

Global declines in reproductive health: Causes, challenges and opportunities

リプロダクティブ・ヘルス(性と生殖の健康)の世界的な低下:
原因、課題、機会

Japan Endocrine-disruptor Preventive Action (JEPA)

JEPA(ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議)

OCTOBER 3, 2022

2022年10月3日

SHANNA H SWAN, PHD

シャナ・H・スワン博士



**Mount
Sinai**

THE ROADMAP

ロードマップ

The Problem

問題

Its Causes

その原因

Its Consequences

その結果

Its Solutions

その解決策

THE ROADMAP

ロードマップ

The Problem
問題

Its Causes
その原因

Its Consequences
その結果

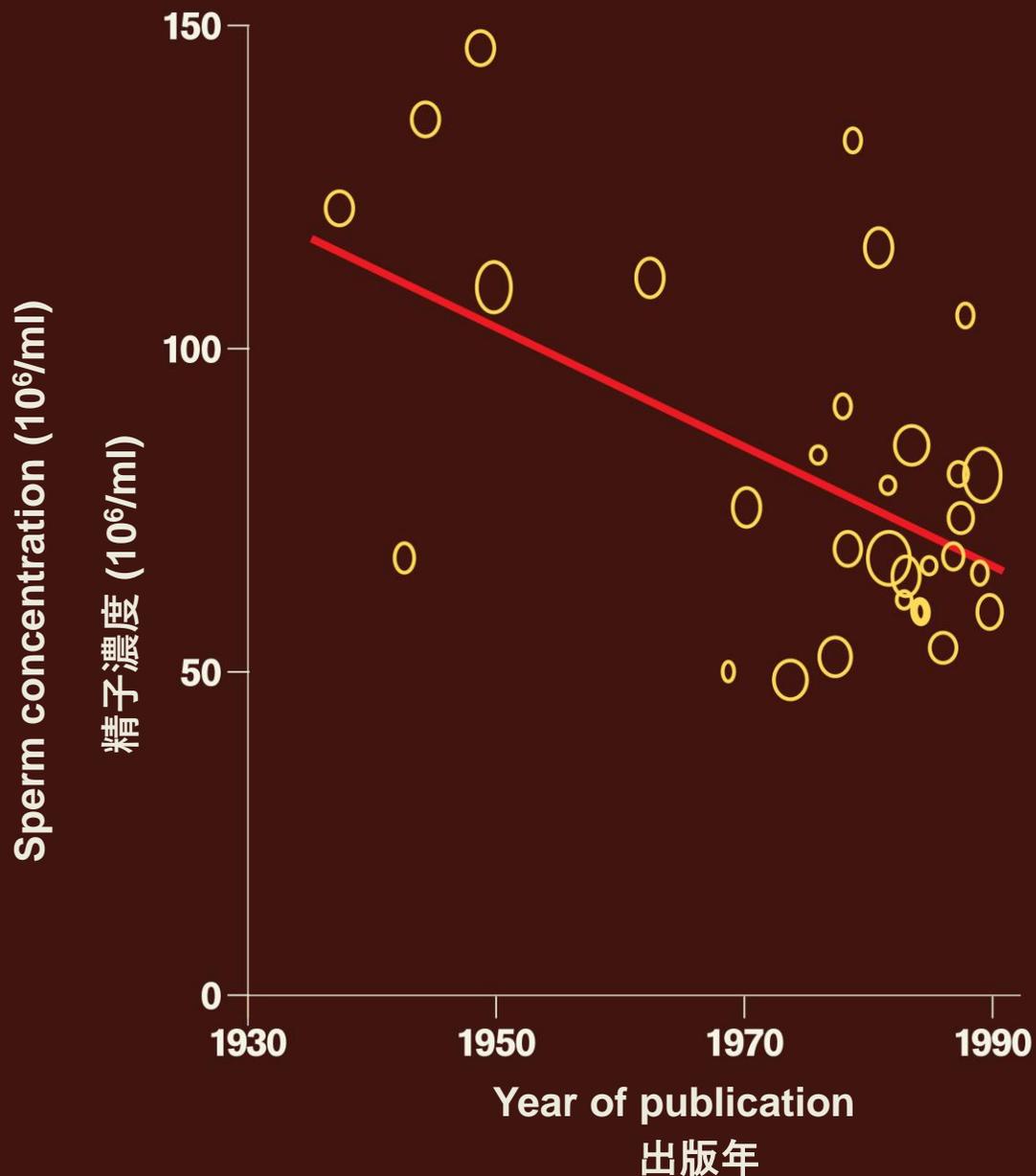
Its Solutions
その解決策

“There has been a genuine decline in semen quality over the past 50 years”

CARLSEN ET AL, 1992

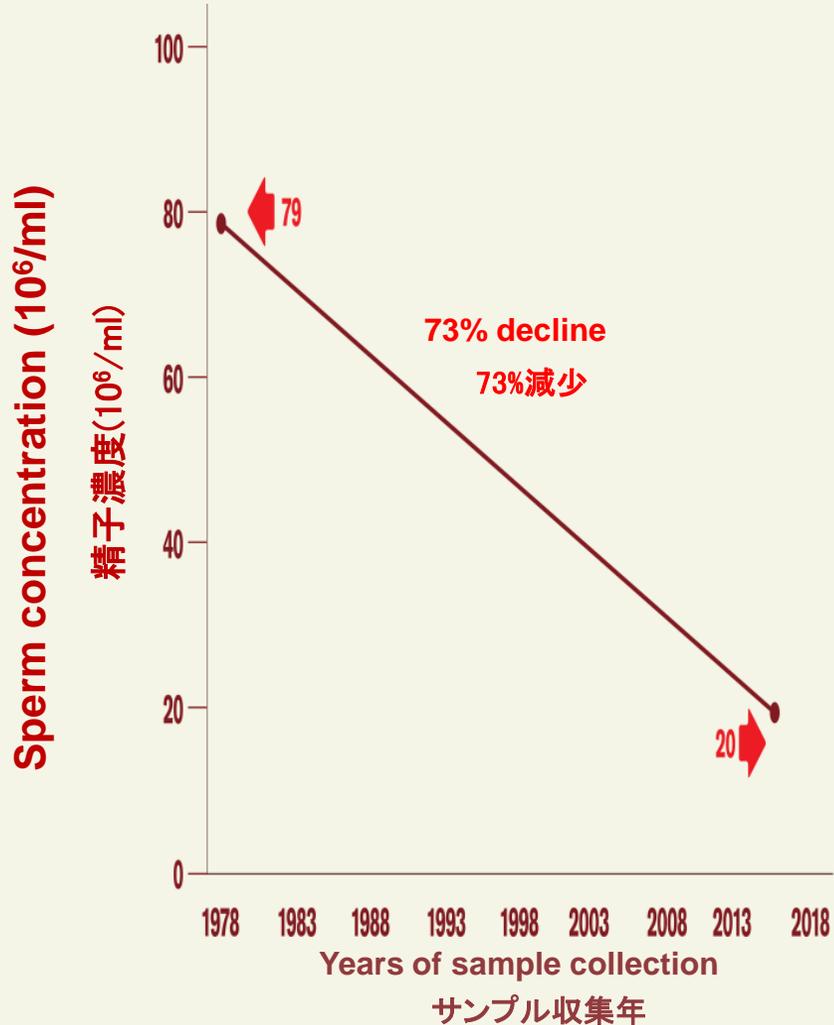
「過去50年間で、精子の質は確実に低下している」

CARLSEN ほか 1992年



Sperm Decline in African countries (1965-2015)

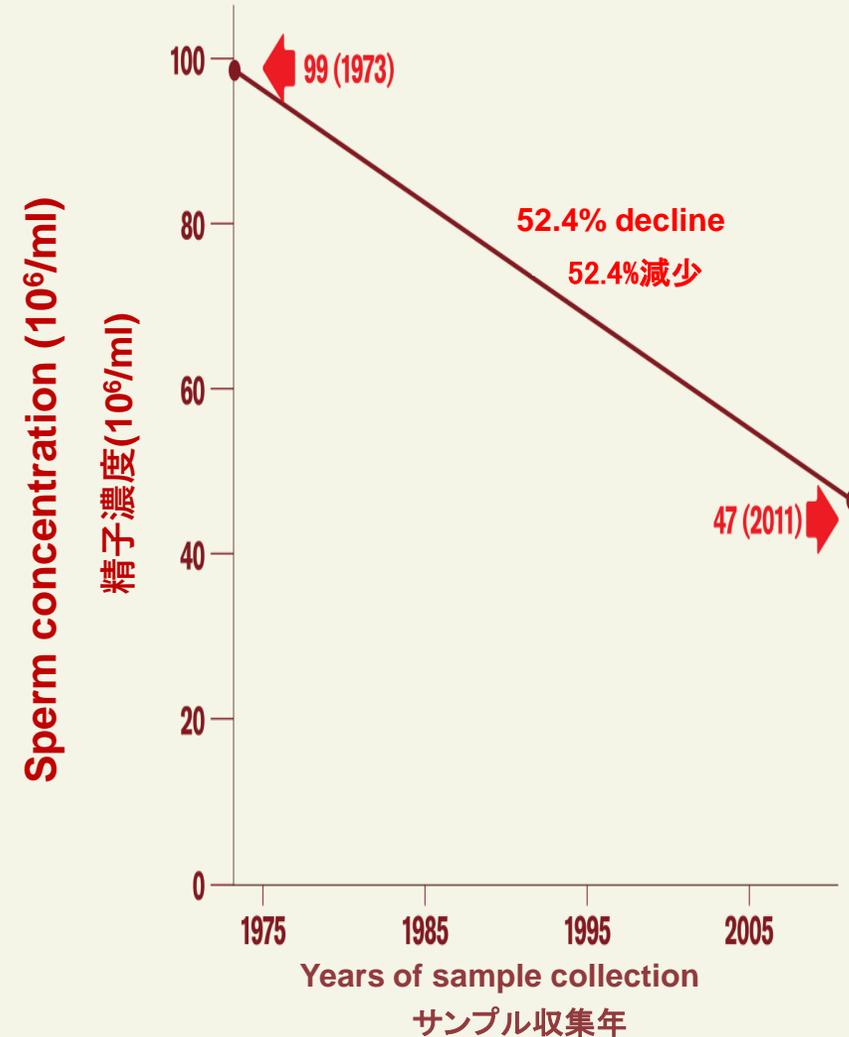
アフリカ諸国における精子の減少
(1965年～2015年)



SEGUPTA ET AL
SEGUPTA ほか

Sperm Concentration in Western Countries (1973-2011)

