リクルート：2011年1月–2014年3月）
- ▶ 予算：年間50–60億円（環境省プロジェクト）
- ▶ 子どもが13歳になるまで追跡調査
- ▶ 質問票調査、生体試料分析、環境測定を組み合わせて
- ▶ 生体試料の長期保管



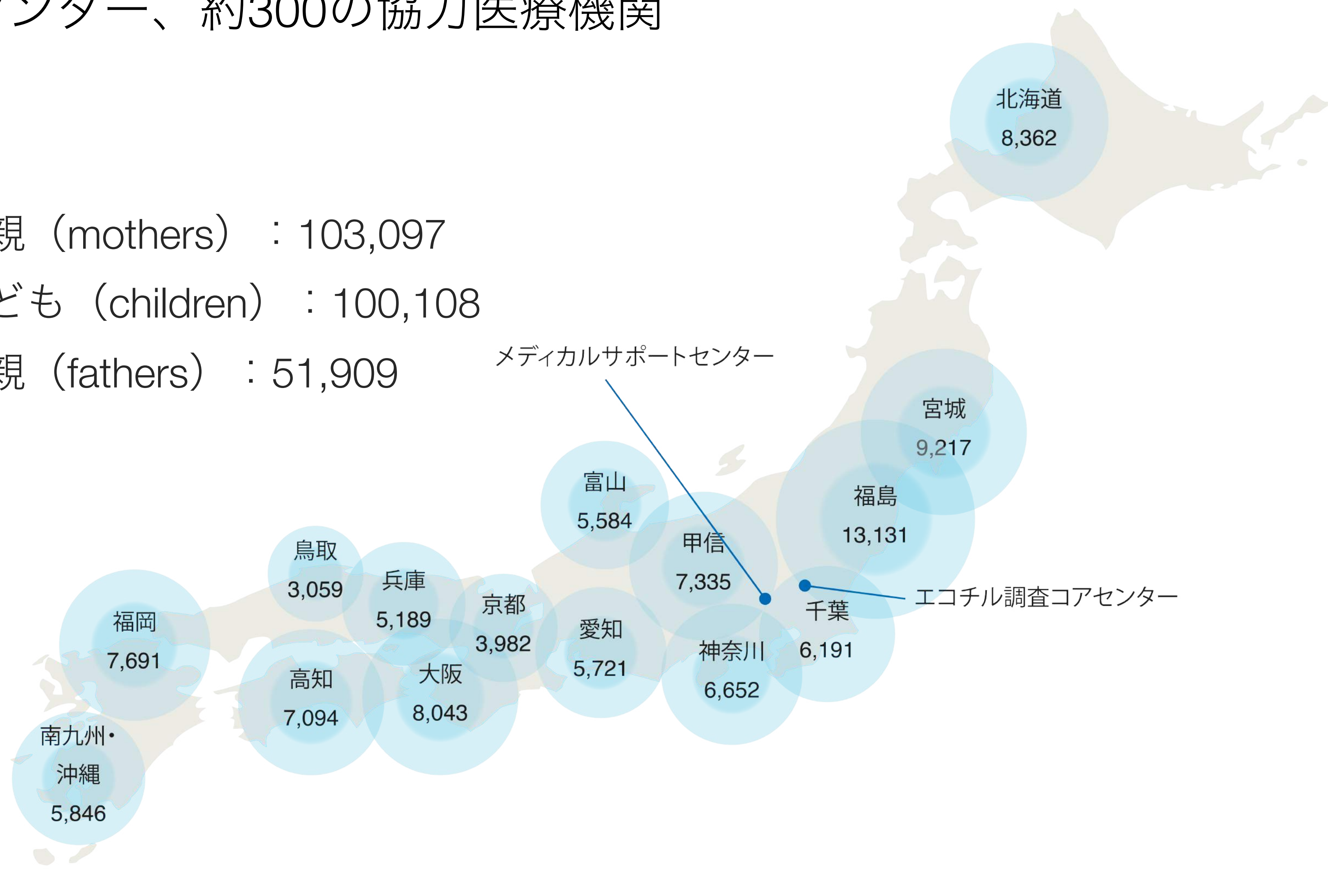
調査地点–Study locations

- ▶ 全国15ユニットセンター、約300の協力医療機関

母親 (mothers) : 103,097

子ども (children) : 100,108

父親 (fathers) : 51,909



エコチル調査の進捗状況–Current status

- ▶ 2011年1月に始まったリクルートが2014年3月に終了
 - 母親登録数：103,097（同意率：約80%）
 - 出生数：100,134
- ▶ 質問票調査：妊娠期～7歳時（6ヶ月ごと）
- ▶ 生体試料採取
 - 血液、母乳、尿、あわせて > 500万本、他、毛髪、DBS
- ▶ 生体試料分析
 - 金属類約10万件、ニコチン代謝物約10万件、有機フッ素系化合物2.5万件、有機リン系農薬5000件、フェノール類1万件
- ▶ 詳細調査開始
 - 2014年11月から全体調査参加者から抽出した5,000人を対象とする家庭環境調査
 - 2015年4月から精神神経発達検査・医学的検査

家庭環境調査（環境測定） – Environmental measurements

▶ 家庭訪問調査（1.5歳、3歳）

- 5,000人を対象とする詳細調査で、1歳半と3歳時に家庭訪問を行う
- 子ども寝具上ダニアレルゲン、エンドトキシン測定
- 小型ポンプによる浮遊粒子状物質測定
- パッシブサンプラーによるVOCs、アルデヒド類、酸性ガス測定（7日間）
- 掃除機ダスト採取（1ヶ月間）
- 住環境調査票



精神神経発達検査・医学的検査-Physical and developmental tests

▶ 精神神経発達検査（2歳以降2年おき）

- 新版K式発達検査（2歳、4歳）
- CAT（8歳以降）
- WISC（10歳）

▶ 医学的検査（2歳以降2年おき）

- 身長、体重、頭囲、バイタル
- 小児科医師診察
- 採血
- 採尿（4歳以降）



対象アウトカム（疾患） – Priority outcomes

- ▶ 生殖–Reproduction/pregnancy
 - 死産、早産、低出産体重など
- ▶ 先天性奇形–Congenital anomalies
- ▶ 神経精神発達–Neurological development
 - 自閉症、自閉症スペクトラム、学習障害、ADHDなど
- ▶ 免疫系障害–Immune system
 - 喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、川崎病など
- ▶ 代謝、内分泌障害–Endocrine system and metabolism
 - 糖代謝異常、ひまんなど
- ▶ がん、悪性腫瘍–Neoplasm

