

妊娠初期化学物質曝露による甲状腺機能影響を介した 小児発達への影響に関する疫学調査

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 環境システム学専攻
086669 久田文 (2010年3月修了) 指導教員：吉永淳 准教授

キーワード：甲状腺ホルモン、環境化学物質、水酸化PCBs、ヨウ素、妊娠初期

1. はじめに

環境化学物質は、ヒトに様々な健康影響を引き起こすことが懸念されており、発達障害や知能発達影響は今までに報告された影響の一つである。知能発達や発達障害には遺伝的・環境的要因が複合的に影響している¹⁾と考えられるが、1980年代以降のコホート調査では、PbやメチルHg・PCBsなどの環境化学物質曝露とIQ低下との関連が数多く報告されてきた²⁾。また、生活環境に多種多様な化学物質が存在していること、胎児は成人より化学物質に対し脆弱であることなどから、環境省では2010年より小児を対象とした化学物質影響調査「小児環境保健疫学調査」を開始するなど、小児や胎児への影響に注目が集まっている。

ところで、知能の発達に関連する要因の一つに甲状腺機能が挙げられる。先天性の甲状腺ホルモン欠乏症であるクレチン症が精神遅滞を招くことは広く知られている。さらにHaddowらは、軽度の甲状腺機能低下症の母親から出生した子供のIQが有意に低下したと報告しており、母親の甲状腺ホルモン、特に胎児自身の甲状腺機能が発達する前の妊娠初期の甲状腺ホルモンが胎児の知能発達に重要であることが示唆されている^{3) 4)}。また、軽度の甲状腺機能低下は、甲状腺ホルモンの構成元素であるヨウ素の欠乏によっても生じることがわかっている⁵⁾。

近年の動物実験において、化学物質曝露による甲状腺機能への影響や、甲状腺ホルモンにより発達分化する神経細胞への影響が報告された^{6) 7)}。また、これまで諸外国での疫学調査ではPCBsやダイオキシン類、有機塩素系農薬などによる甲状腺ホルモンへの影響が報告されている^{8) 9)}。こうしたことから、これまでの化学物質曝露によるIQや発達への影響に関する結果は、それら化学物質による母親の甲状腺ホルモンへの影響を介している可能性がある。しかし現時点では、知能発達に影響を及ぼす可能性のある化学物質に関しての妊娠初期の曝露・体負荷量調査や甲状腺への影響をみた疫学調査が殆どない。

そこで本研究では、母親の妊娠中の化学物質曝露によって母親もしくは胎児の甲状腺機能への影響を介して出生児の小児期までの発達に影響を及ぼしているか否かを調査することを目的とし、①妊娠初期から小児期の発達までの前向きコホート調査の構築、②妊娠初期の化学物質曝露による甲状腺機能への影響調査を行うこととした。

2. 妊娠初期から小児期の発達までの前向きコホート研究の構築

妊娠初期の甲状腺ホルモンレベルへの影響から出生後の子供の発達までを調査することを目的として、昭和大学産婦人科、精神科、薬学部と協力し、前向きコホート研究体制の構築を行った。妊娠初期から胎児の発達までの各段階に行う資試料の採取、分析、発達試験等の流れを組み立て、協力体制を構築した(図1)。なおこの研究を行うにあたり昭和大学病院および東京大学にて倫理審査後、承認を得た。

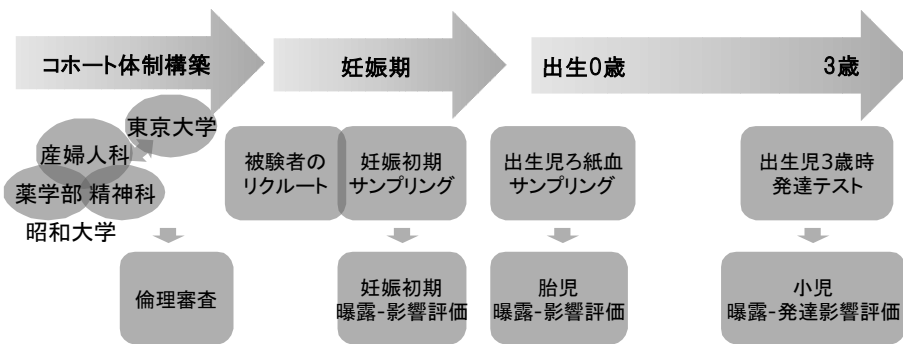


図1 前向きコホート調査の流れ

3. 妊娠初期の化学物質曝露による甲状腺機能への影響調査

3.1 本研究対象者及び対象資試料

平成21年4月以降までに昭和大学病院の産婦人科に受診した健康な妊娠初期の女性のうち、研究内容に同意を得られた女性を対象者として登録した。対象者には尿・血清・食生活や居住環境、仕事環境等のアンケートの提供をお願いし、他の影響因子によるPCBs、水酸化PCBs曝露量等への影響関係も考慮して調査した。