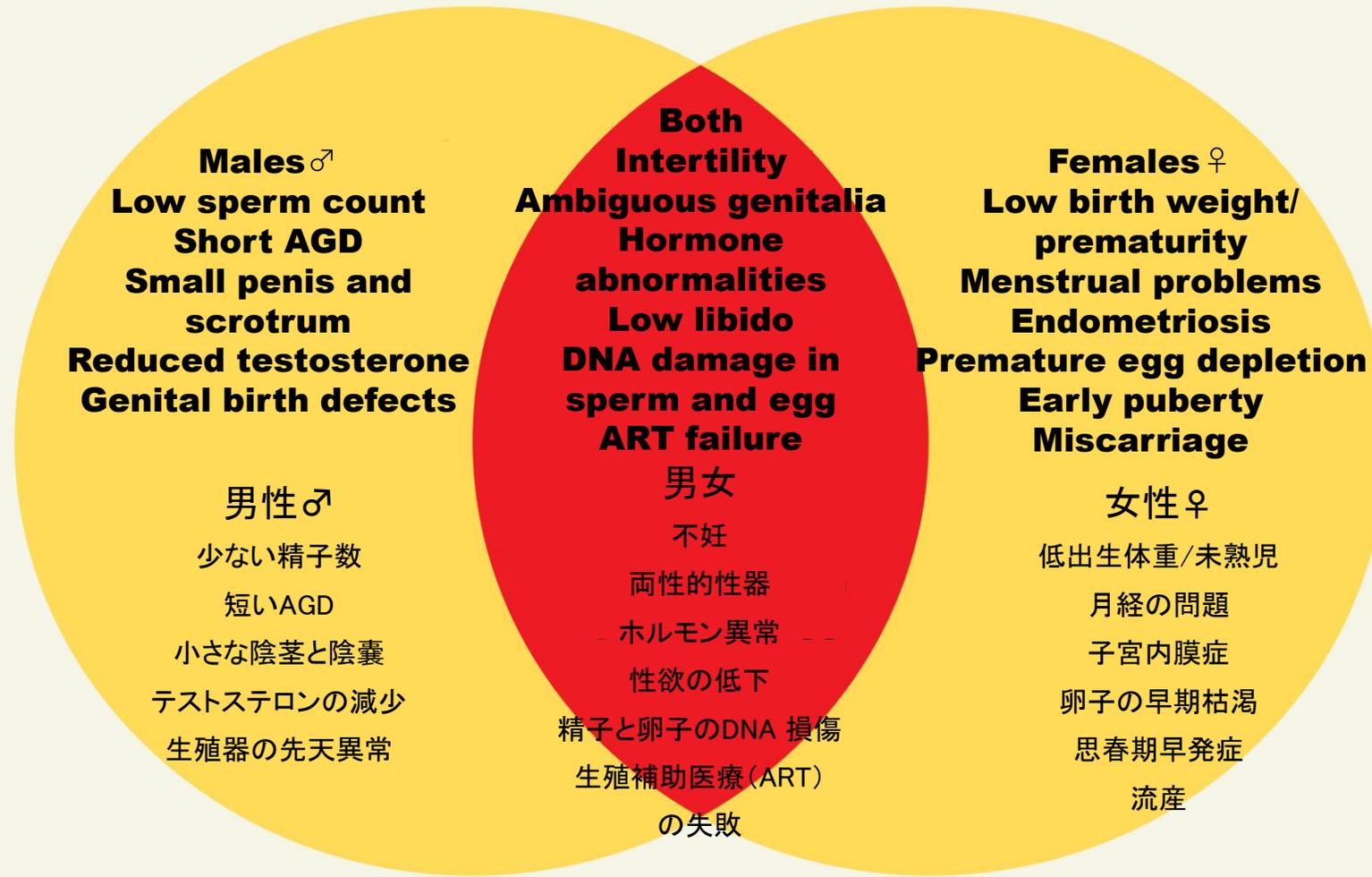
欧米諸国における精子濃度
(1973年～2011年)