環境要因–Environmental exposure

▶ 化学物質–Chemicals

- PCBs、PBDEs、PFCs、POPs、PAHs、農薬、EDCs、合成香料、フタル酸、パラベン、トリクロサン、紫外線吸収剤、コチニン、カフェイン、金属など

▶ 生活習慣–Lifestyles

- 栄養、生活リズム、喫煙、飲酒、感染症、服薬など

▶ 社会経済的状态–SES

- 教育、家庭収入など

▶ 職業–Occupation

▶ 環境–Ambient environment

- 大気、屋内空気、PM、ハウスダスト、温湿度、騒音など

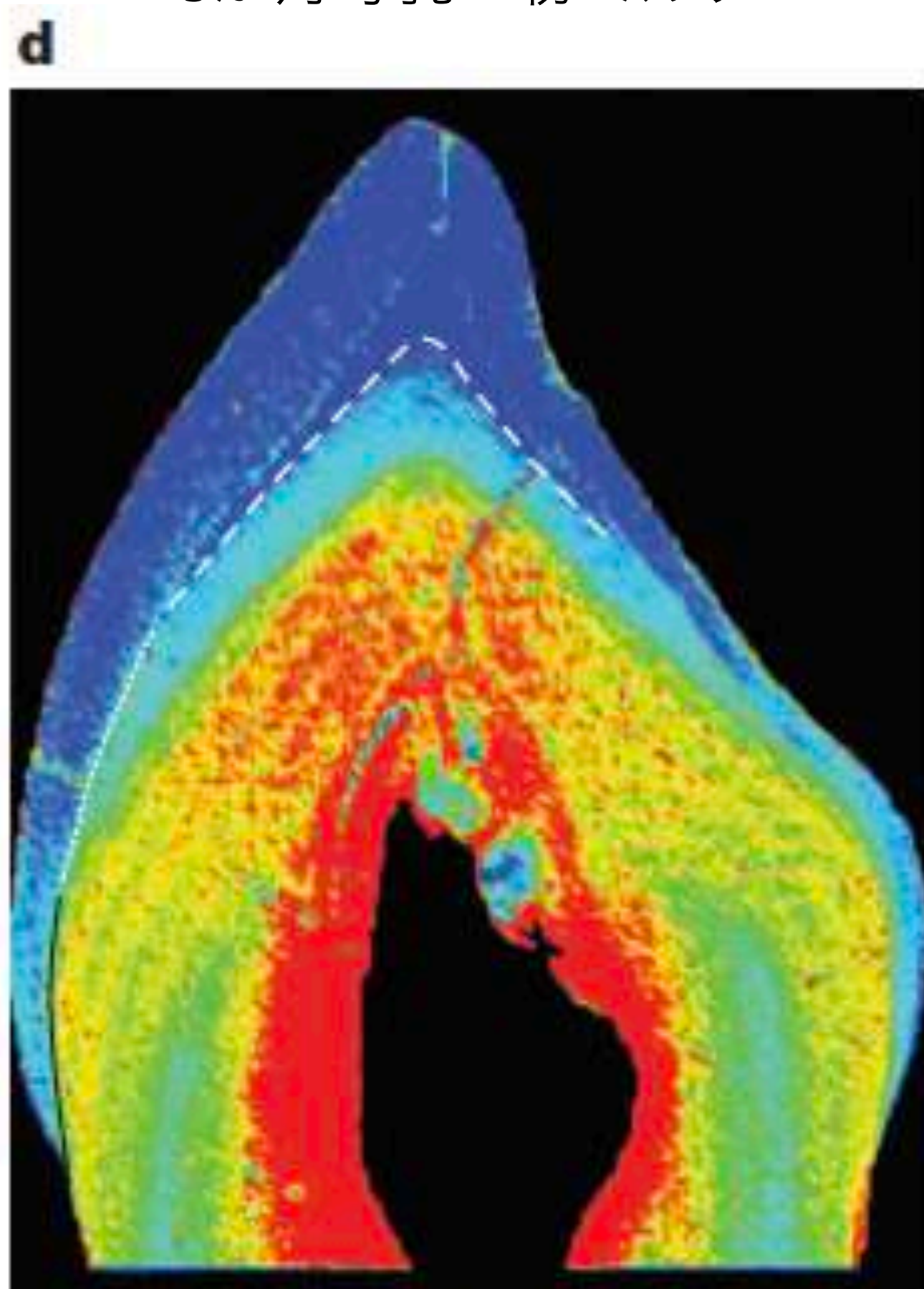
▶ 遺伝的要因–genetic factors

乳歯測定-Baby teeth measurements

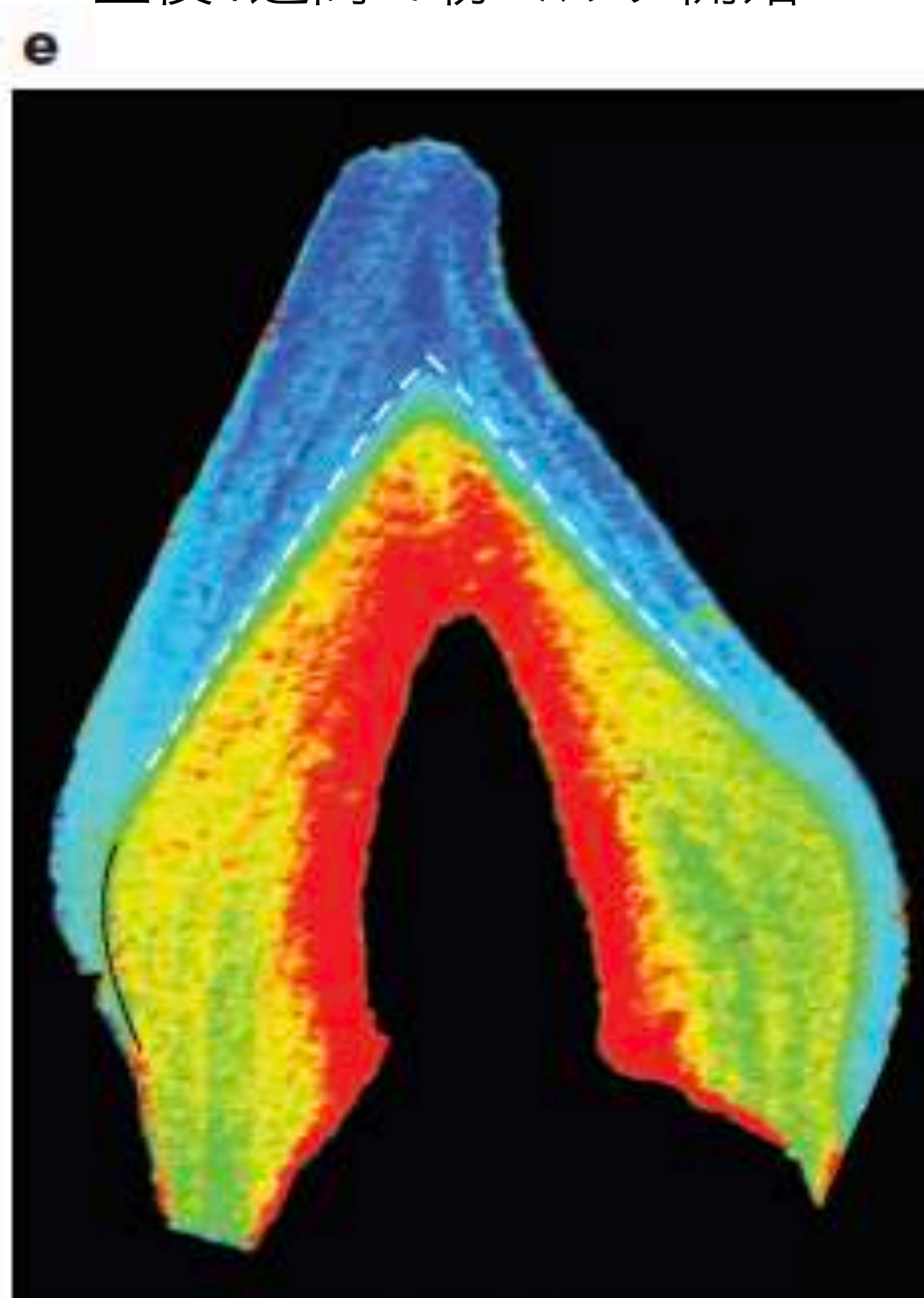
3か月母乳+粉ミルク

生後1週間で粉ミルク開始

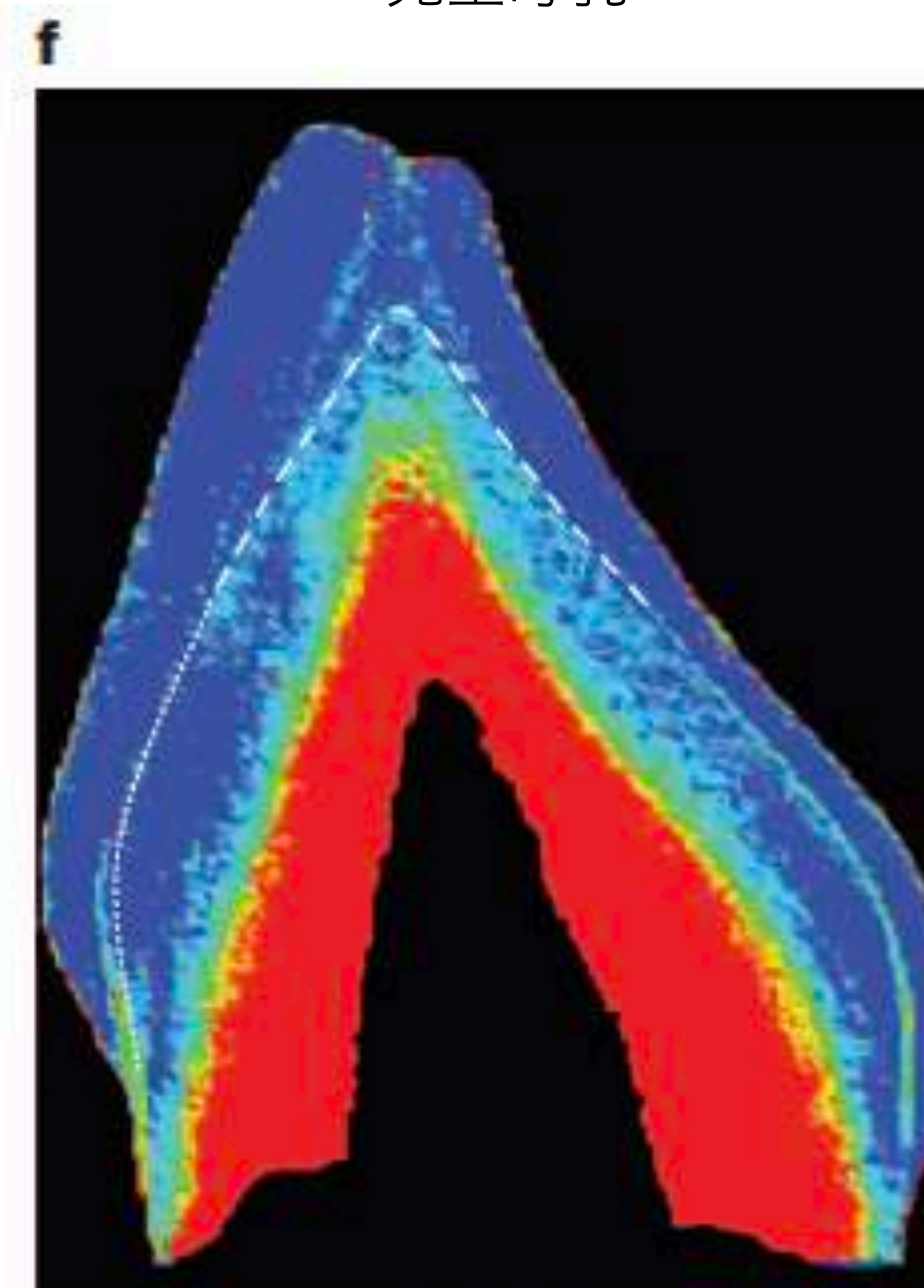
