

研究要旨(仮説と特色)

1. 妊婦が内分泌かく乱物質に曝露されることにより、胎児の泌尿生殖器奇形(尿道下裂・停留精巣等)が引き起こされるか？、

北海道の3大学の産婦人科・泌尿器科・小児科・産科婦人科医会との協力により、胎児期からの曝露に焦点を当て、地域ベースで、30~50%の新生児を対象とした疫学研究を行う

2. 前向きコホート研究により、正確な発生率の把握ができ、特に、我が国では行われていない停留精巣のリスク評価ができる
3. バイオマーカーとして、血液、臍帯血を用い、化学物質量を測定することにより、胎児期曝露と先天異常との直接的な関連を検討できる
4. 比較的低濃度のバックグラウンドレベルの曝露を受けた妊婦で、化学物質代謝酵素等の遺伝子の多型により、感受性が異なり、胎児への影響が異なるか？

多種類の遺伝子多型を、マイクロアレイを用いて調べ、感受性素因を解明することで、ハイリスクグループの予知と予防をめざす

研究プロトコール

I ①妊娠初期(12週まで)

同意書+調査票+採血10ml

・フタル酸エステル類(DEHP,MEHP,MBP)
・ビスフェノールA
・有機フッ素化合物(PFOS,PFOA)

②妊娠8ヶ月と出産時

- 1) 臍帯血32ml
- 2) 母体血採血12ml

・PCB,ダイオキシン類
・化学物質代謝酵素
・受容体遺伝子多型

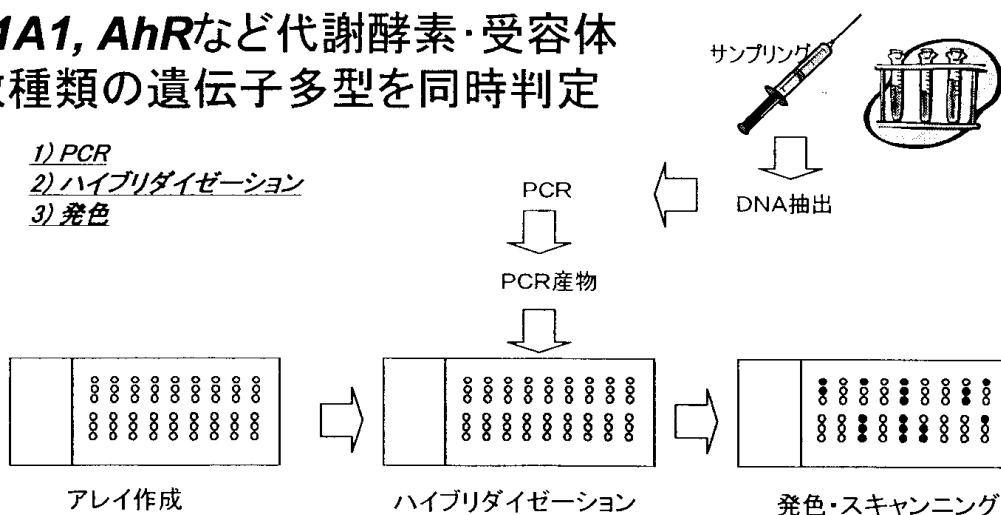
③ 生後4か月と1歳で追跡

II アウトカム

- ① マーカー奇形 (55疾患)
- ② 低出生体重
- ③ 妊娠期間(在胎週数)
- ④ 子宮内発育遅延
- ⑤ 羊水異常
- ⑥ 乳児のアトピー
- ⑦ 喘息
- ⑧ 生後発達

III DNAマイクロアレイを用いた遺伝子多型判定法

CYP1A1, AhRなど代謝酵素・受容体
10数種類の遺伝子多型を同時判定



年次計画

平成十四年度

前向きコホート研究による先天異常モニタリングの構築

- ・北海道内 43施設との交渉、倫理委員会
- ・外表奇形の診断の手引き書と「実施マニュアル」作成
- ・遺伝子マイクロアレイ作成

平成十五年度

尿道下裂
停留精巣
(症例対照研究)