LEVINE ET AL 2017
LEVINEほか 2017年

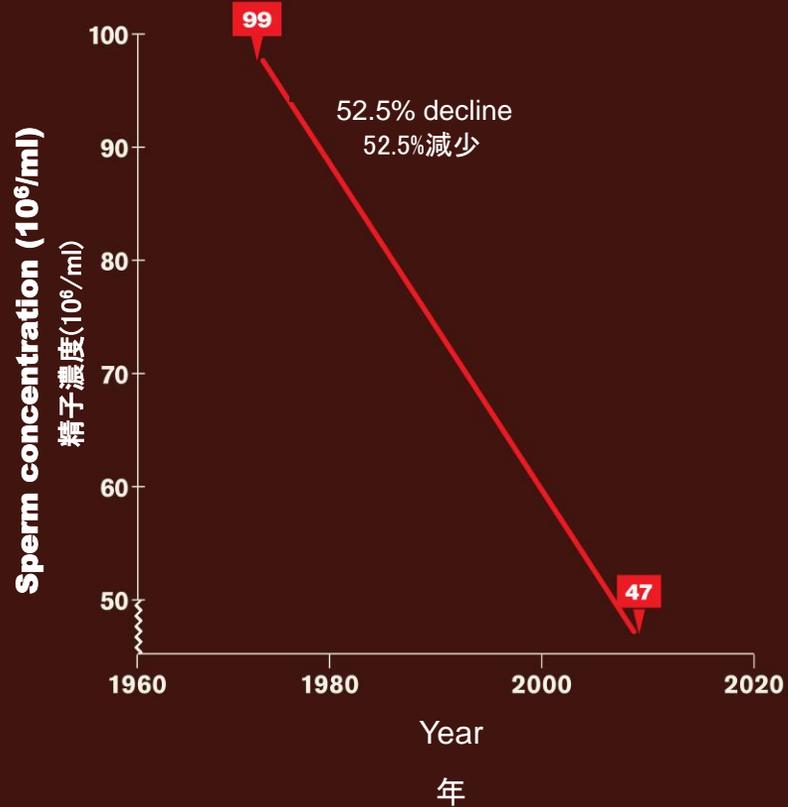
Reproductive Problems in Men and Women

男性と女性の生殖に関わる問題



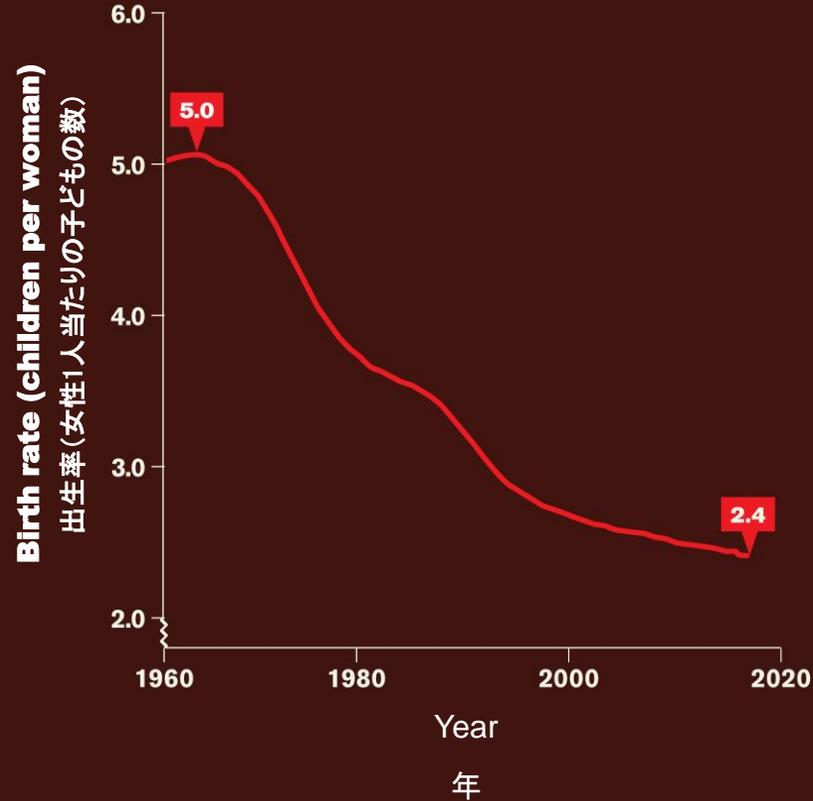
The 1% effect 1%効果

Sperm concentration in Western Countries
欧米諸国の精子濃度



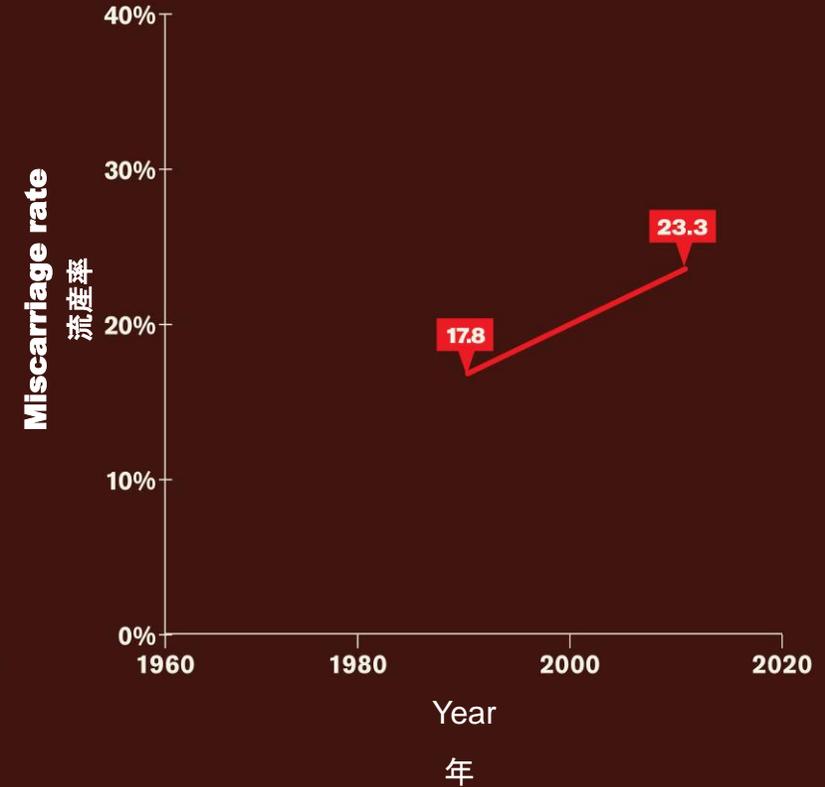
LEVINE ET AL 2017
LEVINEほか 2017年

Worldwide Birth Rates
世界の出生率



WORLD BANK FERTILITY DATA 2021
世界銀行出生率データ 2021年

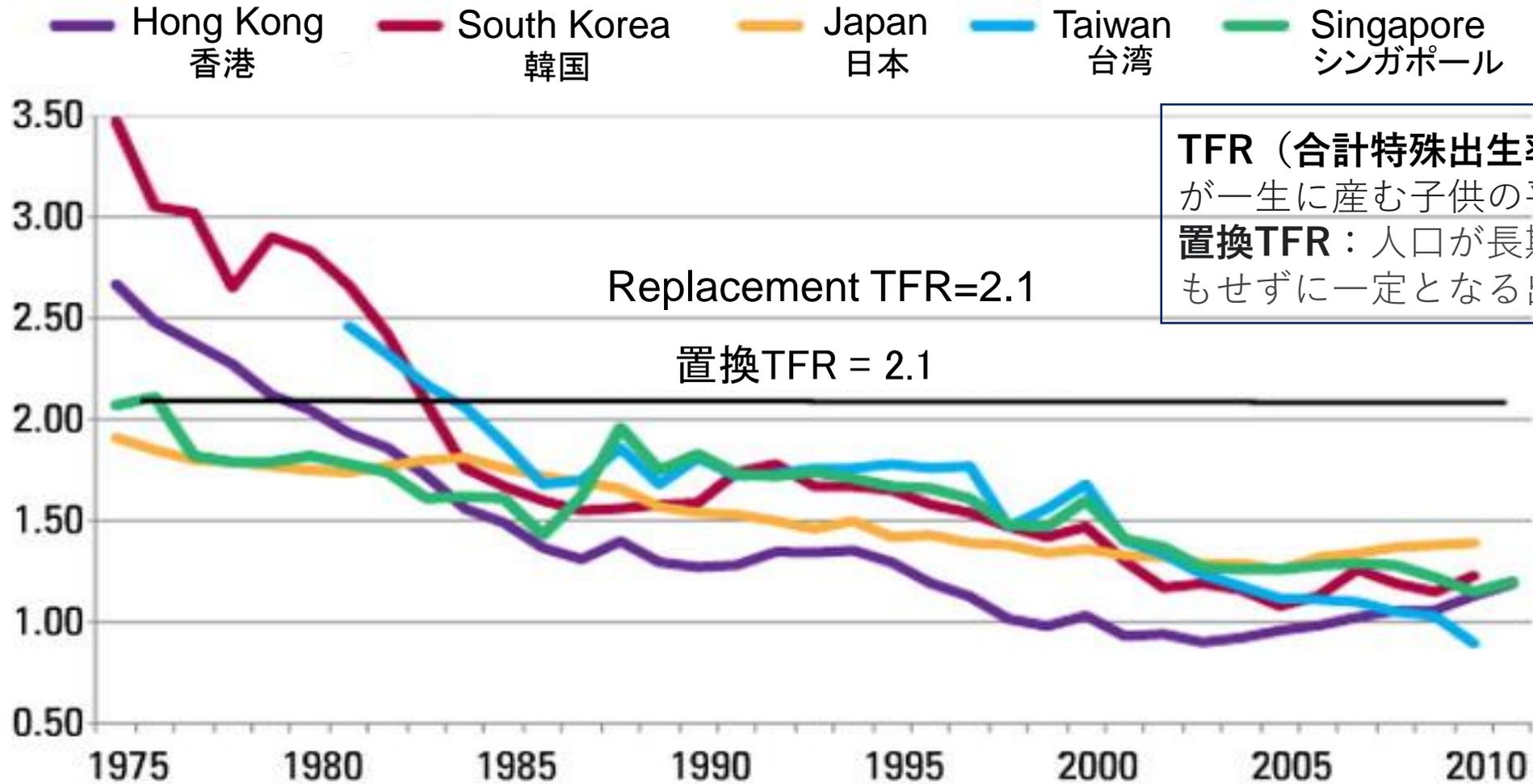
U.S. Miscarriage rate
米国の流産率



ROSSEN ET AL 2018
ROSSENほか 2018年

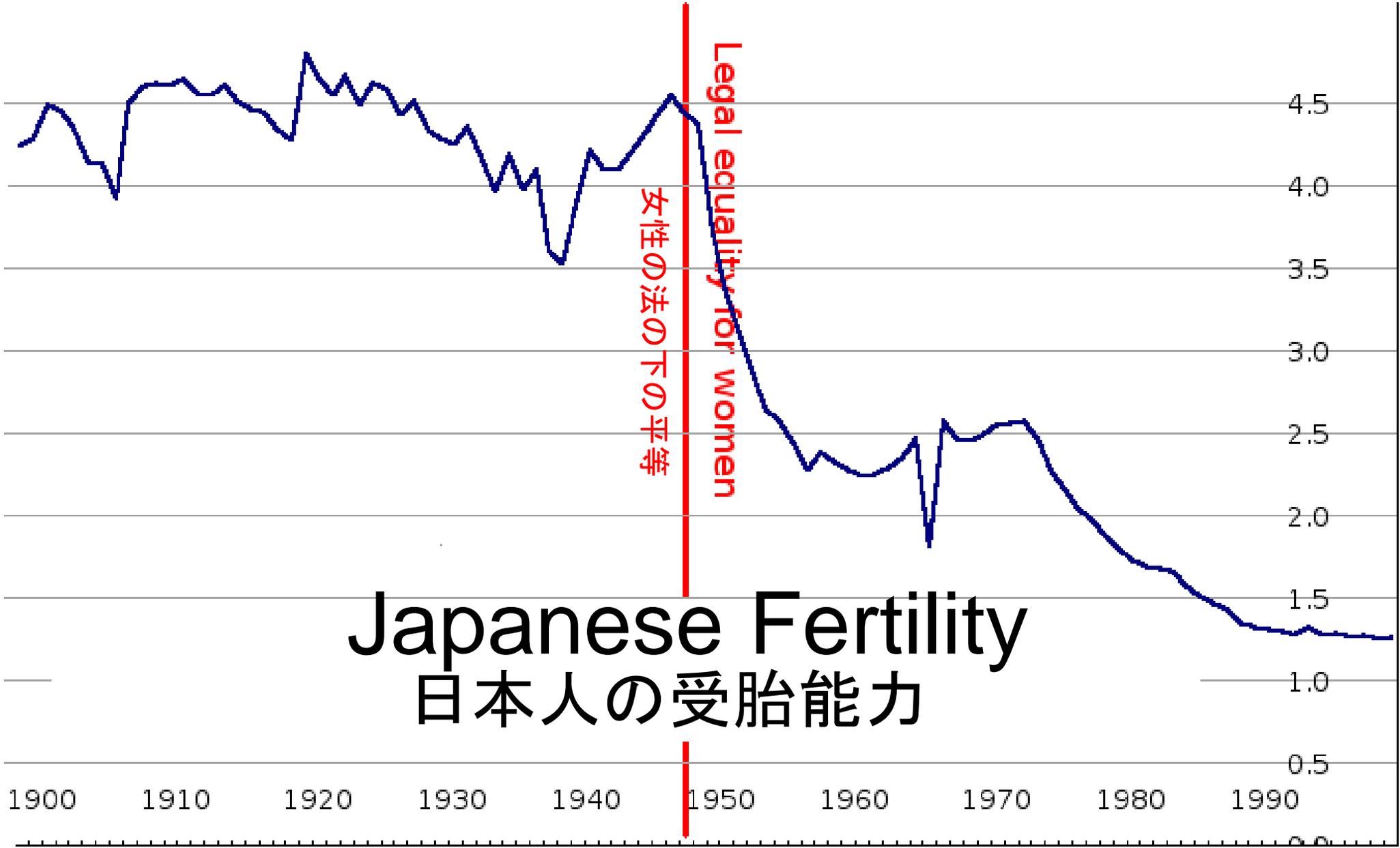
TOTAL FERTILITY RATES IN EAST ASIA

東アジアの合計特殊出生率(TFR)