完全母乳



Ba/Ca $\times 10^{-4}$



Ba/Ca $\times 10^{-4}$



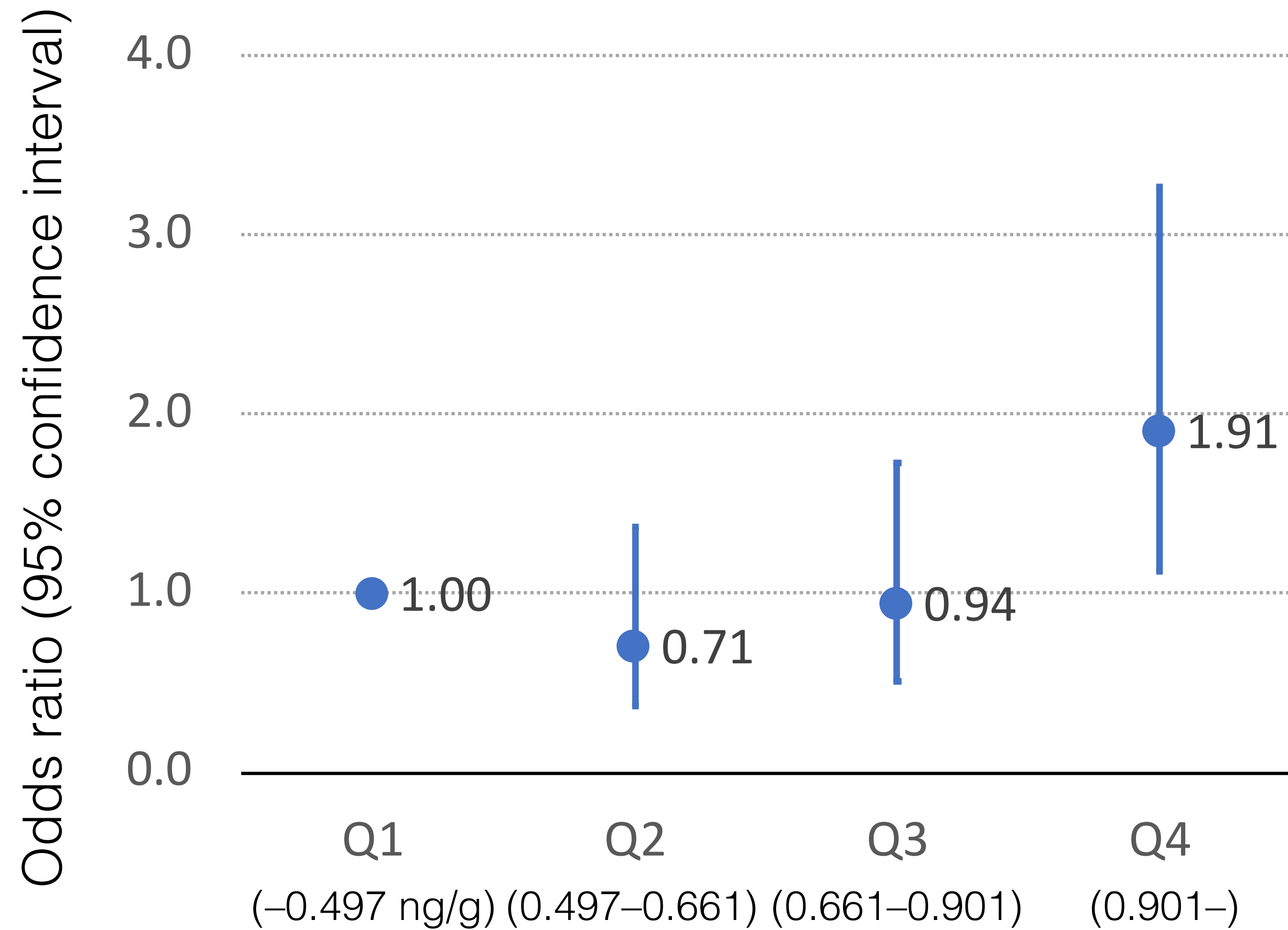
Ba/Ca $\times 10^{-4}$



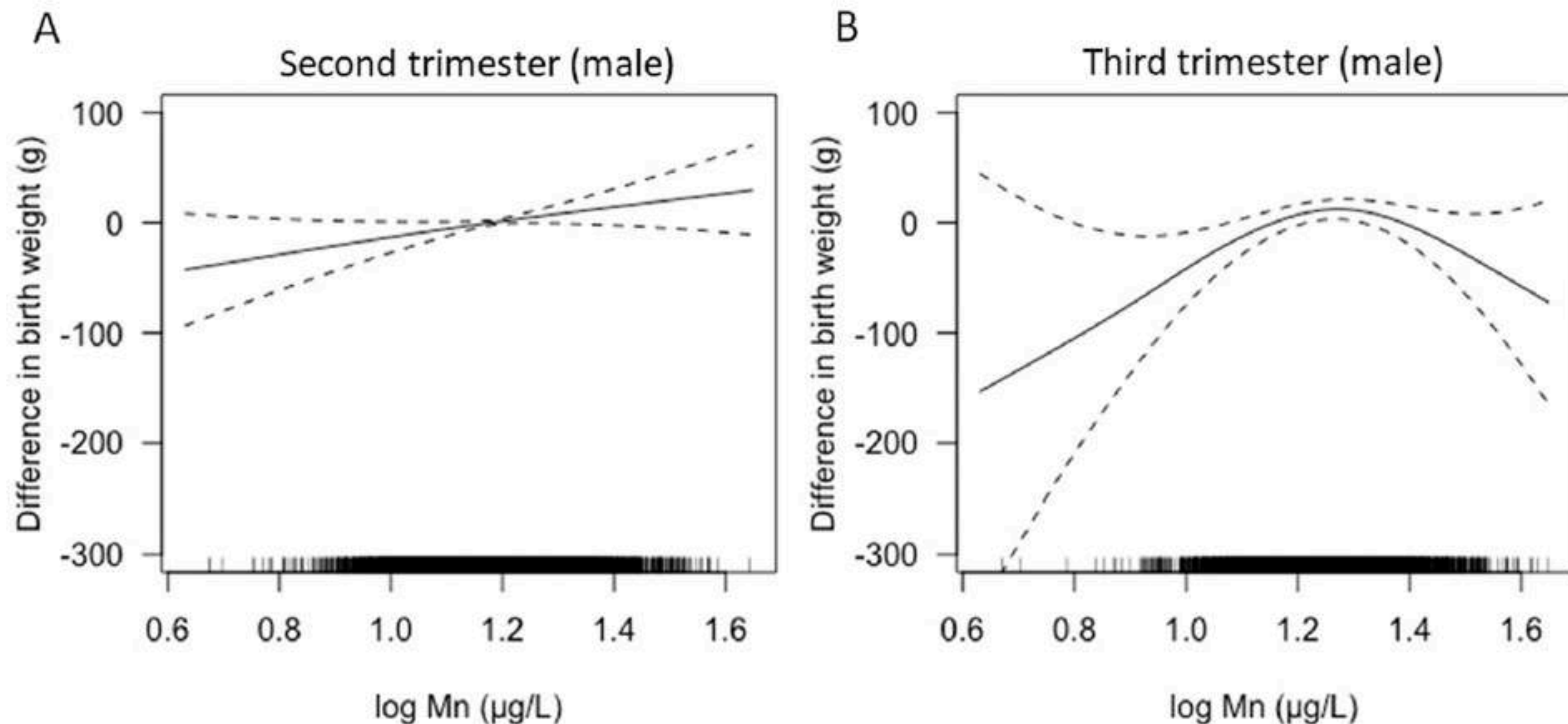
妊娠期間中母親血中元素濃度–Elements in maternal blood

