

シンポジウム

『日米の小児環境保健コホート調査から見えること』

12月6日(金) 16:00-18:00

シンポジウム

シンポジウム「日米の小児環境保健コホート調査から見えること」

戸高恵美子¹、山本緑¹、アイツバマイゆふ²、坂部貢³、レベッカ・シュミット⁴

¹千葉大学予防医学センター、²北海道大学環境健康科学研究教育センター、

³千葉大学予防医学センター山田養蜂場寄附研究部門、⁴米国カリフォルニア大学デイビス校

日本の環境省による「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」は、胎児期及び小児期の環境要因、特に化学物質への曝露が子どもたちの健康や発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした出生コホート調査である。2011年～2014年に10万組の母子と約半数の父親を登録し、追跡を続けている。現在、調査参加児の年齢は9歳～13歳で、参加継続率は90%を超える。全体調査では、質問票調査、医療機関診療記録、および生体試料（血液、尿、臍帯血、母児の毛髪、母乳、乳歯）により、生活環境、生活習慣、社会経済、遺伝要因に関する情報を収集し、小学2年・6年時の対面式調査で身体発育と発達の評価、尿等の収集を行っている。5%の参加児を対象とする詳細調査は、室内外の環境調査のほか、医学的検査、精神神経発達検査を対面で実施している。米国のMARBLES（Markers of Autism Risk in Babies: Learning Early Signs）研究は、自閉症スペクトラム障害（ASD）の児の弟妹に関する前向きコホートとして2006年に始まった。550人以上の妊娠を登録し、妊娠中、出産時、出生後のフォローアップ中に定期的に28,000を超える生物学および環境標本を収集し、環境曝露、病歴、食事、ライフスタイルに関する包括的なデータを取得し、メチル化、発現、免疫、栄養素、および汚染物質マーカーを測定する。また、US National ECHO（Environmental influences on Children's Health Outcomes）Programは、国立衛生研究所が資金提供する大規模コホート研究であり、周産期、呼吸器、肥満、神経発達、および子供の良好な健康に焦点を当てた、共通の研究データと生物試料収集プロトコルに従って、新しい妊娠を含む50,000人以上の子供を登録する予定である。本シンポジウムでは、日米の小児環境保健コホート調査を比較し、将来世代の健康増進のために何を明らかにしどう協働できるかを探る。

プログラム

座長：戸高恵美子、アイツバマイゆふ

講演1：子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

山本緑

講演2：出生前PFAS曝露による健康影響

アイツバマイゆふ

講演3：父方の健康と疾病の起源（POHaD）と環境化学物質への曝露との関連性

坂部貢

講演4：US Children's Environmental Health Cohort Studies and their Contributions

Professor Rebecca J. Schmidt

パネルディスカッション

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

○山本 緑¹

¹ 千葉大学予防医学センター

環境省が実施する「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」は、胎児期及び小児期の環境要因、特に化学物質への曝露が子どもたちの健康や発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした出生コホート調査である。2011年～2014年に10万組の母子と約半数の子どもの父親を登録し、追跡を続けている大規模調査として国際的にも注目されている。現在、調査参加児の年齢は9歳～13歳で、参加継続率は90%を超える。当初の基本計画では12歳までの調査を計画していたが、専門家会合において40歳程度まで続ける必要性が提言され、13歳以降も調査を継続することとなった。国立環境研究所（コアセンター）が国立成育医療研究センター（メディカルサポートセンター）および全国15地域の大学等に置かれるユニットセンターと共同で調査を実施している。全体調査では、質問票調査、医療機関診療記録、および生体試料（血液、尿、臍帯血、母児の毛髪、母乳、乳歯）により、生活環境、生活習慣、社会経済、遺伝要因に関する情報を収集し、小学2年・6年時の対面式調査で身体発育と発達の評価、尿等の収集を行っている。5%の参加児を対象とする詳細調査は、室内外の環境調査のほか、医学的検査、精神神経発達検査を対面で実施している。エコチル調査の原著論文数は400編を超え、化学物質曝露やそれ以外の環境要因と児の健康に関する成果が多数発信されている。本発表では、エコチル調査の概要とともに、妊娠中の化学物質曝露の児への影響に関する成果をいくつか紹介する。

The Japan Environment and Children's Study (JECS) – Background, Updates, and Future Perspectives