SOURCE: DOS, NATIONAL STATISTICS OFFICES

出典: DOS、シンガポール統計局



Japanese Fertility

日本人の受胎能力

Japan: Fertility rate from 2010 to 2020

日本: 2010年～2020年の出生率

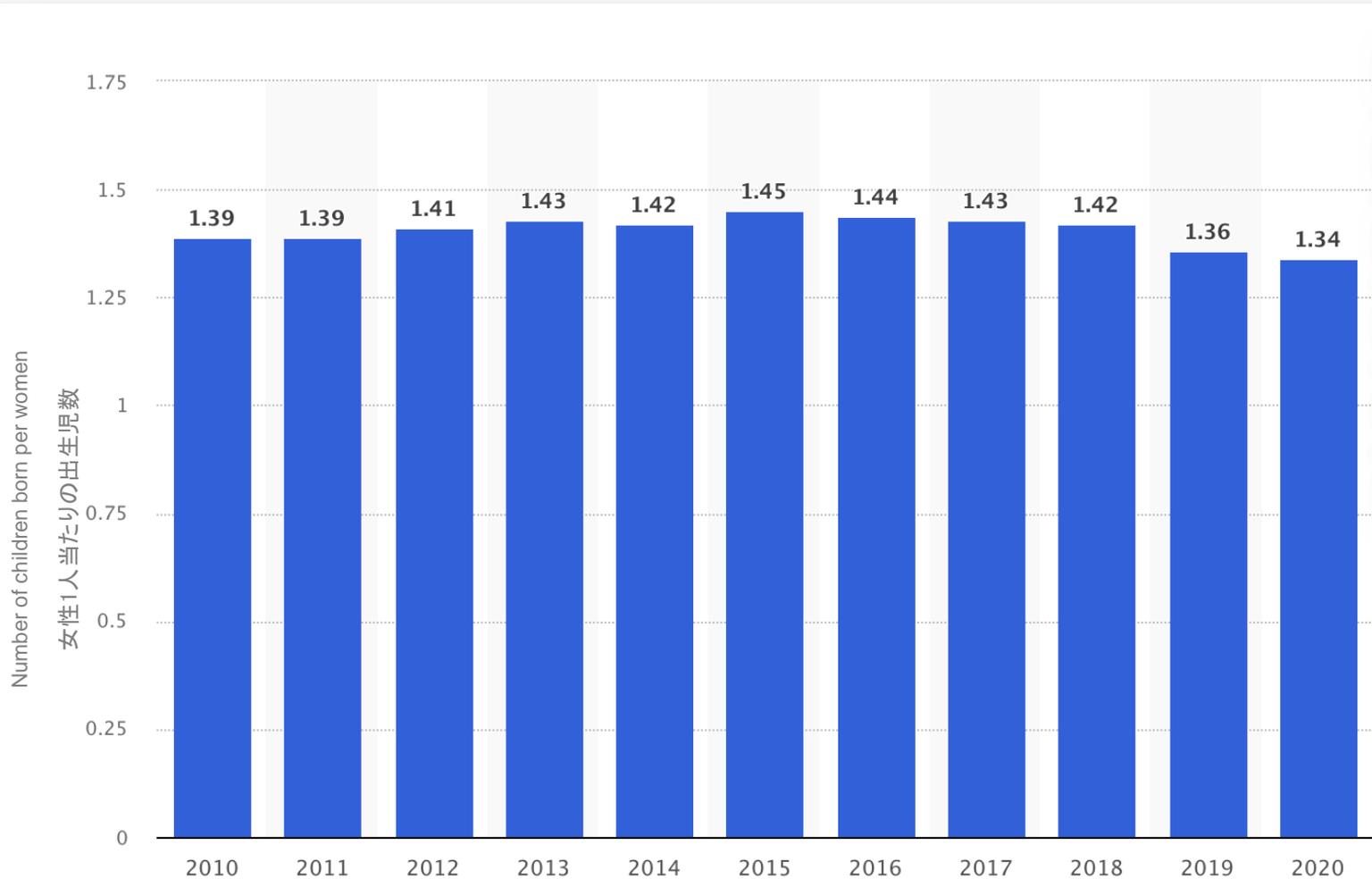
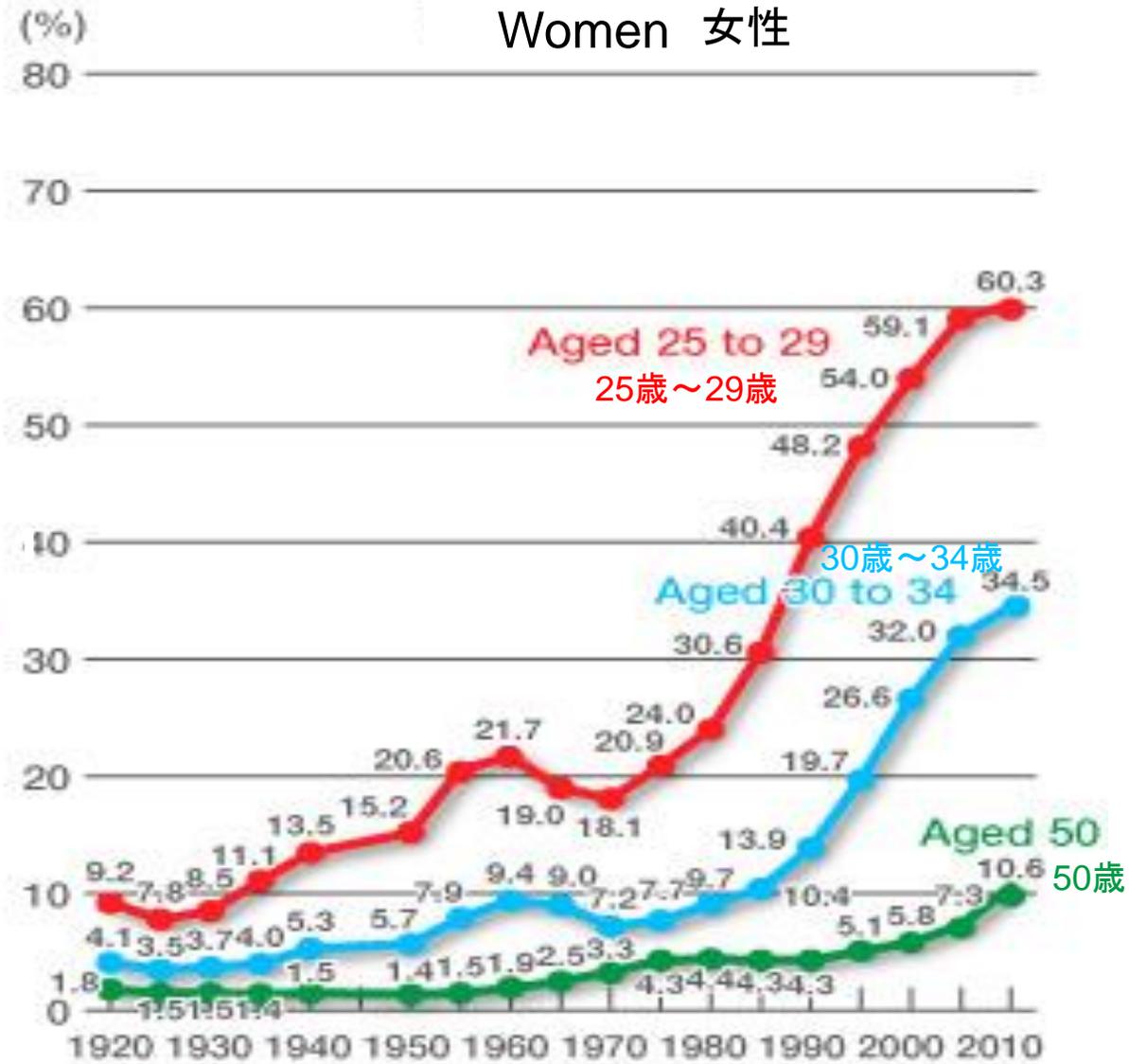
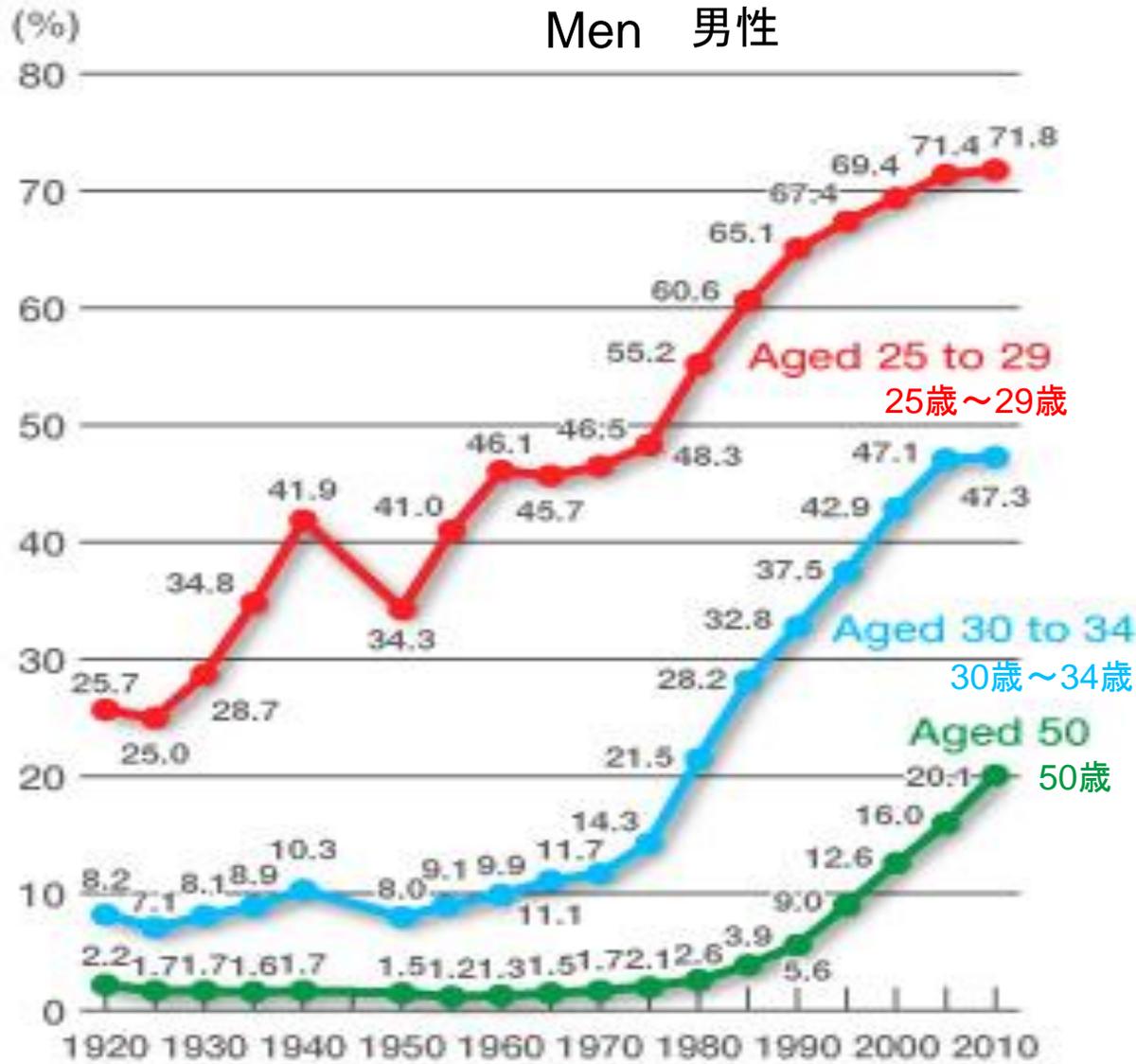


Figure 1 図1

Unmarried Rate by Age 年齢別未婚率



Source: Population statistics of Japan 2011, the National Institute of Population and Social Security Research