N = 17,997	Hg $\mu\text{g l}^{-1}$	Pb $\mu\text{g dl}^{-1}$	Cd $\mu\text{g l}^{-1}$	Mn $\mu\text{g l}^{-1}$	Se $\mu\text{g l}^{-1}$
% Detection	100	100	100	100	100
Summary statistics					
Minimum	0.35	0.16	0.10	4.35	105
25th Percentile	2.70	0.51	0.52	13.2	165
Median	3.83	0.63	0.70	16.1	178
75th Percentile	5.43	0.78	0.95	19.6	192
95th Percentile	9.26	1.15	1.55	25.7	217
Maximum	30.6	7.45	4.97	44.5	390
Mean	4.41	0.68	0.79	16.1	180
Standard deviation	2.56	0.30	0.41	4.93	21.5
Geometric mean	3.83	0.64	0.71	16.1	179
95% CI for geometric mean	3.80–3.86	0.63–0.64	0.71–0.72	16.0–16.2	178–179

母血中カドミウムと早期早産 (22-34週) -Cd and preterm birth



母血中マンガンを出生体重（男児） –Mn and birth weight



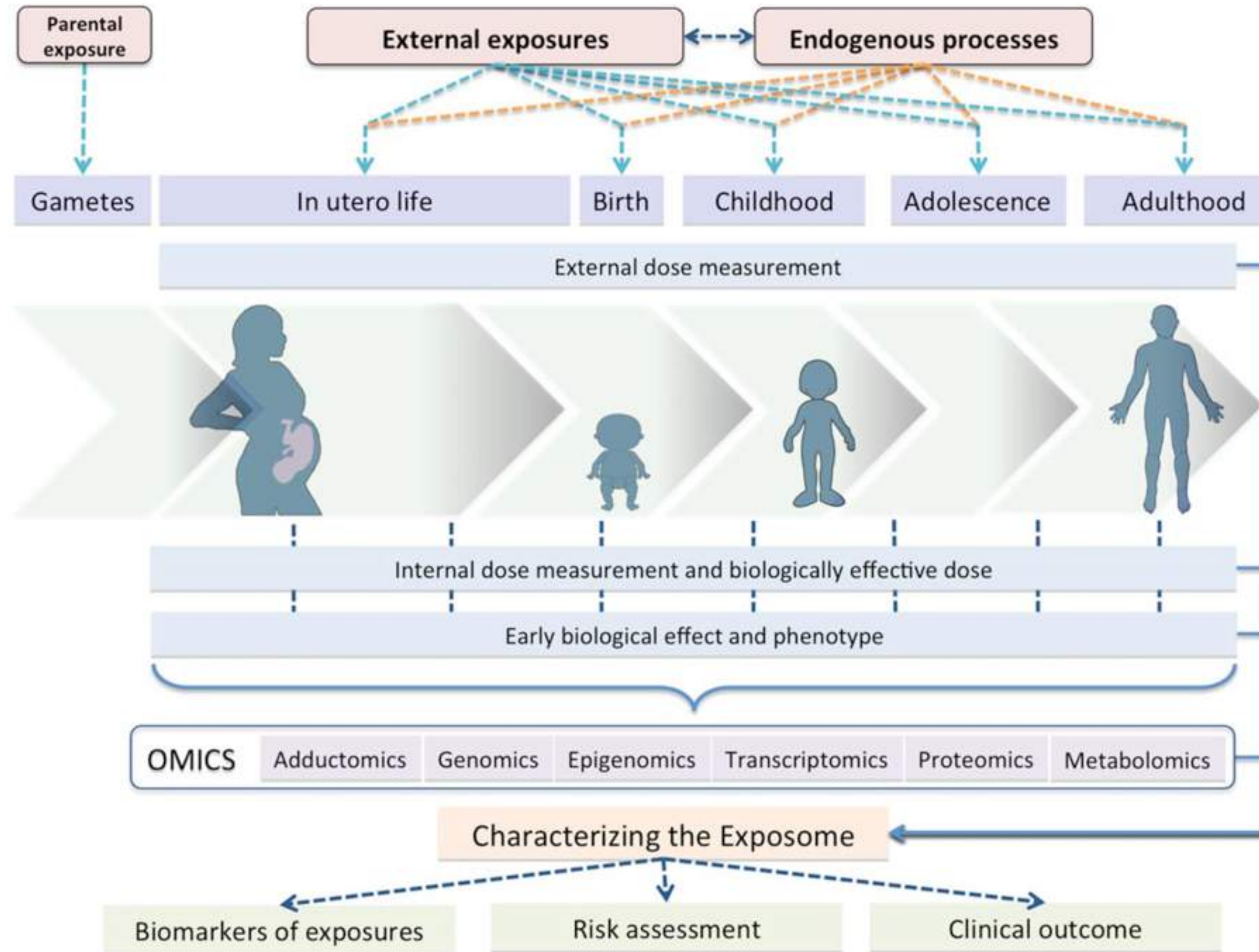
Adjusted for maternal age, education, parity, pre-pregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, mode of delivery, nutrient intake (protein and carbohydrate), serum folate level, smoking habit, alcohol consumption habit, iron supplementation, pregnancy-induced hypertension, diabetes mellitus gestational diabetes mellitus, gestational week at blood sampling, and gestational duration.