3.2 生体試料の採取時期

ヒト甲状腺ホルモン濃度の妊娠周期内の変動¹⁰⁾ 胎児からの甲状腺ホルモン分泌開始時期⁴⁾を考慮し、血液などの採取時期は妊娠10週～12週とした。

3.3 甲状腺ホルモンレベルに影響する他の変動要因となる物質の選択

他の環境要因による甲状腺ホルモンレベルの変動も考慮する必要がある。変動要因として、甲状腺ホルモン生成に必須のヨウ素の摂取量¹¹⁾を共変量として考慮することとした。

3.4 評価方法

3.4.1 血清中水酸化PCBs濃度の分析

妊娠初期のPCBsおよび水酸化PCB(OH-PCBs)体負荷量の体負荷量の評価を血清分析により行った。血清中から振とう抽出、脱水濃縮およびシリカゲルカラムクリーンアップ等の前処理ののち、高分解能ガスクロマトグラフ質量分析法(GC-HRMS)にて定量分析した。

3.4.2 尿中のヨウ素排泄量の測定及び摂取量の推定

血清と同日に採取したスポット尿中のヨウ素をICP質量分析法により行った。尿試料はアルカリ性下で標準添加法を用いて測定を行った。なお尿中ヨウ素濃度はクレアチニン濃度で補正した値を用いた。

3.4.3 甲状腺ホルモン類の測定

外注分析にて測定を依頼した。遊離甲状腺ホルモン(fT4)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)はECLIA、甲状腺ホルモン結合グロブリン(TBG)はネフェロメトリー法により血清中の濃度を測定した。

3.4.4 ライフスタイルについて

採血・採尿と同日に対象者本人に質問票に回答してもらった結果を用いた。質問項目には、身体の基本情報のほかに、居住歴、喫煙状況、食生活の傾向を設けた。今回の解析には、身体の基本情報を用いた。

3.4.5 統計解析

OH-PCBs 濃度、尿中ヨウ素濃度、甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度は対数正規分布をしていたため、対数変換した値を統計解析に用いた。妊娠初期の甲状腺ホルモンレベルとOH-PCBs 体負荷量との関係を解析するにあたり SPSS for Windows ver.12.0 を使用し、①相関分析 ②重回帰分析を行った。

4. 結果と考察

以下には平成 21 年 12 月時点でコホートに登録された 18 名の対象者の結果について述べる。

4.1 甲状腺ホルモンレベルの測定結果

18 名の対象者のうち、1 名は甲状腺ホルモン剤を投与されていたため研究結果から除外した。研究対象となった 17 名の対象者はすべて臨床的に健康な妊婦であった (表 1)

表1 対象妊婦17名の試料中濃度

			median	Min	Max
serum	TSH	(μ IU/ml)	1.04	0.04	10.0
	fT4	(ng/dl)	1.22	0.90	1.42
	TBG	(μ g/mL)	30	20	40
	Σ OH-PCBs	(pg/g wet weight)	100	35	360
	PCBs	(pg/g wet weight)	350	190	1200
urine	Iodine	(μ g/g cre)	221	72.1	1720

4.2 血清中 PCBs, OH-PCBs 濃度

対象者 17 名の OH-PCBs また、その代謝前の物質である PCBs 体負荷量の指標として血清中濃度を測定した (表 1)。本研究の対象者の PCBs 濃度は既往研究の報告値にくらべ全体的に低い値であったがオーダーとしては同程度であった⁸⁾。また、対象者の甲状腺ホルモンレベルに変動が見られた Sandau らの研究における OH-PCB 濃度の報告値とは近いレベルであり、異性体によっては本研究のほうが高い値であった⁹⁾。このことから、現代日本人の PCBs, OH-PCBs 曝露レベルでも甲状腺ホルモンレベルへ影響を及ぼす可能性があると考えられる。

4.3 PCBs, OH-PCBs 濃度と甲状腺ホルモンレベルとの関連

血清中 PCBs, OH-PCBs 濃度と甲状腺ホルモン fT4 レベルの関係についてピアソンの相関分析を行った。その結果、同族体や異性体によっては有意な正の相関 (PeCBs: $r=0.521$, $p=0.032<0.05$ / 4-OH-#107-PeCB: $r=0.532$, $p=0.028<0.05$) がみられた。また、fT4 と総 PCBs や 5~7 塩基の総 OH-PCBs 濃度においても有意ではないが正の関連がみられた。一方、これまでの既往研究では PCBs 濃度や OH-PCBs 濃度と甲状腺ホルモンとの間には負の相関が見られると報告しており^{8) 9)}、本研究においても PCBs, OH-PCBs 濃度と fT4 との間に負の相関がみられると予想していた。しかし今回これらとは反対の結果がみられたことから、日本人もしくはこの集団における甲状腺機能へ影響する他の要因があると考えられた。