出典: 日本の人口統計2011年、国立社会保障・人口問題研究所



THE ROADMAP

ロードマップ

The Problem

問題

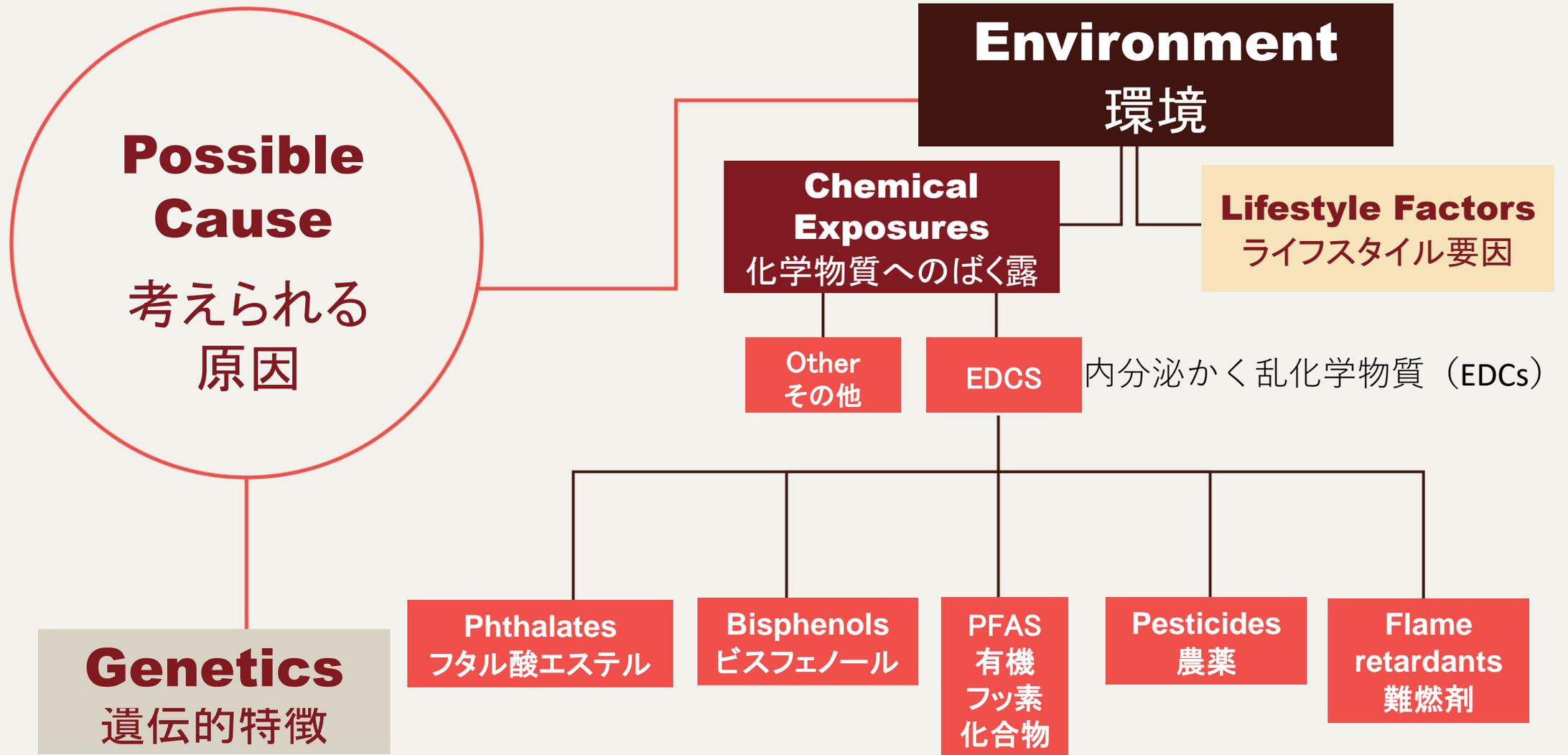
Its Causes
その原因

Its Consequences

その結果

Its Solutions

その解決策

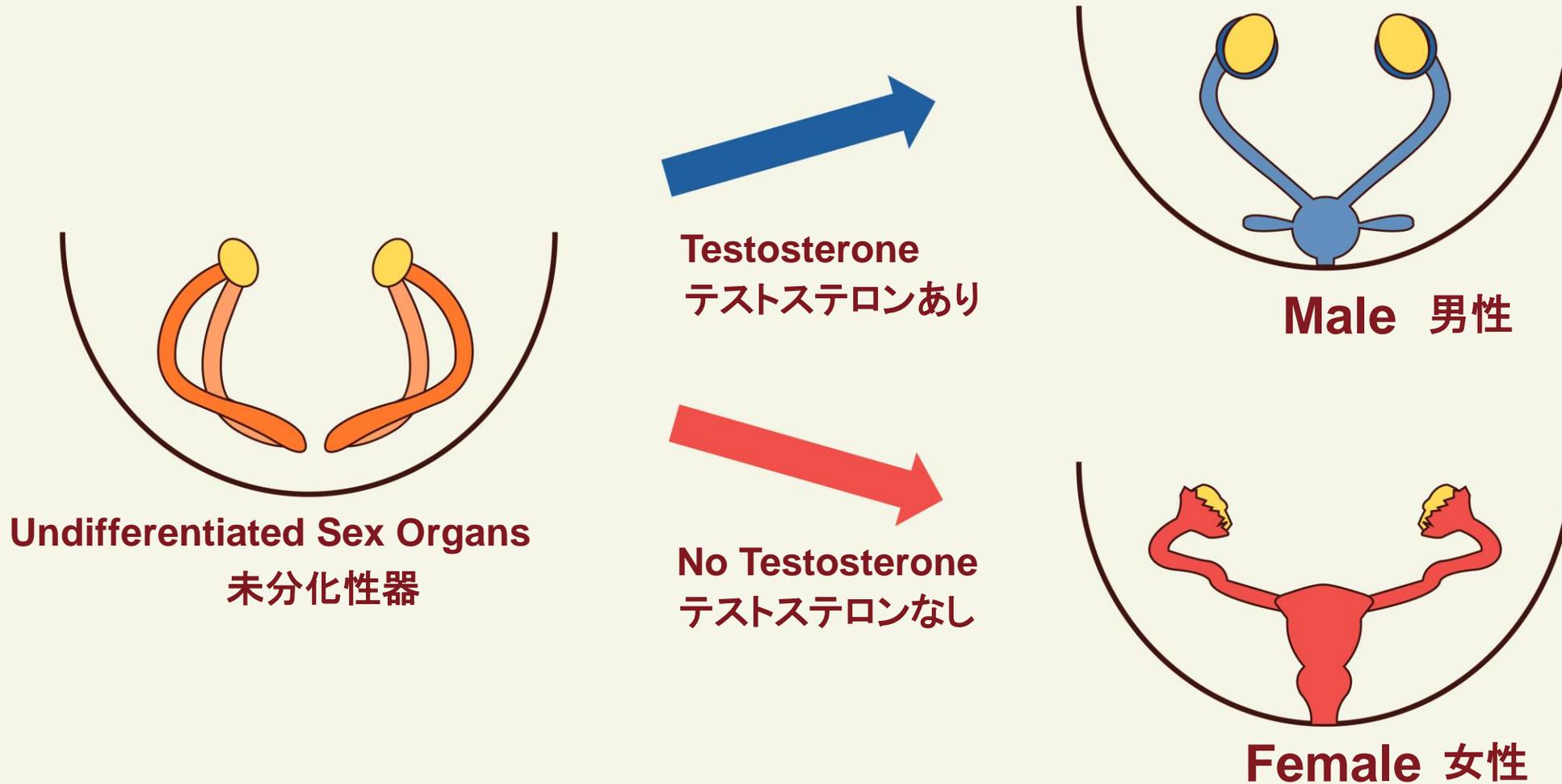




Shanna H Swan, PhD
シャナ・H・スワン博士

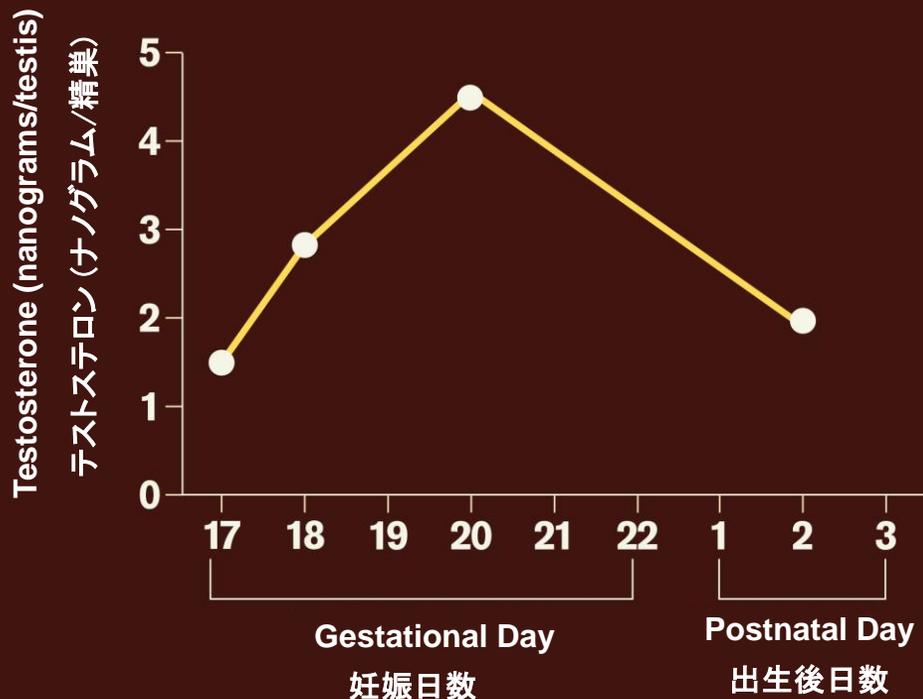
Reproductive development depends on hormonal input

