

学位論文題名

# Correlations Between Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Reduced Fetal Growth

(有機フッ素化合物曝露と胎児発育との関連の検討)

## 学位論文内容の要旨

【背景と目的】有機フッ素化合物は、製造開始後50年以上経過している物質であるが、工業製品や日用品に汎用されている。有機フッ素化合物であるパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、パーフルオロオクタン酸 (PFOA) は自然界で分解を受けないため世界規模での環境、野生動物、ヒトの汚染が最近深刻な問題となっている。動物実験ではげっ歯類に PFOS・PFOA を投与後に産まれた子の出生体重減少の報告が見られているがはっきりとしたメカニズムは未だ不明である。非職業性曝露の PFOS・PFOA 濃度と出生体重減少との関連を示したヒトにおける疫学研究は過去に2報告存在し、アメリカの293人の母子を対象とした横断研究では PFOS・PFOA 濃度と出生体重減少との関連の報告が見られ、デンマークの1400人の母子を対象とした前向きコホート研究では PFOA 濃度のみと出生体重減少との関連の報告が見られているが、まだ東洋人を対象とした研究はない。本研究の目的は日本人を対象として非職業性曝露の PFOS・PFOA 濃度と胎児発育の指標として出生体重および出生体格 (身長、胸囲、頭囲) との関連の検討をすることである。

【対象と方法】札幌市内の1産婦人科医院で、妊婦と小児を対象に前向きコホート研究を実施した (環境と子供の健康-北海道スタディ)。対象者は妊娠 23~35 週にリクルート (リクルート期間は 2002 年 7 月~2005 年 10 月) された札幌およびその周辺在住の日本人妊婦である。1796 人に呼びかけを行い、514 人が参加に同意した。はじめに参加に同意した 514 名のうち 10 名が調査開始前に早期脱落した。妊娠第 2 期に自記式調査票で、喫煙状況、アルコール推定摂取量、カフェイン推定摂取量、世帯収入、教育歴、食品摂取頻度を調査し、除外基準および調整要因に必要な情報 (母年齢、妊娠前 BMI、妊娠合併症、在胎週数、児の性別、出生順位、児の病歴、児の体重、身長、胸囲、頭囲、分娩様式) は産科医に記載されたカルテ情報を引用した。測定検体は母体血を用い、妊娠第 2 期以降に 40ml 採血した。貧血で妊娠中に採血ができなかった場合は分娩後に採血し、オンライン固相抽出-LC/MS/MS 法を用い星薬科大学薬品分析化学教室で 447 例の血清 PFOS・PFOA 濃度が測定された。PFOS・PFOA 濃度と出生体重との関連の検討のために、妊娠高血圧症候群、糖尿病、胎児心不全、双子を除外し、最終的に 428 例で重回帰分析を行った。重回帰分析の際に PFOS・PFOA 濃度を対数変換し、検出感度以下を検出感度限界の半値とし、最終的な調整要因を母年齢、教育歴、妊娠中喫煙状況、妊娠前 BMI、出生順位、児の性別、在胎週数、分娩様式 (経膈分娩か帝王切開か、頭囲のみ)、採血時期とし  $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

この研究は北海道大学医学部の疫学研究の倫理委員会で承認され、全ての対象者のインフォームドコンセントの記載を得て行われた。

【結果】交絡要因で調整後の重回帰分析の結果、PFOS 濃度と出生体重との間に有意な負の関連が見られた (per log<sub>10</sub>-unit:  $\beta = -148.8g$ , 95% CI:  $-297.0$  to  $-0.5$ )。一方で、PFOA 濃度と出生体重との間に関連は見られなかった。男女別に層化した後の交絡要因で調整後の重回帰分

析においては、男児において PFOS 濃度と出生体重との間に関連は見られなかったが、女兒において PFOS 濃度と出生体重との間に有意な負の関連が見られた(per log<sub>10</sub>-unit:  $\beta = -269.4g$ , 95% CI:  $-465.7$  to  $-73.0$ )。