4.4 共変量・尿中 I 排泄量と甲状腺ホルモンレベルとの関連

対象者の尿中 I 濃度は諸外国にくらべ、日本人妊婦の尿中ヨウ素レベルは高く、濃度範囲も非常に広いことが確認できた。この結果はヨウ素欠乏傾向にある欧米などとは異なる栄養環境にあることから、このような異なる条件下での影響評価を行う必要があると考えられた。

また、それぞれの濃度分布をもとに、ピアソンの相関分析を行ったところ、尿中ヨウ素と fT4 との間に有意な負の関連 ($r=-0.605$, $p=0.010<0.05$) がみられた (図 2)。さらに、尿中ヨウ

素と TSH との間も正の関連 ($r=0.453$, $p=0.068$)、fT4 と TSH の間に負の関連 ($r=-0.412$, $p=0.101$) がみられることから、ヨウ素の摂取量が過剰になった場合に甲状腺ホルモンを抑制する Wolff-Chaikoff 効果¹²⁾ が起きている可能性がある。

諸外国ではヨウ素摂取が不足状態による甲状腺ホルモンレベルの低下を懸念し、特に妊婦へはサプリメント等でのヨウ素摂取を推奨している。一方日本では、海産物を摂食する機会が多いために、ヨウ素摂取量が十分であると信じられ、成人や妊婦のヨウ素排泄量や甲状腺ホルモンとの関連を調査した例はほとんどない。今回の結果から対象者のヨウ素摂取量は諸外国よりも多く、ヨウ素不足国とは異なる形で甲状腺ホルモンレベルに影響している可能性があることが示唆された。

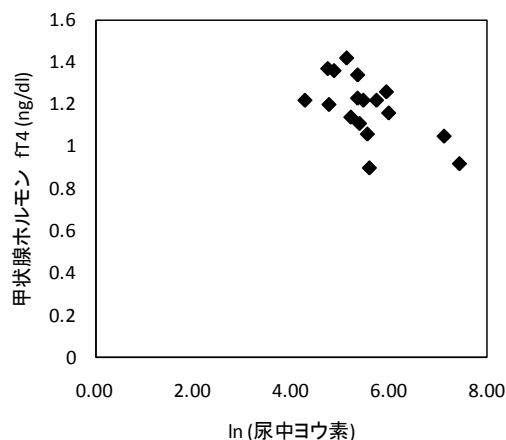


図2 妊婦のヨウ素排泄量と甲状腺ホルモン

4.6 共変量を考慮した甲状腺ホルモンレベルへの影響評価

ヨウ素排泄量と甲状腺ホルモンレベルとの関連調査の結果、ヨウ素排泄量は甲状腺ホルモンレベルに大きく影響を与えていることから、PCBs や OH-PCBs と甲状腺機能との関連を調査するにあたりヨウ素排泄量を考慮するために、fT4 濃度を目的変数、ヨウ素排泄量、PCBs, OH-PCBs, TSH, TBG を説明変数として重回帰分析 (ステップワイズ法) を行った。その結果、fT4 レベルの有意な説明変数としてヨウ素排泄量のみが選択され ($\beta=-0.112$, $p=0.010<0.05$, $R^2=0.366$)、PCBs, OH-PCBs は選択されなかった。これより、OH-PCBs と fT4 との間に見られた有意な正の単相関は、ヨウ素摂取量との関連が影響して結果的に見えたもので、なんらかの因果関係があるものではなかったと考えられる。対象者 17 名の現時点では化学物質と甲状腺ホルモンレベルとの関連は観察されなかった。

5. 結論

本研究では、妊娠初期の女性を対象とする前向きコホート調査の構築を行った。現時点までに登録された対象者について PCBs や OH-PCBs の体負荷量と甲状腺ホルモンレベルとの間に関連は見られなかった。また、これまでの調査では検討されていなかったヨウ素の摂取量が甲状腺ホルモンレベルに大きく影響する可能性があり、今後、甲状腺ホルモンレベルへの影響を調査する上でヨウ素排泄量の考慮が不可欠であることが示された。

6. 参考文献

- (1) Colborn T.2004. *Environ Health Perspect* 112:944-949, (2) 環境省 小児コホート調査事例一覧資料,
- (3) Haddow et al.,1999. *N Engl J Med* 341:549-555, (4) Howdeshell et al., *Environ Health Perspect*. 2002; 110(3): 337-348. (5) Hollowell JG, Hannon WH, *TERATOLOGY* 1997; 55:389-405
- (6)J.Kimura-Kuroda et al., *Chemosphere* 67 (2007)412-420, (7) Zoeller et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005; 242 :10-15 , (8) Maervoet J et al.,2007. *Environ Health Perspect* 115:1780-1786,
- (9)Sandau CD. et al., *Environ Health Perspect*. 2002;110:411-417.(10) Glinoe D. *Endocrine Reviews* 1997; 18(3):404-433. (11) Fatima Hammouda et al. *Biological Trace Element Research* 2008;126:194-203 , (12) Wolff J.et al. *J Biol Chem* 174: 555-564