

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 岡田 恵美子

学位論文題名

有機フッ素化合物の胎児期曝露が乳幼児期のアレルギー症状に及ぼす影響
(Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on allergic diseases in early childhood)

【背景と目的】PFOS, PFOA に代表される有機フッ素化合物 (PFAAs) は、末端にスルホン酸基またはカルボン酸基をもち、炭素鎖数の長さによって分類される環境化学物質である。親水基と疎水基を併せ持ち安定性が高い性質から、界面活性剤、難燃剤、接着剤、衣類、建材などの日用品に汎用されている。ヒト半減期が PFOS 5.4 年、PFOA 3.8 年と長く、難分解性、高残留性であることから健康影響が懸念されている。2009 年には、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約で制限物質として PFOS が新たに追加され、日本でも 2010 年に PFOS が化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の第一種特定化学物質に指定された。これらの背景から PFOS, PFOA のヒト血中濃度は経年して減少している一方で、炭素鎖の長い PFNA, PFDA は上昇していることが報告された。炭素鎖が長いほど蓄積性、生物濃縮係数が高く、健康影響が危惧されるが、PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDODA, PFTrDA などの長鎖の PFAAs の影響は未だ不明な点が多いことから、曝露レベルを把握し、濃度変化を長期的にモニタリングする必要がある。PFAAs は血液胎盤関門を通過し胎児への移行が報告されている。胎児期は成人と比較して環境化学物質に対する感受性が高く、免疫機能は胎児期および出生後初期の発達段階で決定される。動物実験では、免疫抑制、抗体産生抑制、胸腺重量やリンパ重量の減少が報告されている。次世代の免疫系への影響を検討した 3 つの前向きコホート研究では、著者らが札幌市の 1 産科病院を対象に実施した研究を含め、PFOS, PFOA, PFNA の胎児期曝露と児のアレルギー疾患および感染症発症との関連は認められなかった。しかし、これまでに世界各国で規制の対策が講じられている PFOS, PFOA に主に焦点が当てられており、長鎖の PFAAs を評価していないことが問題として挙げられた。そこで、まず本稿第一章では、北海道の曝露実態を把握するために、超高速クロマトグラフィータンデム質量分析装置 (UPLC-MS/MS) を用いた一斉分析により妊婦の血中 PFAAs 11 物質の定量法を確立し、濃度の経年変化を検討することを目的とした。第二章では、大規模な前向きコホート研究において、長鎖の物質を含む PFAAs の胎児期曝露が乳幼児期のアレルギー症状に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2003 年から北海道全域 37 産科病院を受診した妊婦とその児を対象に前向きコホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を実施した（登録人数 20,651 名）。そのうち第一章では 2003 年から 2011 年の間に登録し、ベースライン時調査票、妊娠後期の血液サンプル、出生時の医療診療録が揃う 150 名をランダム抽出した。第二章では 2003 年から 2009 年の間に登録し、ベースライン時調査票、妊娠後期の血液サンプル、出生時の医療診療録、12 ヶ月児調査票、24 ヶ月児調査票が揃う 2,062 名をランダム抽出した。質問紙調査では、妊娠初期に妊婦およびパートナーの社会経済状況、教育歴、既往歴、飲酒、喫煙、栄養状況などを調査し、出産時に医療診療録から児の性別、出生時体重、出産経歴などの情報を収集した。さらに児が 12

ヶ月齢，24ヶ月齢時に調査票を郵送し，児の体格，アレルギー疾患や感染症などの既往歴，現病歴，母乳栄養状況，両親の喫煙状況などの情報を得た．アウトカム評価は，児のアレルギー症状（湿疹，喘鳴，アレルギー性鼻結膜炎）として世界的に妥当性が確認された ISAAC Phase III を改変した調査票を用いて定義した．曝露評価のために，UPLC-MS/MS を用いて妊婦の血漿中 PFAAs 11 物質（PFHxA，PFHpA，PFOA，PFNA，PFDA，PFUnDA，PFDoDA，PFTrDA，PFTeDA，PFHxS，PFOS）の一斉分析を行った．標準血清を用いて他機関の測定値との比較検討を行い，妥当性，信頼性が得られた血中 PFAAs 濃度の定量法を構築した．第一章では，PFAAs 濃度の経年変化を評価するために年齢と出産経歴で調整した重回帰分析を実施し，1 年当たりの変化率を算出した．第二章で，母体血中 PFAAs 濃度と出生から 12 ヶ月および 24 ヶ月までの湿疹，喘鳴，アレルギー性鼻結膜炎，これらいずれかのアレルギー症状をもつ症例の発症リスクとの関連について検討するために，交絡因子を調整して多重ロジスティック回帰分析を行った．また，児の性別でサブグループ解析を行い，性差についても検討した．