Midori Yamamoto

Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University, Japan

Led by the Ministry of the Environment, the Japan Environment and Children's Study (JECS) is a birth cohort study, aiming to elucidate environmental factors, particularly early-life chemical exposures, and their impact on children's health and development. JECS boasts over 100,000 mother-child dyads and about half of their fathers registered in its Main Study between 2011 and 2014. The children are now aged 9-13, and the retention rate exceeds 90%. The Ministry now extended the follow-up period from age 13 to around 40 years old. The Program Office and the Medical Support Center collaboratively oversee 15 Regional Centers throughout Japan, conducting the study in their respective region. The Main Study involves biospecimen collection (blood/urine/cord blood/hair/breast milk/baby teeth), medical records, and questionnaires to collect environmental, genetic, social, and lifestyle information. Medical examination, developmental assessments, and blood/urine collection are conducted in the face-to-face check-ups at age 6 and 12 years. The Sub-Cohort Study, comprising 5% of the Main Study participants, involves environmental sampling and medical and developmental assessments. The JECS Group has contributed to the publication of over 400 papers, investigating various topics including the association between maternal/child health and chemical exposures and other environmental factors. This presentation will introduce an overview and some findings of JECS.

SY-2

胎児期の有機フッ素化合物曝露による子どもの健康影響を考える

○アイツバマイ ゆふ¹

¹北海道大学 環境健康科学研究教育センター

有機フッ素化合物 (PFAS) は撥水・撥油性に優れ日用品や産業用に汎用される合成化学物質である。しかし、分解されにくく環境や人体への蓄積が懸念されることから「Forever Chemical」と呼ばれている。動物実験では、PFOS と PFOA のげっ歯類への免疫調節効果が示唆され、疫学研究では、アレルギー罹患リスクやワクチン抗体価との負の相関、また、感染症リスクとの正の関連が報告され、PFAS の免疫系への影響が示唆されている。しかし、動物実験は高濃度の曝露レベルであることや、疫学研究が非常に限定限られていることから、免疫抑制効果を結論づけるには科学的知見が不十分であるとされている。環境省「エコチル調査」は、2011 年に始まった日本最大規模の出生コホート研究である。PFAS は新興化学物質「chemical of emerging concern」としてその影響が世界的に懸念されているものの、日本人集団における PFAS に関する科学的知見は未だ限られている。エコチル調査では、約 25,000 人の妊婦を対象に 2011 年から 2014 年に採取された母体血漿から計 28 種類の PFAS 濃度を測定した。現在は、母の妊娠中の PFAS 濃度と子どもの健康アウトカムとの関連について解析が進んでおり、主に 1 歳から 4 歳までの調査票や一部は医師による診断に基づき収集した 4 歳までの健康アウトカム（子どもの成長、神経発達、アレルギーなど）との関連が既に発表されている。本発表では、エコチル調査で明らかになった胎児期の PFAS 曝露と子どもの健康影響に関する最新の知見を紹介する。

Prenatal exposure to PFAS and health outcomes among Japanese children

Yu Ait Bamai¹

¹ Center for Environmental Health Sciences, Hokkaido University

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are synthetic chemicals that are widely used in many industrial and household products. Several epidemiological studies have reported that exposure to PFAS was associated with the immune system, such as the prevalence of asthma, allergies, infectious diseases, and levels of cytokines and vaccine antibodies. However, the current evidence was considered insufficient to conclude immuno-suppressive effects of PFAS due to very high exposure levels in *in vitro* experiments and unclear findings as endpoints for the risk assessment. Japan Environment and Children's Study (JECS) is the largest nationwide birth cohort study in Japan, that was established in 2011. Very limited scientific evidence on PFAS in the Japanese population has been reported, despite PFAS being a chemical of emerging concern. In JECS, we investigated exposure levels of PFAS among approximately 25,000 pregnant women. Total 28 PFAS were measured from maternal plasma collected from 2011 to 2014. Prenatal exposure to PFAS was investigated in association with birth outcomes, child growth, neurodevelopment, asthma and allergies, and infectious diseases up to 4 years old. Information on children including health outcomes were mainly collected by guardian-self-reported questionnaires from 1 year to 4 years old. Some specific diseases such as Kawasaki Disease (KD) was further evaluated by confirming diagnoses with physicians.

SY-3

父方の健康と疾病の起源 (POHaD) と環境化学物質への曝露との関連性

坂部 貢

千葉大学予防医学センター山田養蜂場寄附研究部門特任教授

母親側の種々の環境要因と小児発達期の健康障害との関連性 (DOHaD) については国内外で広く研究されているが、一方で、父親側の健康と環境化学物質曝露 (POHaD) との関連性については、これまであまり注目されて来なかった。最近の研究では、父親の高齢化が、主に精子の DNA メチル化に変化を与え、エピジェネティックな影響を通じて、小児の発達遅延や自閉症スペクトラム障害 (ASD) に関連していること等が示唆されている。しかしながら、日常的に遭遇する環境化学物質への父親の曝露がもたらす影響については、まだ十分に解明されていない。一部の研究では、父親の職業性曝露が先天異常や小児がんのリスク増加と関連していることが示されているが、これらの研究は主に毒性学的レベルでの影響に焦点を当てている。そこで我々は、ここ数年来、ネオニコチノイド系殺虫剤の低用量曝露に着目し、たとえ低用量であってもネオニコチノイドへの曝露が精子機能やテストステロンレベルに影響を与えることを動物実験によって示している。今回の発表では、これまでの動物実験の結果を振り返り、環境省子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) 追加調査で進めている約 100 名の父親の血液中のネオニコチノイド濃度の測定結果をもとに、次世代の健康に及ぼす可能性について議論したい。

The association between Paternal Origin of Health and Disease (POHaD) and exposure to environmental chemicals.