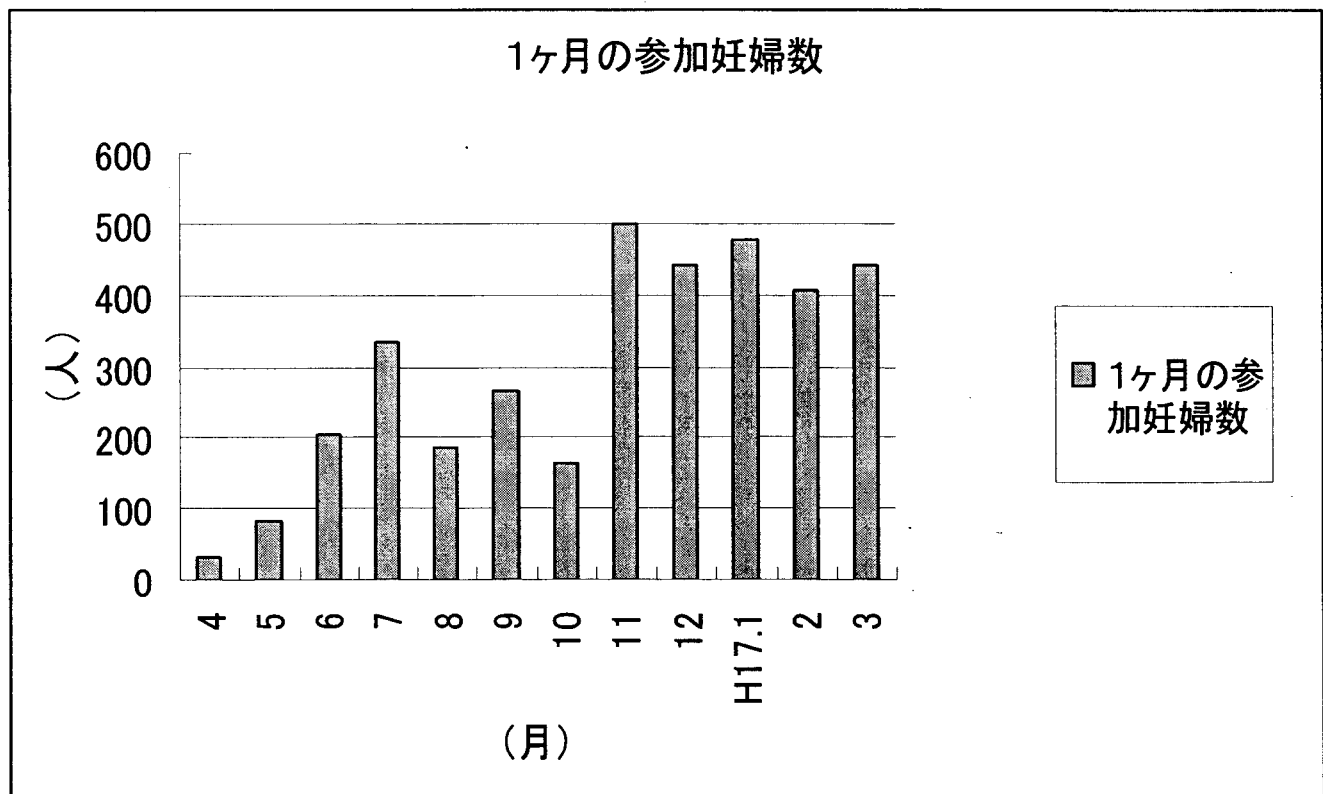
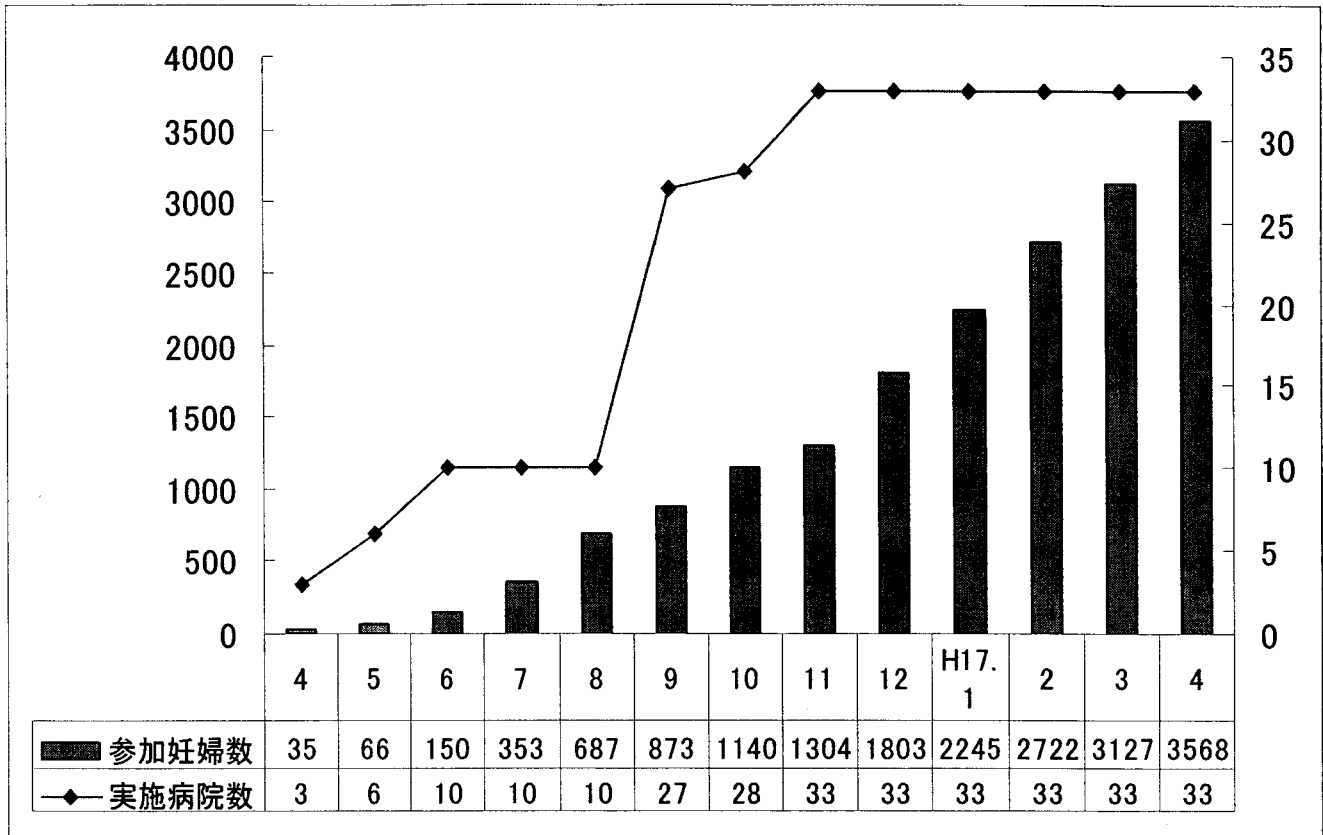
妊婦から立上げ
乳児期まで追跡
前向きコホート
研究