【結果】2011 年の血漿中濃度は，PFOA 1.35 ng/mL，PFNA 1.26 ng/mL，PFDA 0.66 ng/mL，PFUnDA 1.29 ng/mL，PFDoDA 0.25 ng/mL，PFTrDA 0.33 ng/mL，PFHxS 0.28 ng/mL，PFOS 3.86 ng/mL だった．2003 年～2011 年の間に，PFOS，PFOA 濃度はそれぞれ 8.4%/y，3.1%/y 減少し，PFNA，PFDA 濃度はそれぞれ 4.7%/y，2.4%/y 上昇した．24 ヶ月齢のアレルギー症状発症リスクの検討では，PFTrDA の第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の調整 OR は 0.71 (95%CI: 0.55, 0.92) から 0.73 (95%CI: 0.56, 0.94) であり量反応的に低下した (p for trend = 0.032)．男女に層別化した結果，PFNA，PFUnDA，PFDoDA，PFTrDA で女兒のみにおいて有意な OR の低下を認め，量反応関係を認めた．さらに 24 ヶ月齢の湿疹発症リスクへの影響は，PFTrDA の第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の調整 OR が 0.69 (95%CI: 0.50, 0.94) から 0.62 (95%CI: 0.45, 0.86) (p for trend = 0.005) だった．女兒のみで有意な関連を認め，PFTrDA の第 1 四分位に対する第 2 から第 4 四分位の調整 OR は，0.60 (95%CI: 0.37, 0.95) から 0.39 (95%CI: 0.23, 0.64) (p for trend = <0.001) だった．喘鳴に関しては，母体血中 PFAAs 濃度との関連を認めなかった．

【考察】本研究の PFOS，PFOA 濃度は，諸外国および日本の他地域の妊婦の濃度と比較して低かった．また，近年の PFOS および PFOA の規制により，血漿中濃度が経年的に減少したと考えられる．一方で，PFOA よりも炭素鎖が長い PFNA，PFDA は，残留性が高く半減期が長いことから生体内に蓄積し，濃度が増加したと考えられる．長鎖の PFAAs は，諸外国と比較して日本を含めた東アジアのヒト血中濃度が高いことが報告されている．PFTrDA 曝露による免疫系への影響を検討した先行研究はないが，疫学研究において PFAAs 濃度が高いほど児のワクチン抗体レベルが減少することや，PFOA 濃度と IgE レベルとの負の関連が報告され，免疫障害の可能性が示唆されている．したがって，本研究では，PFTrDA 胎児期曝露により免疫反応が抑制され，湿疹発症リスクが低下した可能性がある．また，同じ北海道スタディの集団において，女兒のみで PFTrDA，PFUnDA 胎児期曝露による出生時体重への負の影響が示されている．PFTrDA は他の PFAAs と比較して母体血よりも臍帯血中濃度が高く，移行比率が高いことが先行研究で報告され，その傾向は特に女兒で顕著であった．したがって，PFTrDA の影響は性差があることが考えられ，女兒の感受性がより高いことが示唆された．PFTrDA を含む長鎖の PFAAs のモニタリングデータや健康影響を検討した報告が乏しいことから，今後，長期的に評価していく必要がある．

【結論】妊婦の PFOS，PFOA 濃度は経年的に減少した一方で，長鎖の PFNA，PFDA 濃度は上昇した．また，女兒のみにおいて胎児期の PFTrDA 曝露が児の湿疹の発症リスクを低下させることを示した．PFAAs の胎児期曝露は児の免疫機能に対して性特異的な影響を及ぼす可能性が示唆された．