性の分化はホルモンに依存する



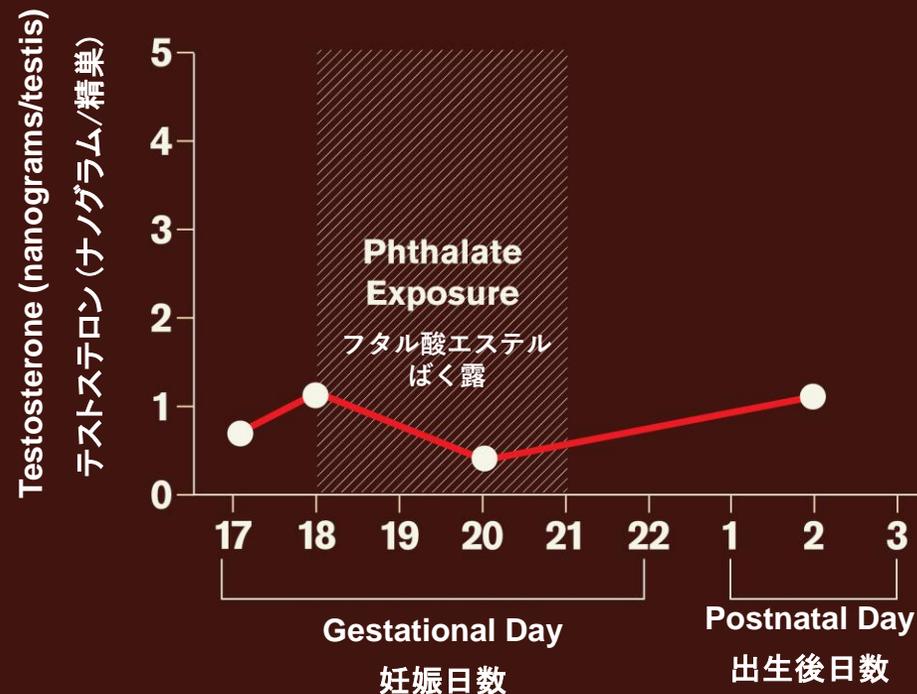
Unexposed mom

ばく露無しの母マウス



Mom with Phthalates

フタル酸エステル類にばく露された母マウス

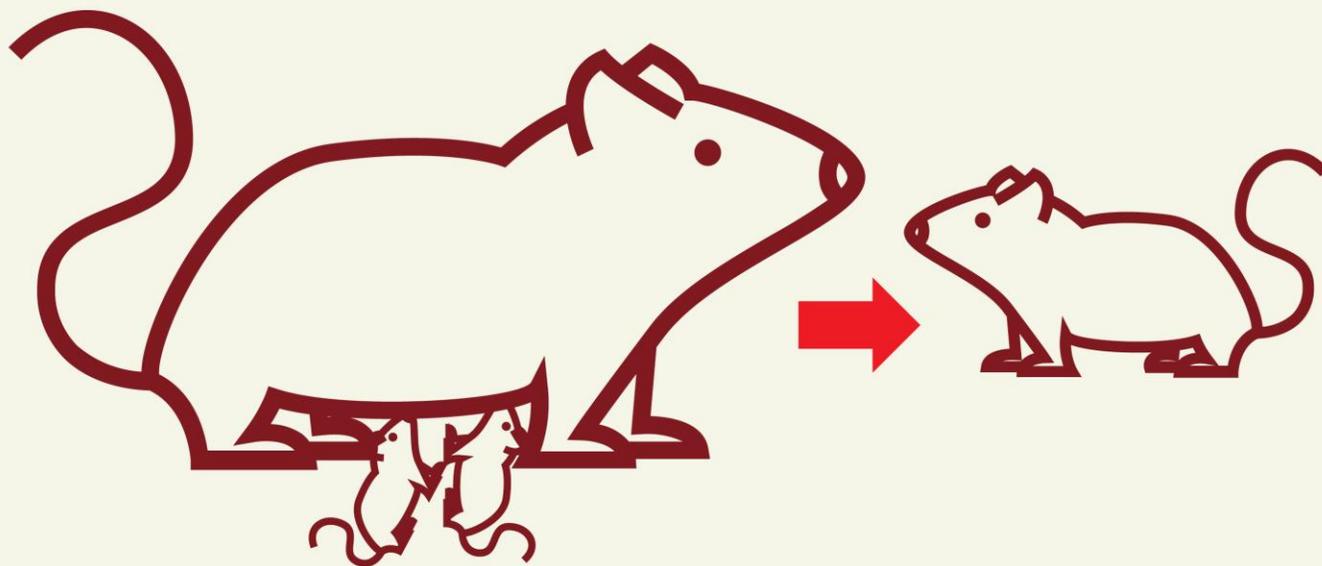


PARKS ET AL. 200 TOXICOL. SCI

PARKS ほか2000年 TOXICOL. SCI

DEHP

Phthalates Syndrome フタル酸エステル症候群

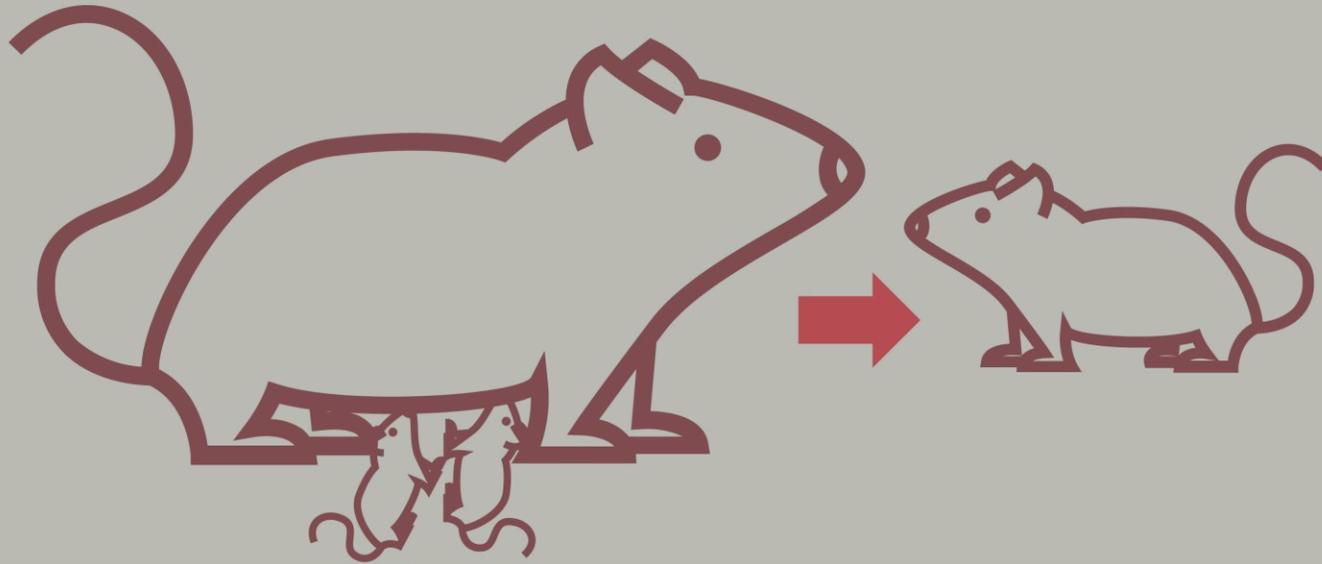


- **Smaller penis**
小さな陰茎
- **Malformed penis**
奇形の陰茎
- **Undescended testicles**
停留精巣
- **Shortened AGD**
短い肛門性器間距離 (AGD)

FOSTER 2005 INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY
FOSTER 2005年 INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY

DEHP

Phthalates Syndrome フタル酸エステル症候群



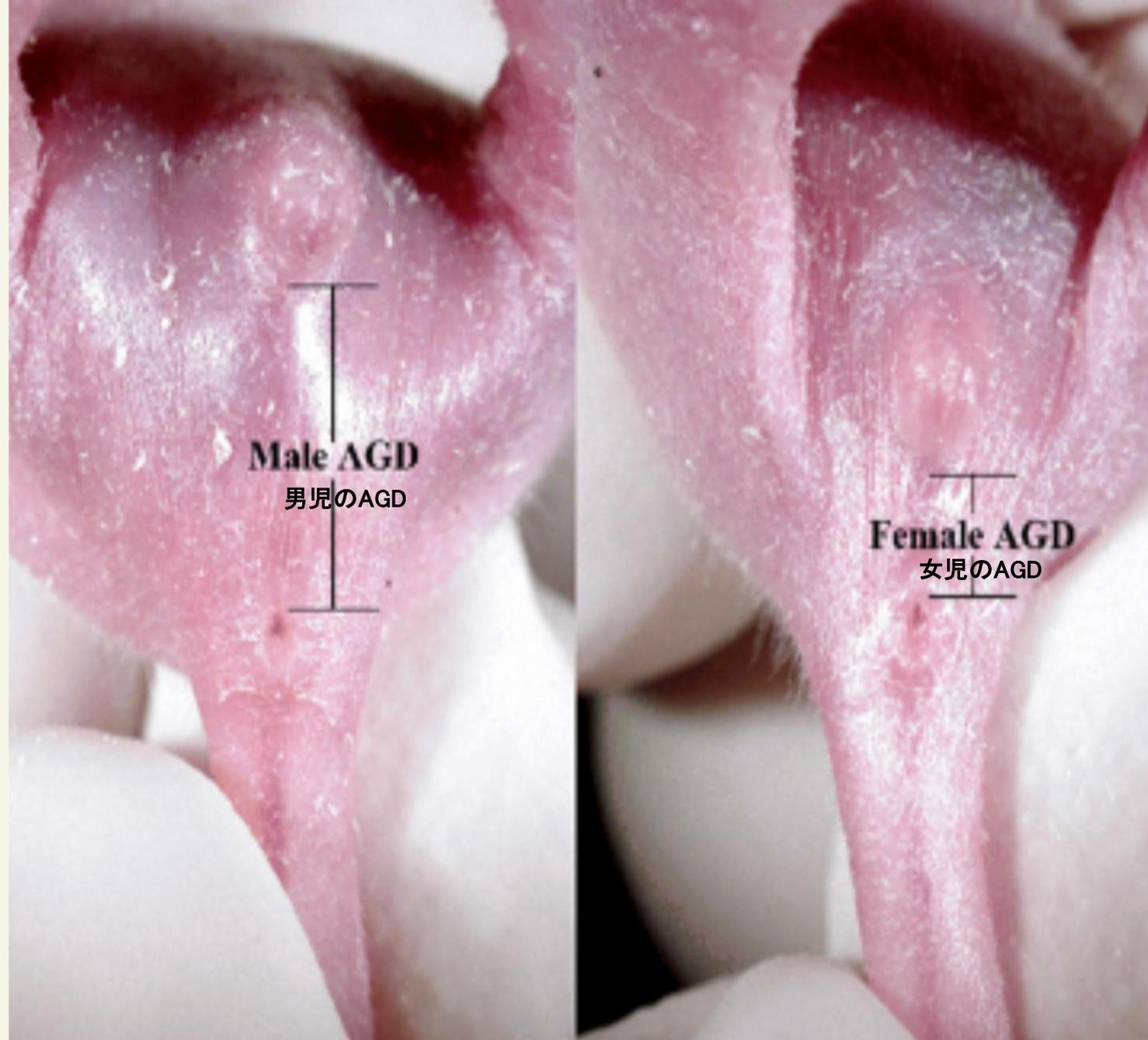
- **Smaller penis**
小さな陰茎
- **Malformed penis**
奇形の陰茎
- **Undescended testicles**
停留睪丸
- **Shortened AGD**
短い肛門性器間距離AGD

FOSTER 2005 INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY

FOSTER 2005年 INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY

Anogenital distance (AGD): A reflection of fetal androgen

肛門性器間距離 (AGD) :
胎児期のアンドロゲンの
反映

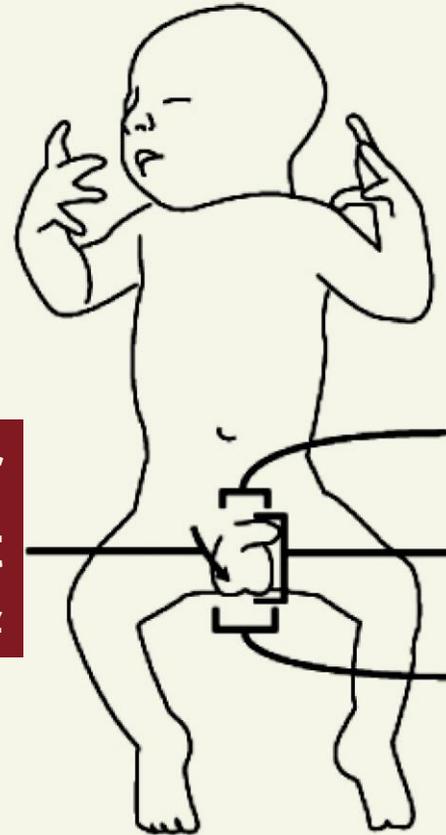


Urinary Phthalates metabolites

尿中フタル酸エステル類代謝物



testicular descent
精巣下降



penile width
陰茎の幅

AGD

scrotal size
陰囊の大きさ

We confirmed this hypothesis in two human studies (2005 & 2015)

これらの仮説は、2つの人を対象とする研究で証明された(2005年と2015年)

- Phthalates shown to be endocrine disruptors

フタル酸エステル類が内分泌かく乱物質であることが示された

- Phthalate syndrome demonstrated in human males

フタル酸エステル症候群が人間の男性で実証された

- AGD shown to be a marker of fetal testosterone exposure

AGDは、胎児期のテストステロンばく露のマーカであることが示された

Research | Children's Health

Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure

Shanna H. Swan,¹ Katharina M. Main,² Fan Liu,³ Sara L. Stewart,³ Robin L. Kruse,³ Antonia M. Calafat,³ Catherine S. Mao,⁵ J. Bruce Redmon,⁶ Christine L. Ternand,⁷ Shannon Sullivan,⁸ J. Lynn Teague,⁹ and the Study for Future Families Research Team*