Kou Sakabe

¹Department of Environmental Preventive Medicine (Yamada Bee Company, Inc.),
Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University, Japan

The association between paternal health and exposure to environmental chemicals (POHaD) has received less attention compared to maternal factors, which are extensively studied in the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) framework. Recent studies suggest that advanced paternal age is linked to developmental delays and autism spectrum disorder (ASD), primarily through epigenetic changes such as altered sperm DNA methylation. However, the effects of paternal exposure to environmental chemicals, particularly those encountered in everyday life, remain largely unclear.

While some research has connected paternal occupational exposures to an increased risk of congenital abnormalities and childhood cancers, these studies mostly focus on toxicological effects. Our current investigation centers on neonicotinoid pesticides, given that previous studies have shown that even low-dose exposure can affect sperm function and testosterone levels. As part of a JECS adjunct study, we measured neonicotinoid concentrations in the blood of about 100 fathers to explore their potential impact on the health of the next generation.

SY-4

US Children's Environmental Health Cohort Studies and their Contributions

レベッカ・J・シュミット教授

カリフォルニア大学デービス校医学部 MIND 研究所公衆衛生科学部

MARBLES (赤ちゃんの自閉症リスクマーカー：きざしの研究)は、自閉症スペクトラム障害(ASD)の子どもの弟妹を対象とした前向きコホートとして 2006 年に始まった。その参加登録は、ASD やその他の神経発達障害が始まると想定される妊娠中および妊娠前に開始された。ASD の有病率は増加しており、ASD リスクの原因とメカニズムを特定する研究が重要である。MARBLES 研究では、北カリフォルニアの社会人口統計学的に多様な家族で 550 人以上の妊娠を登録し、妊娠中、出産時、出生後のフォローアップ中に定期的に 28,000 を超えるバイオサンプルおよび環境試料を収集し、曝露、病歴、食事、ライフスタイルに関する包括的なデータを取得し、メチル化、発現、免疫、栄養素、および汚染物質マーカーを測定し、臨床評価を活用して 3 歳時の神経発達状況を調べた。

また、US National ECHO (Environmental influences on Children's Health Outcomes) Program は、国立衛生研究所が資金提供する大規模なコホート研究であり、周産期、呼吸器、肥満、神経発達、および小児のより良い健康に焦点を当てた、共通の研究データとバイオサンプル収集プロトコルに従って、新規の妊娠を含む 50,000 人以上の小児を登録する予定である。ECHO の使命は、次世代の子どもたちの健康を増進することである。両研究から得られた知見をハイライトして紹介する。

“US Children's Environmental Health Cohort Studies and their Contributions”

by Professor Rebecca J. Schmidt

Dept of Public Health Sciences, MIND Institute, School of Medicine, University of California Davis

The MARBLES (Markers of Autism Risk in Babies: Learning Early Signs) Study was launched in 2006 as the first epidemiologic prospective cohort of younger siblings of children with autism spectrum disorders (ASD) to enroll during (and before) pregnancy when ASD and other neurodevelopmental conditions are likely to originate. Given increasing prevalence of ASD, studies identifying factors responsible for increasing ASD risk and the mechanisms underlying their etiology, are critical. The MARBLES study has enrolled over 550 pregnancies in sociodemographically diverse families of Northern California, collected over 28,000 biological and environmental specimens periodically throughout pregnancy, at delivery, and during postnatal follow-up, obtained comprehensive data on exposures, medical history, diet, and lifestyle, measured methylation, expression, immune, nutrient, and contaminant markers, and conducted rich characterization of neurodevelopmental outcomes of children at 3 years of age using gold-standard clinical assessments. MARBLES children are now being followed at older ages as part of the US National ECHO Program.

US National ECHO (Environmental influences on Children's Health Outcomes) Program is a large US cohort study funded by the National Institutes of Health that plans to enroll over 50,000 children, including new pregnancies, that follow a common research data and biospecimen collection protocol, with a focus on perinatal, respiratory, obesity, neurodevelopment and positive health outcomes of children. Highlighted findings will be presented from both studies.