【考察】本報告では PFOS 濃度のみと出生体重との間に負の関連が見られたが、これは非職業性曝露の PFOS・PFOA 濃度と出生体重減少との関連を示した過去の 2 報告と異なる。血液検体、採血時期及び測定機関の違いの影響も考えられるが、過去の 2 報告との不一致を十分に説明できるものではない。交絡要因の違いを検討してみたが過去の 2 報告と同様の調整要因で重回帰分析を行っても解析結果は目立って変わる事はなかった。曝露濃度の違いに関しては、デンマークの報告では母体血血漿 PFOS 濃度が平均 35.3 ng/mL(range, 6.4-106.7 ng/mL), PFOA 濃度が平均 5.6 ng/mL (range, <1.0-41.5 ng/mL) と報告している。PFOS・PFOA の血漿と血清の濃度比はともに 1:1 であるとの報告があり、我々の母体血血清 PFOS 濃度は平均 5.6 ng/mL (range, 1.3-16.2 ng/mL), PFOA 濃度は平均 1.4 ng/mL (range, <0.5-5.3 ng/mL) であったことから我々の濃度は PFOS・PFOA 濃度ともにデンマークの報告に比し低濃度と考えられる。しかし我々は PFOS 濃度のみと出生体重に負の関連が見られ、逆の結果であった。一方でアメリカの報告では臍帯血血清 PFOS 濃度が中央値 5ng/mL (range, <0.2-34.8 ng/mL), PFOA 濃度が中央値 1.6ng/mL (range, 0.3-7.1 ng/mL) としている。PFOS・PFOA 濃度の母体血血漿に対する臍帯血血清の比がそれぞれ 0.60, 1.26 との報告が見られる、加えて我々の過去の報告では PFOS 濃度の母体血血清に対する臍帯血血清の比が 0.32 と報告している。我々の母体血血清 PFOS 濃度は中央値 5.2 ng/mL (range, 1.3-16.2 ng/mL), PFOA 濃度は中央値 1.3 ng/mL (range, <0.5-5.3 ng/mL) であったことから、我々の報告はアメリカの報告に比して PFOS は低濃度で、PFOA 濃度は同様であったと考えられる。しかし、我々は PFOA 濃度と出生体重には関連は見出せなかった。以上より過去の 2 報告との結果の不一致は PFOS・PFOA 濃度の違いでは説明できなかった。現在、北海道全域を対象とした大規模コホート研究が進行中であり、はっきりとした結論を得るためより大きなサンプルサイズで検討していく予定である。なお、我々の曝露濃度は諸外国および国内の非職業性曝露の報告と比較すると低濃度であった。

我々の結果では女兒においてのみ PFOS 濃度と出生体重に負の関連が見られたが、性差のメカニズムは不明である。また、動物実験に比し低濃度で影響が見られており、PFOS の半減期の影響(ヒト 5 年、ラット 100 日)が一因として考えられた。感受性の違いに関しては現在まだ不明なため今後の更なる検討が必要である。

我々の研究は前向き研究であることが利点である。我々は交絡要因として考えられる妊娠中の食品摂取頻度や母体血中ダイオキシン・PCB 濃度も測定しているが、これらで調整しても解析結果は変わらなかった。研究の限界としてはサンプルサイズの問題、低い参加率から生じる選択バイアスの問題が挙げられる。

【結論】比較的低濃度の PFOS 濃度と出生体重とに負の関連が見られ、女兒においてその関連が顕著に見られた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 水 上 尚 典  
副 査 教 授 有 賀 正  
副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

## Correlations Between Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Reduced Fetal Growth

(有機フッ素化合物曝露と胎児発育との関連の検討)

