

3月25日 11:30-14:15

Symposium Session:

From Conception to Cane: Unique Life-Stage Considerations for Reproductive Toxicity (受精から杖をつく年齢まで：生殖毒性について考える)

Abstract No.1300

Endocrine-Disrupting Chemicals in Pregnant Women and Potential Modifying Factors (妊婦の環境ホルモン暴露と健康影響を変化させる可能性のある要素)

Dr. Rita Strakovsky, Assistant Professor, Michigan State University

Slide 1, 2

妊娠は次世代を生み出すこと、女性にのみ起こる、という点で特殊である。妊娠は次世代の健康と、女性の健康の両方に大きな影響を与える。

Slide 3

胎児にとっての長期影響：

Dr. David Barker による DOHaD 仮説により広く知られるようになったが、妊娠中の状況は出生後長期にわたる健康に影響を与えることがわかってきた。

冠状動脈性心臓病、高血圧、脳卒中、代謝性疾患（肥満、糖尿病、インシュリン非感受性）、骨粗鬆症、生殖機能障害、認知機能障害、老化、がんなど

Slide 4

母親にとっての長期影響：

- 妊娠糖尿病
- 産後鬱はその後長く続く精神の状態に影響を与える（妊娠前にはなんら鬱症状が無かった場合でも起こりうる）
- 出産回数と初めての妊娠年齢は中年以降の肥満リスクを予測する上で重要である
- 子癩前症は、後の冠状動脈性心臓病につながる可能性がある

Slide 5, 6

母親が受ける妊娠期の暴露にはさまざまなものがあるが、今回は **Personal Care Products** (パーソナルケア製品=化粧品、整髪剤など) と食事からの環境ホルモン、体重について話す。

Slide 7

このプレゼンテーションでは、環境ホルモンへの暴露と出生体重の変化について話す。妊娠中の母親にとり、健康影響にはさまざまな要因がある。母親自身が感じるストレス、社会的背景、母親の健康状態 (体重など)、母親の生活習慣 (食事など)、胎児の性、出産回数など、これらはすべて新生児の体重に関係する。今回の発表は、疫学調査で一定の集団に対して行った研究の結果である。環境暴露に対して他の集団よりも感受性が高い特定の集団がある。特に、胎児の性が健康影響に違いを生じさせている可能性がある。

Slide 8

今日のプレゼンテーションでは、フタル酸類とパラベンについて紹介する。

1. フタル酸暴露による母親への影響：

胎児の性による母体への影響の違いと母親の肥満による違い

2. パラベン暴露による胎児への影響：

胎児の性の違いによる胎児健康への影響と、母親の食事による胎児の健康影響についてである。

Slide 9

私の研究グループが特に興味があるのは、食品と身近な消費材からの環境ホルモン暴露である。

フタル酸類は日常生活のあらゆるところで使われている。今日話すのは、中でも **DEHP** である。**DEHP** は非常に柔らかく丈夫な特性を持っているため食品容器に多く使われている。そのため、この研究の対象となる女性たちはほとんどが **DEHP** に暴露されている。

次がパラベンである。パラベンは抗菌剤として使われており日焼け止め、化粧品、シャンプー、ローションなどのパーソナルケア製品に使われている。これらも、調査対象となる女性たちの多くが日常的に暴露されている。

Slide 10

なぜフタル酸とパラベンなのか。

- 最近のアメリカにおける研究では、ほぼ **100%**の妊婦が両方の物質類の少なくとも1種類に暴露されている
- 実験研究からは、フタル酸類とパラベン類は環境ホルモンであると分類されており、妊娠に悪影響があると報告されている。私たちのグループはこの影響のメカニズムについて明らかにした
- 疫学調査からは、これらの物質類への暴露は以下の健康影響と関連があるとされている
 - ▶ 不健康な妊娠と出産への影響：早産、妊娠期間の延長と帝王切開のリスクの増加、母体のグルコース代謝を変える（特にフタル酸類）、新生児の体重と体組成を変える
 - ▶ 子どもへの影響：子どもの行動や認知機能の問題、呼吸器系への悪影響、肥満につながる