母血中水銀と出生体重（セレンで層別化） –Hg and birth weight

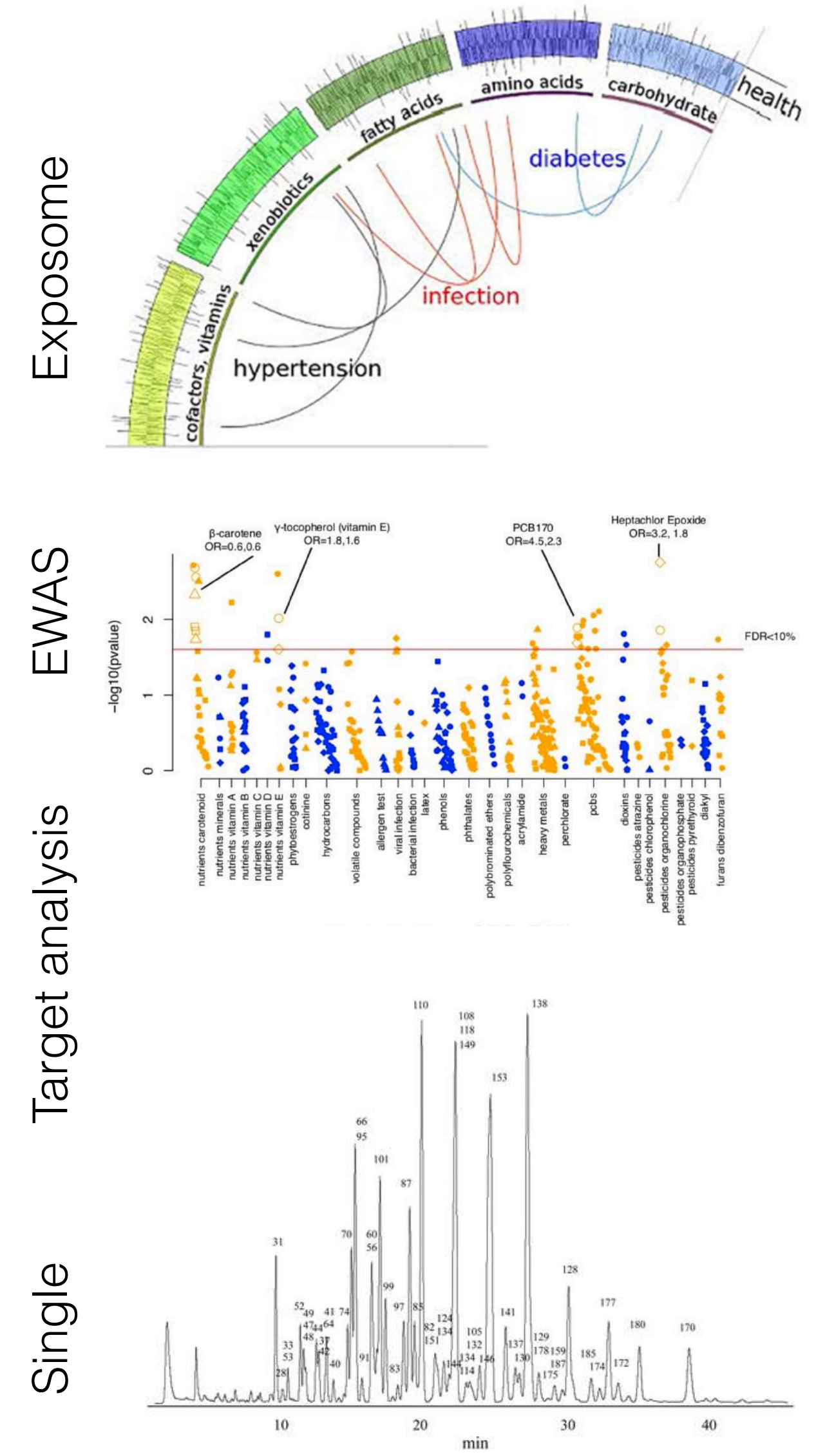
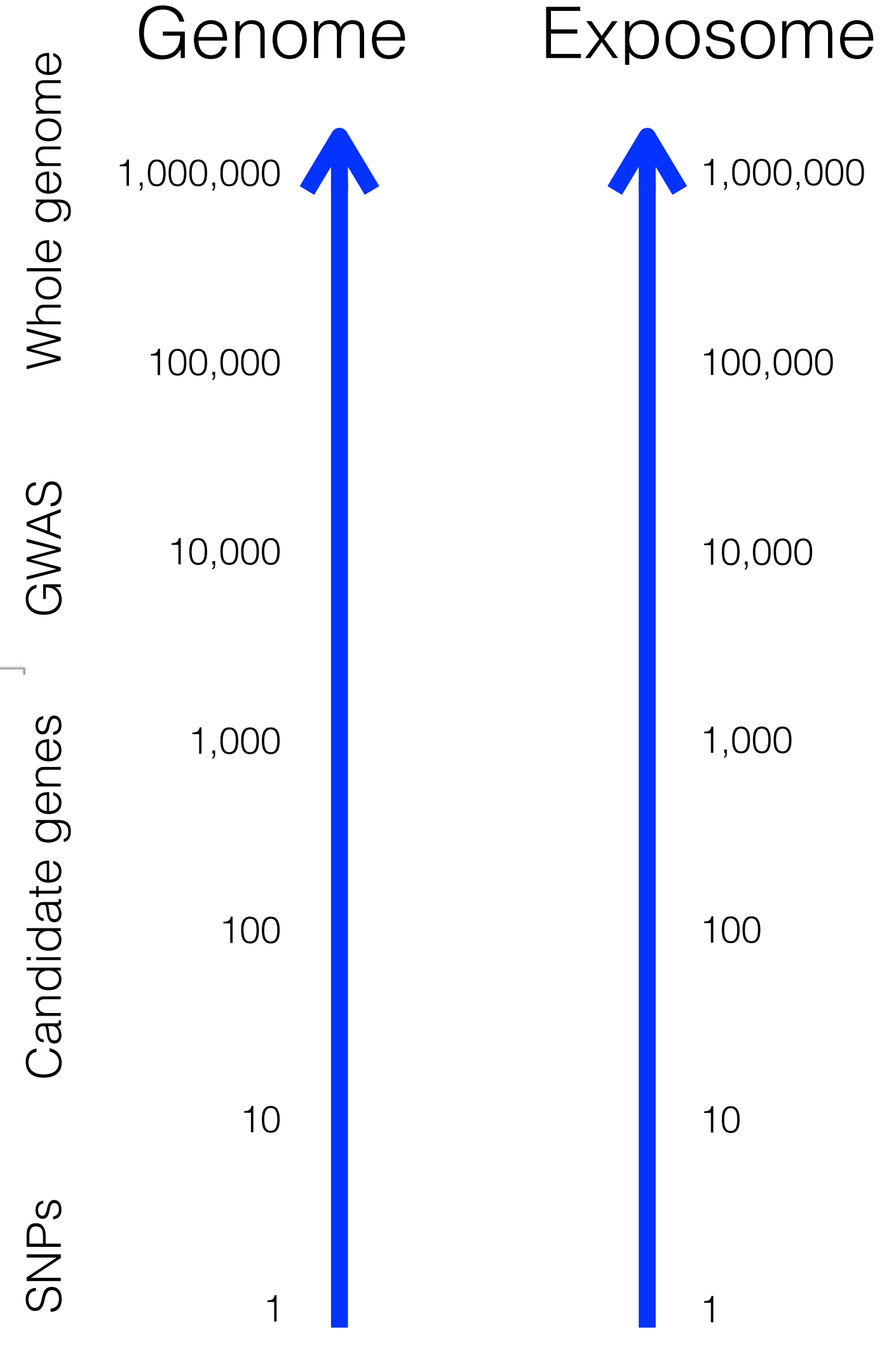
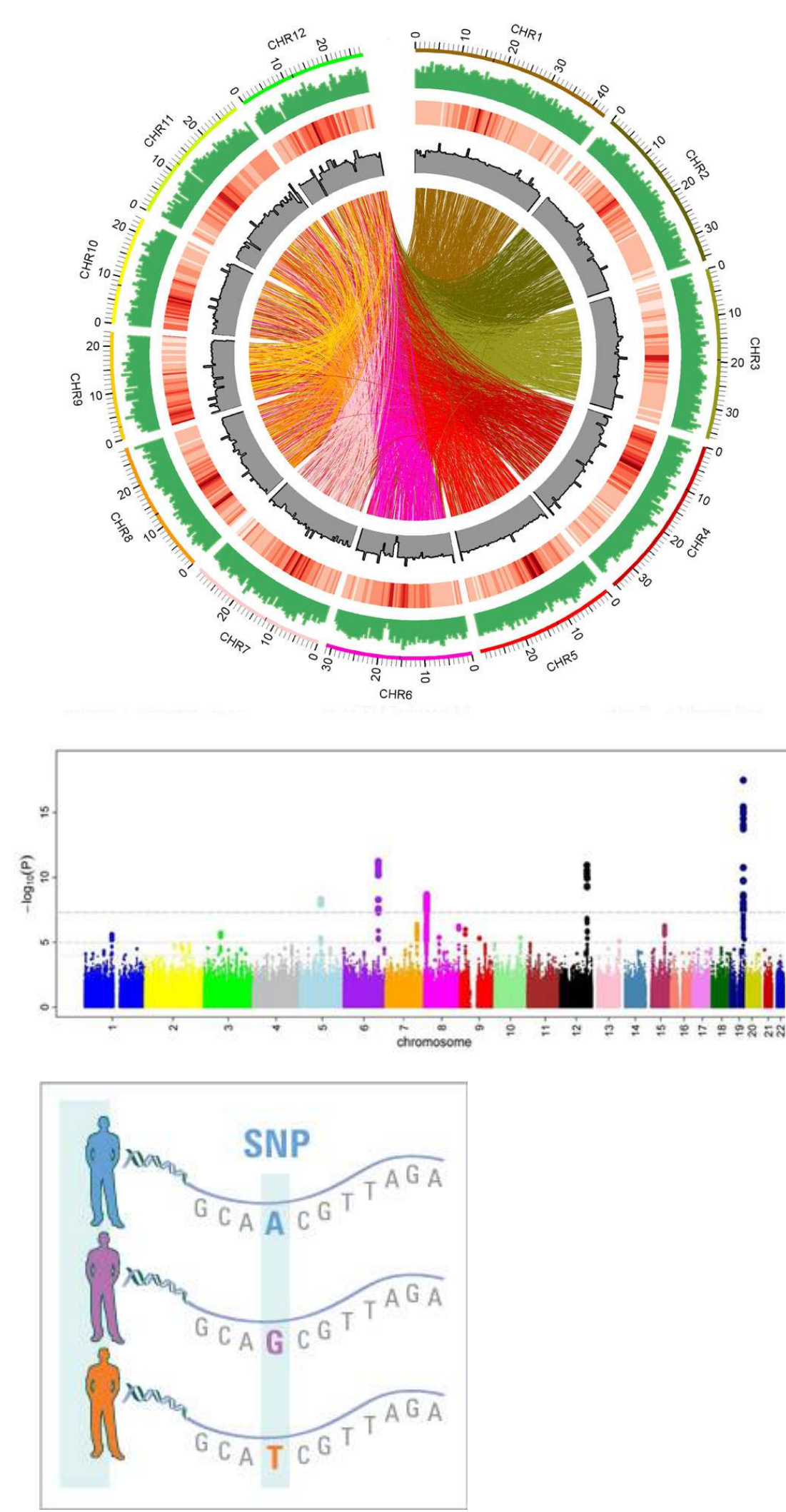
Participants	Blood selenium levels (ng/g)	Blood mercury level (ng/g)	Birth weight (g) ^a	
			n _{all}	β (95% CI)
All (n = 15,444)	Quartile 4 (183.0 to 371.0)	Quartile 1 (0.334 to < 2.59)	630	Reference
		Quartile 2 (2.59 to < 3.66)	735	17 (–18, 52)
		Quartile 3 (3.66 to < 5.18)	1017	8 (–25, 40)
		Quartile 4 (5.18 to 30.1)	1546	11 (–20, 42)
	Quartile 3 (170.0 to < 183.0)	Quartile 1 (0.334 to < 2.59)	800	Reference
		Quartile 2 (2.59 to < 3.66)	938	–16 (–47, 15)
		Quartile 3 (3.66 to < 5.18)	1009	–22 (–53, 8)
		Quartile 4 (5.18 to 30.1)	1048	–26 (–57, 5)
	Quartile 2 (158.0 to < 170.0)	Quartile 1 (0.334 to < 2.59)	995	Reference
		Quartile 2 (2.59 to < 3.66)	1071	–6 (–35, 22)
		Quartile 3 (3.66 to < 5.18)	1037	–11 (–40, 18)
		Quartile 4 (5.18 to 30.1)	800	–3 (–34, 28)
	Quartile 1 (99.9 to < 158.0)	Quartile 1 (0.334 to < 2.59)	1423	Reference
		Quartile 2 (2.59 to < 3.66)	1096	–10 (–36, 16)
		Quartile 3 (3.66 to < 5.18)	825	–12 (–41, 17)
		Quartile 4 (5.18 to 30.1)	474	–41 (–75, –5)
		Interaction term ^c		–1 (–3, 2)
				<i>P</i> _{int} = 0.541