本研究は、母体血清中の有機フッ素化合物 (PFOS・PFOA) 濃度と胎児発育との関連について黄色人種を対象として疫学的に明らかにすることを目的としている。札幌市の 1 産婦人科医院をベースに前向きコホート調査を実施し、428 例の母児を解析対象とした。重回帰分析で交絡要因を調整し検討を行ったところ、母体血清中 PFOS 濃度のみと出生体重との間に負の関連が認められ、男女別に層化した解析結果では、女兒においてのみ負の関連が認められた。なお、本研究の母体血清中有機フッ素化合物濃度は国内外の報告より低濃度であった。本研究から黄色人種において母体血清中 PFOS 濃度と出生体重とに負の関連があることが示唆された。

審査において、最初に副査 有賀 正 教授から、1) 有機フッ素化合物はいつから製造され、ヒト血液中からはいつから検出されているか、2) 有機フッ素化合物濃度の上昇してきた年代と、子どもの健康影響が増加してきた年代が一致するように思える。近年出生体重の減少が見られているが、その他に有機フッ素化合物濃度上昇と関連していると考えられる健康影響はあるのか、3) 女兒にて負の影響が出ている考察を述べよ、という 3 点の質問があった。それに対し申請者は、1) 有機フッ素化合物は 1950 年頃から製造されていることが報告されており、それ以前のヒト血液中からは検出されていない物質である。国内での報告では、1970 年代から 2000 年代にかけて経年的に上昇している報告が見られる、2) ヒトでの報告はまだないものの動物実験の知見から、胎児の甲状腺機能に負の影響を及ぼす可能性があり、児の神経発達に負の影響を及ぼす可能性がある。現在、増加が疑われている広範性発達障害など子どもの行動異常の増加と関連している可能性がある。また、アレルギー疾患の増加に関与している可能性もあり、今後検討が必要である、3) 本コホートでは新生児の甲状腺ホルモンとの関連を現在検討中であるが、男児においてのみ TSH と有意な正の関連が見られた。本研究結果と性差に及ぼす影響が逆である。また、動物実験でもメスにおいて強く生体影響が出る報告がなく、性差のメカニズムは不明である、さらに大きなサンプルサイズでの検討が必要であると回答した。

次いで、主査 水上 尚典 教授から、1) 本研究の有機フッ素化合物濃度は国内外の報告より低濃度であるが、これは測定法の違いによるのか、実際の濃度差を反映しているのか、2) PFOS と出生体重減少との関連が見られたが、公衆衛生学的な意義を述べよ、といった質問があった。それに対し、申請者は、1) 環境中濃度とその地域のヒト血液中濃度が相関していることが知られている、国内では近畿地方の淀川水系が高汚染地域であり、ヒト血液中濃度も高い報告がある、一方で、北海道は環境中濃度が低い報告があり、血液

中濃度も低いと考えられるが、実際本研究濃度は国内外と比較し低濃度であった。以上より測定系の違いによる差は無視できないが、実際の濃度差を反映しており、本研究は低汚染集団と考える、2) バーカーの仮説から、胎児発育抑制は将来の生活習慣病増加と関連する可能性があり、公衆衛生学的に大きな検討課題であると考え、と回答した。

最後に、副査 岸 玲子 教授から、1) 有機フッ素化合物はどのように胎児発育に影響しているのか障害臓器および機序について述べよ、2) 喫煙は PFOS 濃度と出生体重との関連にどう影響するか、といった質問があった。それに対し申請者は1) 頭囲と関連が見られていないので、胎盤への影響が考えられたが、胎盤重量とは関連は認められなかった、2) 喫煙者と非喫煙者で層化して解析を行うと、喫煙者で負の関連が小さくなる結果となった。喫煙者で PFOS 濃度が低下している結果から、喫煙が胎児移行ではないルートで母体血中 PFOS の体外排出を促進している可能性があるが、このサンプルサイズでは結論付けられない、と回答した。

いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づき、文献的知識を引用し、誠実かつ適切に回答した。

この論文は、黄色人種を対象として PFOS 濃度と出生体重との負の関連について初めて明らかにしたことで高く評価され、今後の有機フッ素化合物の次世代影響の予防医学的研究への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。