Slide 11

DEHP 暴露は母親の妊娠中のエストロゲンを変化させるのか？

DEHP は環境ホルモンとして知られているが、妊娠中の女性のホルモンバランスへの影響についてはほとんど報告がない。DEHP 研究で使われる動物はほとんどがオスのげっ歯類である。そのため、我々の研究では、妊娠中の女性ホルモン暴露の影響に注目した。またその影響に、胎児の性による違いはあるのか。さらに母親の肥満は影響するのか。なぜなら、そもそも妊婦の肥満はホルモンバランスに影響することが知られているからである。そのため、肥満の妊婦は DEHP の影響に特に敏感ではないかと仮説を立てた。

Slide 12

今日話す内容は、I-KIDS (Illinois Kids Development Study) というコホート調査の結果からの抜粋である。

- **720** 人の妊婦をリクルートすることを目的に始まった前向きコホート調査で、間もなくリクルートが終了する
- **2013** 年にリクルートがイリノイ州シャンペーン・ウルバーナの二つのクリニックで始まった。リクルートに長期間かかっている。

- 対象となる集団は典型的なイリノイ州のキャンパスタウンの住民である。参加している妊婦は多くが高学歴で世帯所得は比較的高い。

Slide 13

参加している妊婦には、妊娠中に5回、尿を提供してもらった。フタル酸類もパラベン類も半減期が短く、蓄積しない。5回の尿サンプルから保存試料をつくり、これを **CDC** に送ってフタル酸類の代謝物を分析・測定した。**DEHP** 濃度は、その4種類の尿中代謝物の合計で現している。すべての妊婦尿中から **DEHP** は検出され、その濃度は、これまでのアメリカのバイオモニタリング調査 (**NHANES**) などで報告されている平均的なレベルに近かった。

Slide 14

エストロゲンの測定のために採血するのは困難なので、尿中のエストロゲン濃度を測定した。左下の図は、妊娠期間中の血漿中のエストロゲン類の濃度を示す。右下の図は尿中のエストロゲン類である。尿中のエストロゲン濃度の増え方は、血漿中の濃度の増え方ととても似ている。そのため、尿は性ホルモン濃度を知るための非常に有用な生体試料と言える。

Slide 15

女兒を妊娠している女性のエストロゲン濃度は、**DEHP** 濃度と相関していることがわかった。しかし、胎児が男児の場合は **DEHP** とエストロゲン濃度に相関は見られなかった。そのため **DEHP** 暴露とエストロゲン濃度との関係に、胎児の性が関係していることが予想された。

Slide 16

妊婦の腹囲とエストロゲンとの間には負の相関がある。これは胎児の性とは関係ない。

Slide 17

そこで、妊婦が肥満で胎児が女兒だった場合の妊婦のエストロゲン濃度と **DEHP** との相関を見た。すると、腹囲が通常かそれ以下の場合は、胎児の性に関わらず

エストロゲン濃度との相関は見られなかった。しかし、肥満の妊婦の場合で、胎児が女兒の場合は、**DEHP** 濃度が高ければエストロゲン濃度も高かった。

Slide 18

ここまでのサマリーとして、妊娠中の **DEHP** 暴露は母親のエストロゲン濃度を変化させる。さらに、胎児の性によっても、母親の肥満によっても異なる。おそらく、汚染物質に対する感受性が、これらの状況によって変化するのが理由と推測された。

Slide 19

次にパラベンである。パラベンは、抗菌剤として食品の中にも、パーソナルケア製品にも多く使われている。アメリカ人を対象として行ったバイオモニタリング調査の結果、ブチル、エチル、プロピル、メチルの4種類のパラベンが検出されている。特にプロピル、メチルは多く使われている。今日は中でもメチルパラベンについて報告する。