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ²Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ³Department of Family and Community Medicine, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ⁴Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ⁵Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ⁶Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ⁷Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ⁸Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA; ⁹Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, Minnesota, USA

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–10, 2015

doi:10.1093/humrep/deu363

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive epidemiology*

First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns

S.H. Swan^{1,*}, S. Sathyanarayana^{2,3}, E.S. Barrett⁴, S. Janssen⁵, F. Liu¹, R.H.N. Nguyen⁶, and J.B. Redmon⁷ the TIDES Study Team

Reproductive Health and the Environment
リプロダクティブ・ヘルスと環境

Prenatal exposure is more important than postnatal exposure

出生前のばく露は出生後のばく露よりも重要



40%

Around the time of conception

受胎の時期



40%

During pregnancy

妊娠中



20%

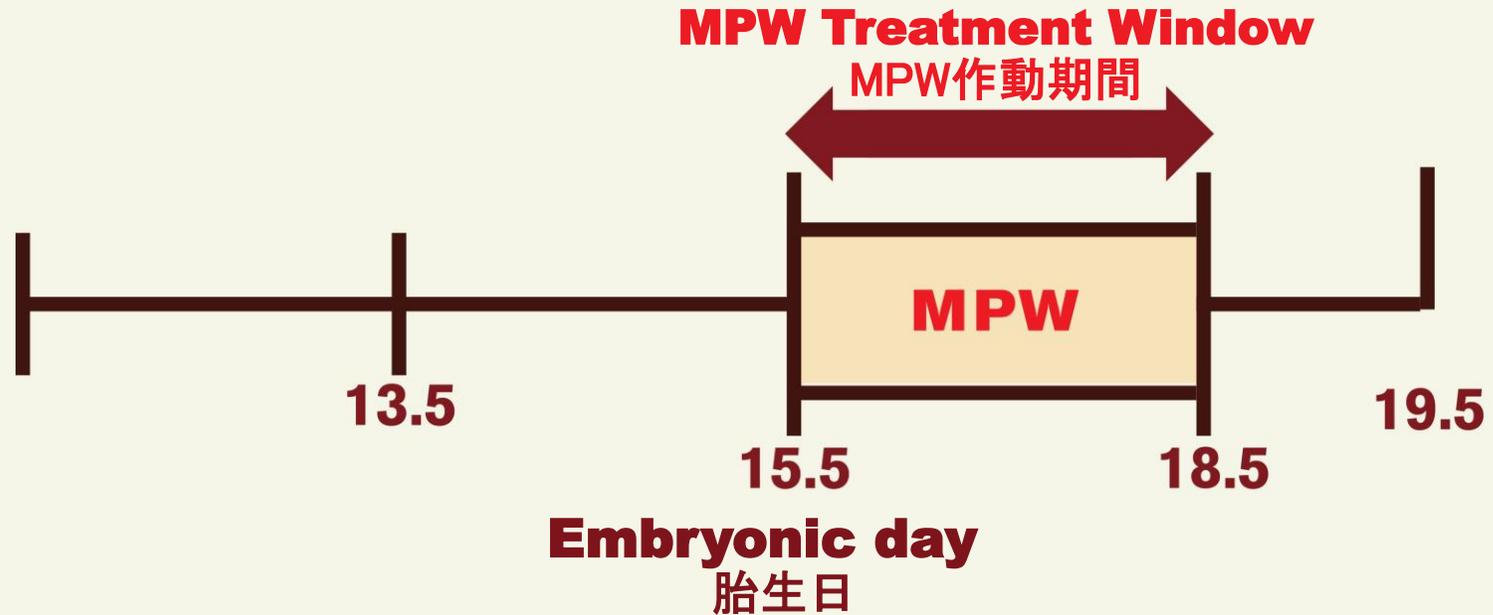
During adulthood

成人期



Critical window (MPW) for rodent AGD

げっ歯類のAGDにとって重要な期間(MPW)



MPW = Male Programming Window
MPW = 男性化プログラミング期間

MACLEOD ET AL 2010
MACLEODほか2010年

THE ROADMAP

ロードマップ

The Problem

問題

Its Causes

その原因

Its Consequences

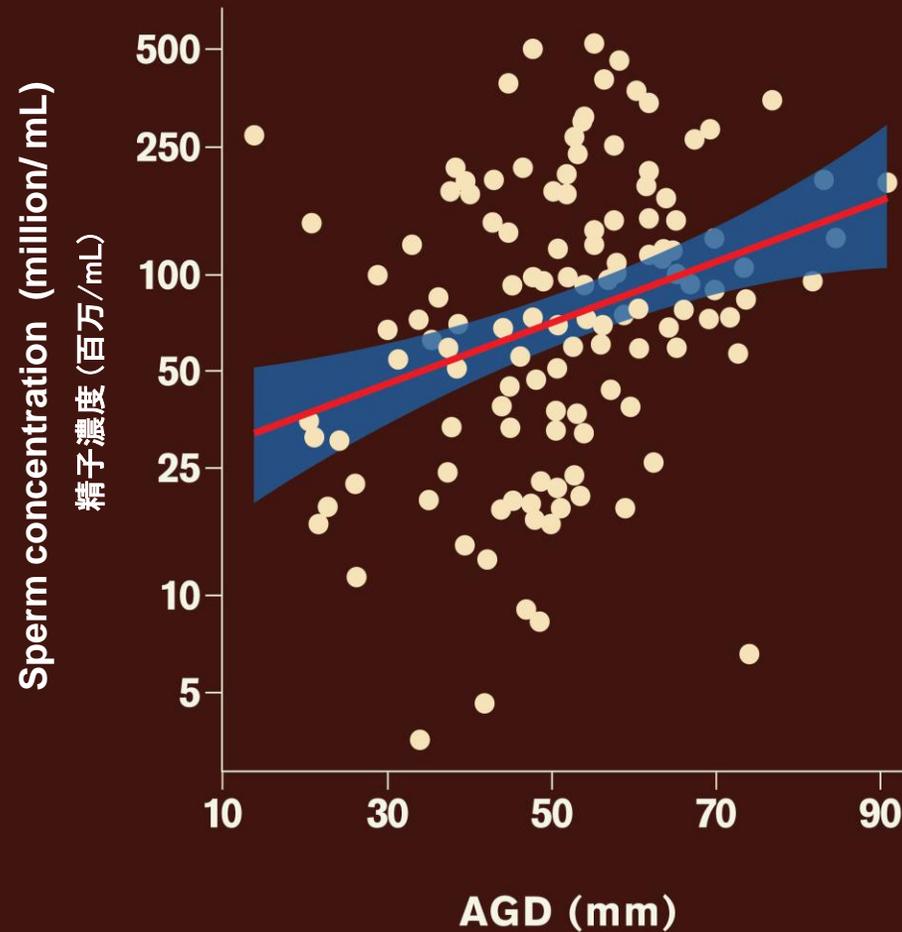
その結果

Its Solutions

その解決策

Shorter AGD is associated with lower sperm count

短いAGDは少ない精子数と関連する



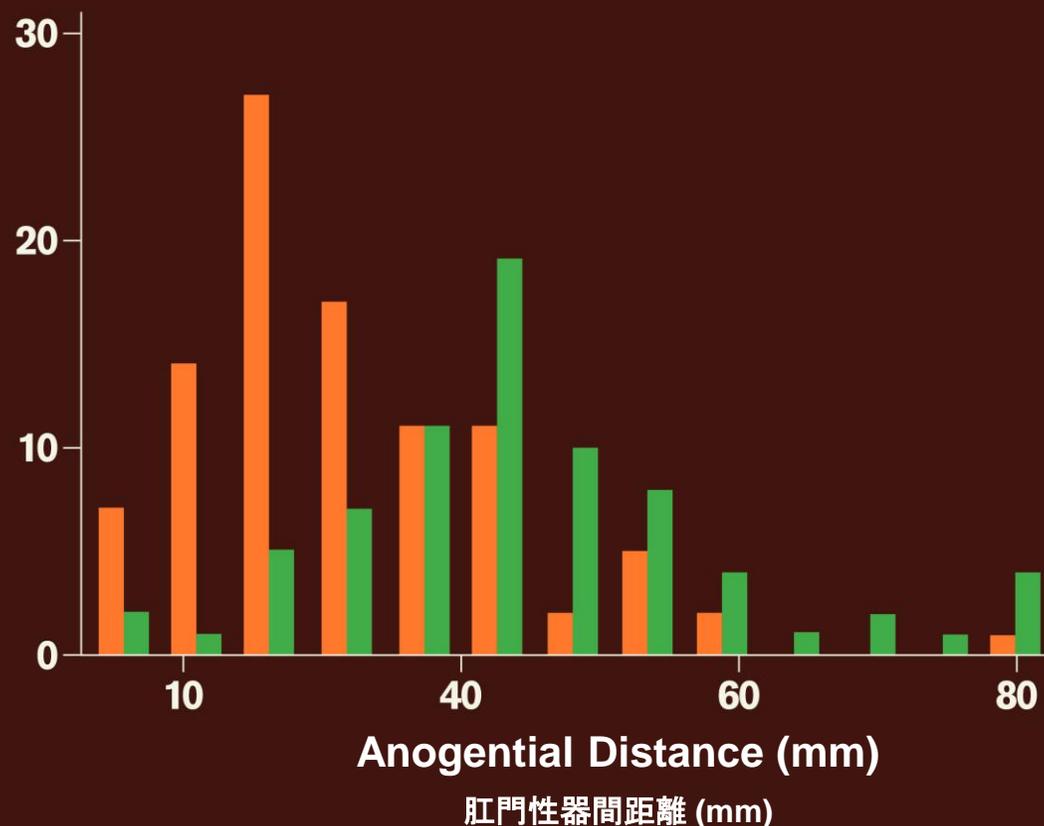
MENDIOLA ET AL., 2011, ENVIRON HEALTH PERSPECT

