

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(堀越 隆伸) 印

Umbilical cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoic acid, and the body mass index changes from birth to 5 1/2 years of age: A longitudinal study

(臍帯血血清中パーフルオロオクタンスルホン酸およびパーフルオロオクタン酸濃度と出生から5歳半までのBMIの変化に関する縦断的研究)

パーフルオロアルキル化合物 (perfluoroalkyl substances: PFAS) は撥水性や高い化学的安定性、高温への耐性などの特性を持つ人工化合物であり、1950年代に発見されてから多様な用途に用いられてきた。1990年代にPFASのうち代表的な物質であるパーフルオロオクタンスルホン酸 (perfluorooctanoic acid: PFOS) およびパーフルオロオクタン酸 (perfluorooctanoic acid: PFOA) がヒトの血液から検出され、健康への影響が懸念され始めた。2000年代にはPFOS、PFOAの製造が世界的に規制されたが、人体での血中半減期が非常に長く、環境中で分解されにくいいため、現在でもヒトの血液から検出される。

PFASは胎盤を通過することが知られている。胎児期のPFASへの曝露は、出生体重の低下と関連すると報告され、一方で学童期や成人期において肥満のリスクの上昇と関連すると報告されている。本研究では、浜松母と子の出生コホート研究のデータを用いて、胎児期のPFOSおよびPFOAへの曝露が出生体重とその後体重の変化に及ぼす影響について解析を行った。

浜松母と子の出生コホート研究は、2007年から2012年に浜松医科大学医学部附属病院で出生した1258例の児を対象としている。臍帯血が採取された1244例の児のうち、600例を無作為抽出した。うち1例は著明な発達遅滞をもち、2例は臍帯血からPFOSまたはPFOAが検出されなかったため除外され、597例が解析に含まれた。臍帯血血清中のPFOSおよびPFOAの濃度を測定し常用対数変換したものをexposureとし、連続変数およびカテゴリー変数 (低・中・高の三分位) として解析した。参加者は月齢1、4、10、18、24、32、40、50、66か月に身長と体重を測定し、各時点でのBMIを日本小児内分泌学会のデータに基づいて標準偏差スコアに変換し、これをoutcomeとした。経時的なBMIの変化を調べるため、growth curve modelを用いて解析を行った。全体の解析に加え男女別の解析も行った。共変量には、先行研究に基づいて母の出産時の年齢、妊娠前のBMI、教育歴、世帯収入、出産歴、妊娠中の喫煙の有無、在胎週数、授乳の期間を含めた。

Exposureを連続変数として解析した結果では、PFOS濃度が高いほど出生時のBMIが低いという関連を認め ($\beta = -0.34, p = 0.01$)、PFOS濃度と月齢の関連は有意でなかった ($\beta = 0.0038, p = 0.08$)。PFOAでは、濃度が高いほど出生時のBMIが低いという関連を認め ($\beta = -0.26, p = 0.048$)、さらにPFOA濃度と月齢では有意に正の関連であった ($\beta = 0.005, p = 0.01$)。すなわち、PFOA濃度が高いほど出生時のBMIは低下するが、この効果は月齢が上がるとともに弱くなっていくことが示唆された。男女別に行った解析では、PFOS、PFOAとも女兒においてのみ濃度と出生時BMIとの負の関連を認め ($\beta = -0.68, p = 0.001$ for PFOS, $\beta = -0.62, p < 0.001$ for PFOA)、月齢とは有意な正の関連であった ($\beta = 0.008, p = 0.01$ for PFOS, $\beta = 0.01, p < 0.001$ for PFOA)。

Exposureをカテゴリー変数として解析すると、男女含めた解析ではPFOS、PFOAとも濃度が高い群は低い群に比べて出生時BMIが有意に低い、月齢が上がるにつれて差が無くなり、ある時点で逆転した。男女別に解析すると、PFOS、PFOA濃度とBMIに有意な関連を認めたのは女兒だけであった。

一般的にBMIは出生後に上昇し、1歳ごろから低下し始め、5歳から7歳ごろに最低値となり再び上昇する。この最低値の時期はadiposity rebound (AR) と呼ばれ、ARが早いほど将来の肥満のリスクが上がるということが知られている。本研究の結果からは女兒の胎児期のPFASへの曝露がARを早め、後の肥満のリスクとなる可能性が示唆された。

PFASが児の体重に影響するメカニズムは不明だが、先行研究でいくつかの説が挙がっており、その一つはPFASがエストロゲン様の作用をもつことである。エストロゲン様物質への胎児期の曝露が肥満に関連する遺伝子の発現に影響する可能性が報告されている。PFASへの曝露の影響に性差があるという結果は、エストロゲン作用説を支持している可能性がある。

本研究の結果から、胎児期のPFOSおよびPFOAへの曝露は非常に広範であること、臍帯血血清中のPFOSおよびPFOA濃度が高いほど出生時のBMIは低下すること、濃度が高い群では月齢が上がるにつれてBMIが上昇し低い群を上回る、この関連は女兒のみで認められることが示された。臍帯血中PFAS濃度を将来の肥満リスクの予測因子とし、ハイリスク群に介入することで、将来的に肥満と関連した疾患のリスクを下げられる可能性がある。