Slide 20

メチルパラベンに母親が暴露すると、妊娠の結果に異常を生じるのか？

論点：

- その影響は、胎児の性別によって異なるのか
- 栄養はどのような役割を果たすのか。栄養は母親と胎児両方にとり非常に重要だということはすでによく知られているので、パラベンによりこの重要な栄養が影響を受けるかを調べた。

Slide 21

妊娠中のパラベン暴露の評価については、フタル酸の時と同様、尿を5回提供してもらい、保管用サンプルを作り、**CDC** に送った。フタル酸と同じく、すべてのサンプルからパラベンが検出され、その濃度はアメリカのバイオモニタリング (**NHANES**) での平均値と同レベルであった。

Slide 22

パラベン暴露による妊娠への影響を見るため、出生時に以下の点を調べた。

体重、体長、体重：体調比、**BMI**（この2点は、胎児の体組成への影響を見るためである）、妊娠期間（日）

Slide 23

結果：メチルパラベンは胎児が女兒の場合のみ以下の影響が見られた
体重低下、短い体長、体重：体長比の低下、**BMI**の低下（体組成に変化を生じさせた可能性がある）、妊娠期間の短縮化

Slide 24

母親の栄養の「質」を評価する指標として、**Alternative healthy eating index (AHEI)**を使った。

これは、ミクロやマクロの栄養摂取、たとえばビタミンやミネラル、たんぱく質や炭水化物などに注目するのではない。長期の疾患を予測する食品摂取に注目するのである。

AHEIを調べるためには、以下のような食品を点数化する。

- 野菜（回／日）
- 果物（回／日）
- 全粒穀物（グラム／日）
- 性別
- 砂糖の入った飲料、果物のジュース（回／日）
- ナッツ、豆類（回／日）
- 赤身肉、加工肉（回／日）
- トランス脂肪酸（エネルギーの中の％）
- 長鎖（n-3）脂肪酸（**EPA**=エイコサペンタエン酸、**DHA**=ドコサヘキサエン酸）（mg/日）
- **PUFA** (**Polyunsaturated fatty acid** = 多価不飽和脂肪酸) (エネルギーの中の％)
- **Sodium** (ナトリウム) (mg/日)
- アルコール（量／日）
- 性別

最高点は **110** 点である。これを達成するのは難しいかもしれない。

Slide 25

妊婦の栄養の質を調べるため、妊娠中に2回、質問票(**Food Frequency Questionnaire = FFQ**)を使って摂取している食べ物を調べた。妊娠10-14週と34-36週の期間であった。FFQは300以上の質問項目があり、妊婦用に改変されている。このアンケート結果から、**AHEI**を計算し、妊娠中の栄養の質を評価した。**AHEI**の最高点は110点だが、この調査では中央値は**56 (32-83)**だった。今回の調査対象となった集団は、比較的裕福で高学歴の人口が対象だったので、この数値には驚いた。もっと高いと予想していた。

Slide 26

妊娠初期の栄養質が高いと、妊娠期間は長くなるのか

10-14週目、34-36週目の**AHEI**スコアと妊娠期間(日)との関係を見た。

その結果、妊娠初期では**AHEI**スコアが10ポイント上がるごとに妊娠期間が1.2日延びた。しかし妊娠後期では違いは見られなかった。

Slide 27

結果:メチルパラベンが胎児が女兒の場合、成長を抑制し、妊娠期間を短くする。しかしこれは、母親の食事の質が悪い場合に限ることが推測された。

Slide 28

フタル酸類とパラベン類は母親と胎児の両方の健康に悪影響を与える。しかしそのほかの様々な要素、今日は「母親の体重」、「胎児の性別」、「母親の栄養の質」を例にしたが、他の要素も妊娠の結果に影響を与える可能性があるため、さらなる研究が必要である。