MENDIOLA ほか 2011年 ENVIRON HEALTH PERSPECT

AGD in Childless Men vs Fathers

子どもがいない男性対子どもがいる父親のAGD

■ Childless 子どもなし
■ Fathers 子どもあり

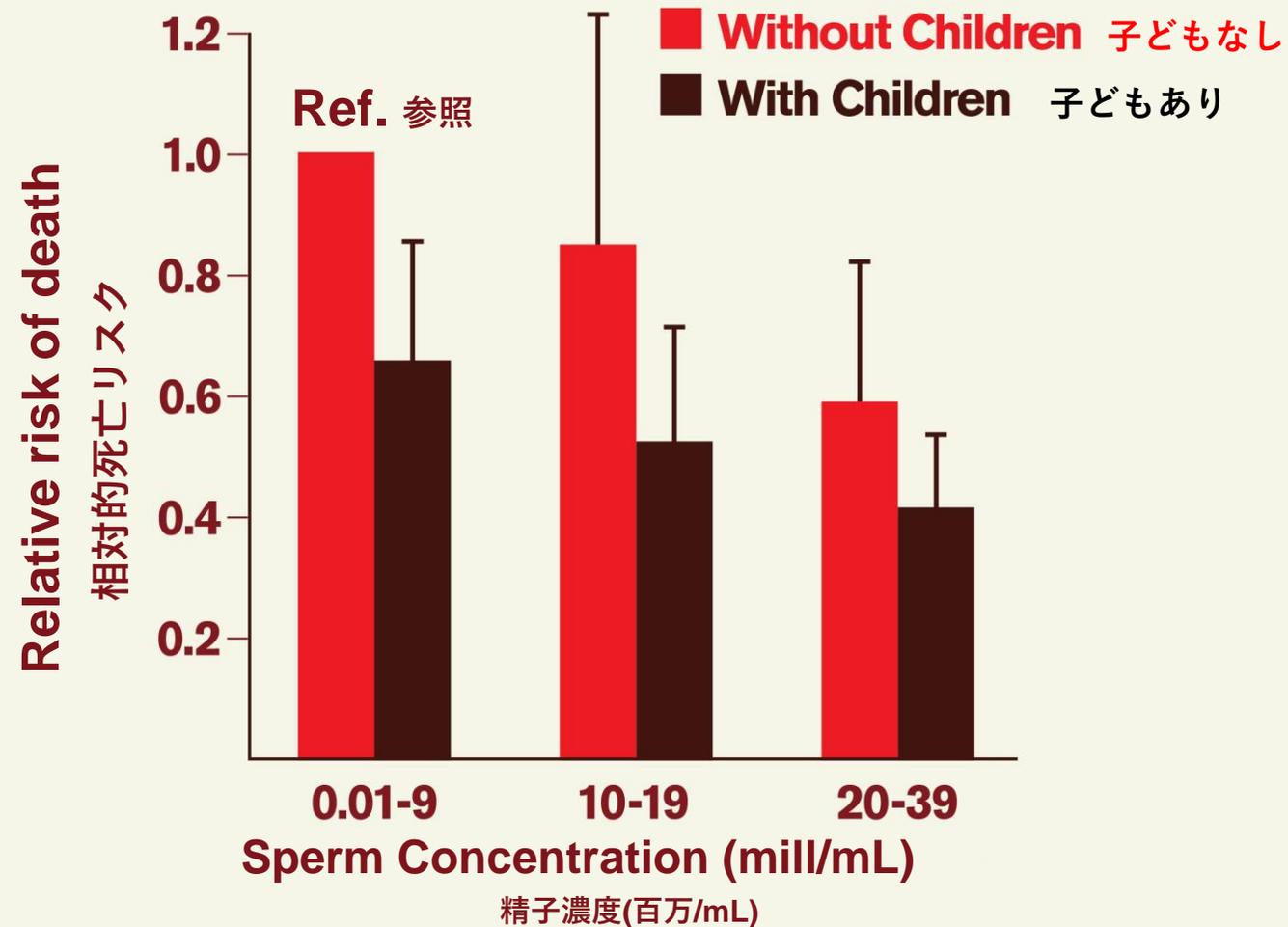


SOURCE: EISENBERG ET AL 2011

出典：EISENBERGほか2011年

Poor reproductive health has lifelong consequences

リプロダクティブ・ヘルスの悪化は生涯にわたり影響する



JENSEN ET AL, 2009
JENSENほか2009年

Exposure
暴露

Mother (F₀)
母親 (F₀)

Fetus (F₁)
胎児 (F₁)

Reproductive cells (F₂)
生殖細胞 (F₂)

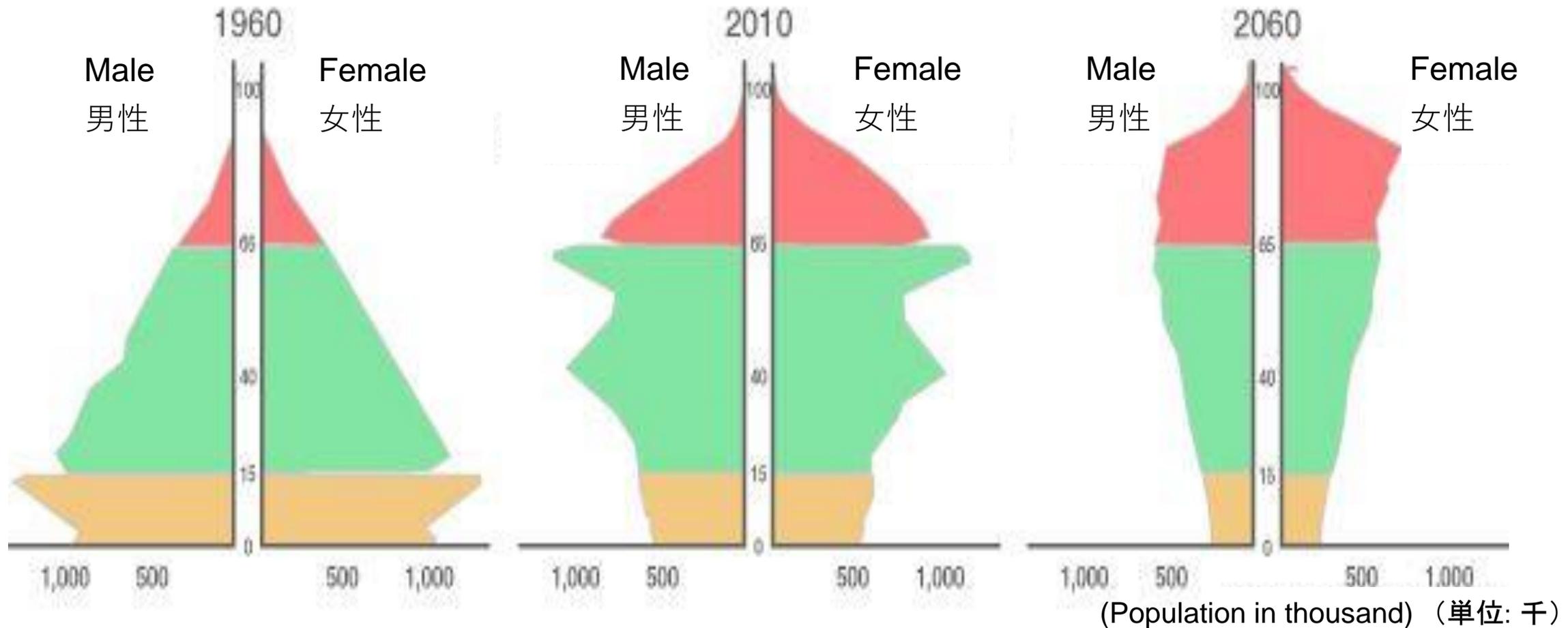


Health effects reported in the F₃ generation that was not directly exposed

直接ばく露を受けていないF₃ 世代で健康への影響が報告された

Japan's Changing Population Pyramid (population by age)

日本の変化する人口ピラミッド(年齢別人口)



Source: (For 1960 and 2010) Statistics Bureau (Ministry of Internal Affairs and Communications), *Population Census of Japan*; (for 2060 projection) National Institute of Population and Social Security Research, *Population Projections for Japan* (January 2012), based on medium-variant fertility and mortality assumptions.

出典:(1960年および2010年)総務省統計局、国勢調査、(2060年の予測)国立社会保障・人口問題研究所、日本の人口推計(2012年1月)、中位推計出生率と死亡率の仮定に基づく。

THE ROADMAP

ロードマップ

The Problem

問題

Its Causes

その原因

Its Consequences

その結果

Its Solutions

その解決策



An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is visible above the water surface, while the vast majority of the iceberg is submerged below the surface. The sky is blue with light clouds, and the water is a deep blue.

**Only 250 of the more than
60,000 existing chemicals
have been directly tested**

60,000 を超える既存の化学物質
のうち、直接テストされたものは
250 のみ

REMOVE
廃絶する



Chemicals that are:

以下のような化学物質:

- Hormonally active
ホルモン様活性を有する
- Cause harm at low doses
低用量で害を及ぼす
- Environmentally persistent
環境残留性がある
- Untested for toxicity
毒性試験が未実施

REPLACE
置き換える



With chemicals:

以下のような化学物質と:

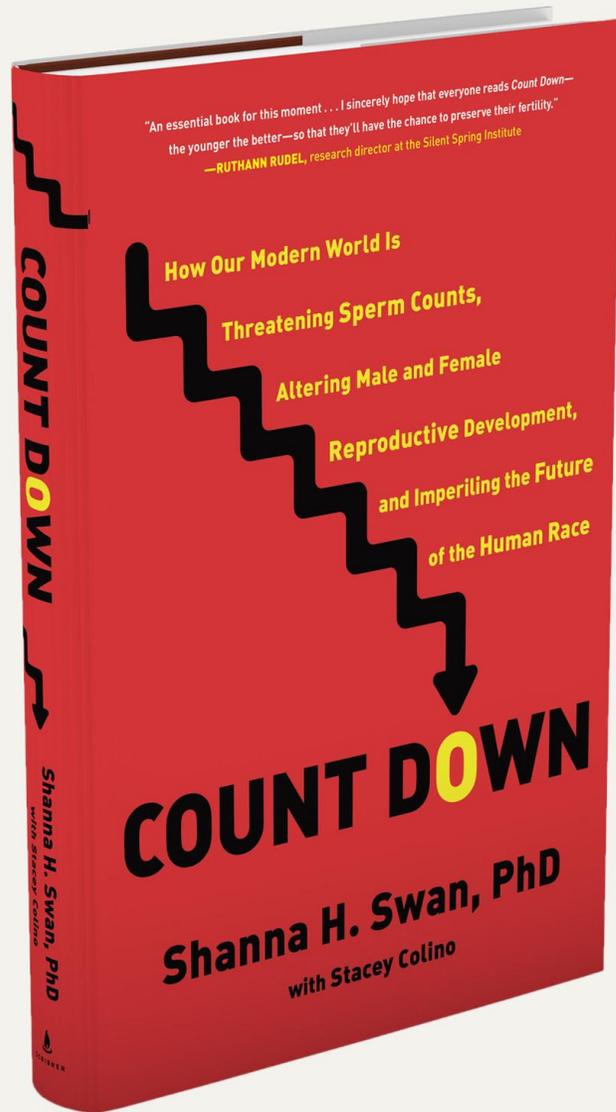
- Without endocrine disrupting effects
内分泌かく乱作用がない
- Free of low dose adverse effects
低用量で有害作用がない
- Minimally environmentally persistent
環境残留性が最小
- Shown to be safe prior to marketing
市販前に安全であることが示されている

REGULATE
規制する



By assessing:
以下の評価により:

- Low dose effects
低用量での影響
- Mixture effects
混合効果
- Environmental persistence
環境残留性
- Risks in untested chemicals
テストされていない化学物質のリスク



ご清聴ありがとうございました
Thank you for listening

質問はありますか？
Any questions?