Adjusted for maternal age, body mass index before pregnancy, parity, smoking during pregnancy, drinking during pregnancy, education level, annual household income, pregnancy-induced hypertension, gestational diabetes mellitus, vaginal delivery/cesarean section, infant gender, gestational age, mercury levels, and selenium levels

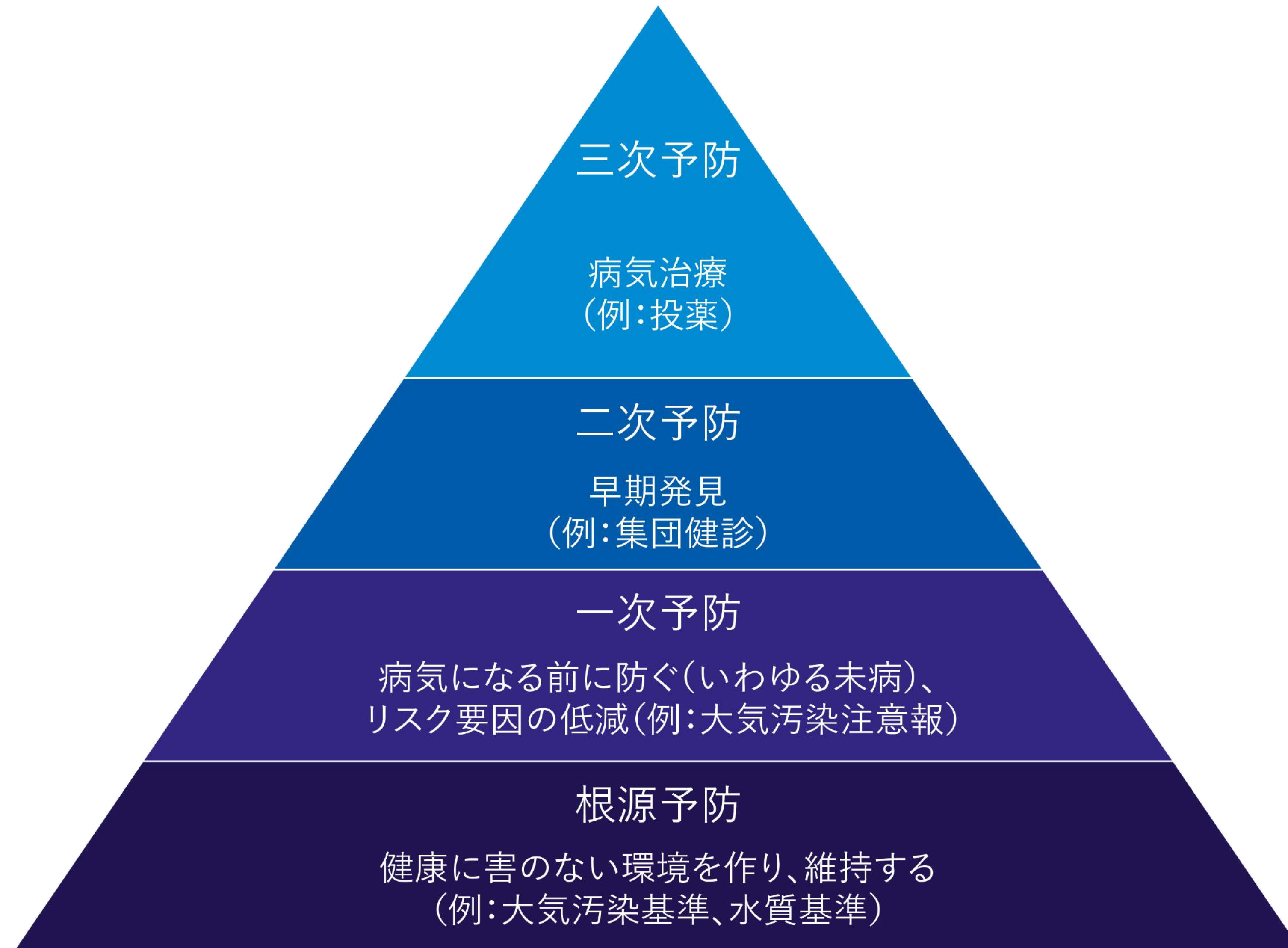
Path forward: Life-course epidemiology with exposome



Path forward: Genome x Exposome



根源予防-Primordial prevention



根源予防-Primordial prevention



SDGs: Sustainable Development Goals



1 NO POVERTY 	2 ZERO HUNGER 	3 GOOD HEALTH AND WELL-BEING 	4 QUALITY EDUCATION 	5 GENDER EQUALITY 	6 CLEAN WATER AND SANITATION
7 AFFORDABLE AND CLEAN ENERGY 	8 DECENT WORK AND ECONOMIC GROWTH 	9 INDUSTRY, INNOVATION AND INFRASTRUCTURE 	10 REDUCED INEQUALITIES 	11 SUSTAINABLE CITIES AND COMMUNITIES 	12 RESPONSIBLE CONSUMPTION AND PRODUCTION
13 CLIMATE ACTION 	14 LIFE BELOW WATER 	15 LIFE ON LAND 	16 PEACE, JUSTICE AND STRONG INSTITUTIONS 	17 PARTNERSHIPS FOR THE GOALS 	

世界は変えられる！ –We can change the world!