不育症
不妊症
子宮内膜症
(症例対照研究)

平成十六年度

コホート内症例対照研究によるリスク評価

参加妊婦数と実施病院数



平成15年11月より、毎月、約450人の妊婦さんの参加がある。
 5000人の参加まで、あと1500人であるので、8月には、5000人に到達する。
 平成17年3月までは、約8000人の参加が見込まれる。

研究で明らかにできること

サンプルサイズ	明らかにできること
10,000人の場合	<ul style="list-style-type: none"> •内分泌かく乱化学物質の曝露レベル •内分泌かく乱化学物質の胎盤から胎児への移行
	<ul style="list-style-type: none"> •低出生体重と曝露要因との関連 •低出生体重と葉酸との関連 •低出生体重の遺伝的素因の検討
	<ul style="list-style-type: none"> •停留精巣と曝露要因との関連 •停留精巣と葉酸との関連 •停留精巣の遺伝的素因の検討
	<ul style="list-style-type: none"> •先天異常と曝露要因との関連 •先天異常と葉酸との関連 •先天異常の遺伝的素因の検討
	<ul style="list-style-type: none"> •小児アレルギー、発達と内分泌攪乱物質の関連

必要なサンプルサイズと根拠

サンプルサイズ	疾患名	発生数(人)
10,000人の妊婦が参加した場合	停留精巣*	70
	VSD	13.9
	口唇裂を伴った口蓋裂	11.2
	21trisomy	10.4
	尿道下裂	3.5
	二分脊椎	3.2

*ICBDMSを参考にして算出、停留精巣は日本ではモニタリングされていないので、韓国の発生率0.7%を参考として算出

平成15年度までの研究成果 (要約)

1. 地域ベースでの先天異常のモニタリングと前向きコホート研究
 - ◇ 全道43産科施設が協力
 - ◇ 平成16年度末には8,000人の参加見込
 - ◇ まず発生頻度の高いアウトカム(低出生体重、)と環境・遺伝要因を解明、今後、先天異常など

2. 症例対照研究(病院ベース)の継続
 - ◇ 尿道下裂・停留精巣のリスク要因の解明
 - ◇ ステロイド代謝酵素遺伝子多型との関連

3. 曝露評価
 - ◇ PFOSの母・胎盤から胎児への移行を明らかにした
 - ◇ ダイオキシン・PCBの微量測定を開始

4. マイクロアレイによる遺伝子多型解析を開始
 - ◇ 低出生体重と喫煙および代謝に関連する遺伝子多型を解析し個体の感受性素因を解明

5. 不妊症、不育症、子宮内膜症の症例対照研究
 - ◇ カフェイン摂取とCYP1A2遺伝子多型との関連