

研究分野

研究分野名 環境健康研究分野

代表者： 環境健康研究センター 新田 裕史（センター長）

構成者：

[環境健康研究センター]

是澤裕二（次長）、柴田康行（上級主席研究員）、持立克身（フェロー）

生体影響研究室 新田裕史（室長（兼務））、小池英子（主任研究員）、伊藤智彦（主任研究員）、TIN-TIN-WIN-SHWE（研究員）

分子毒性機構研究室 野原恵子（室長）、小林弥生（主任研究員）、前川文彦（主任研究員）、鈴木武博（研究員）、内匠正太（特別研究員）

総合影響評価研究室 田村憲治（室長）、中山祥嗣（主任研究員）、佐藤ゆき（研究員）

環境疫学研究室 新田裕史（室長（兼務））、上田佳代（研究員）、道川武紘（研究員）
Ng Chris Fook Sheng（特別研究員）

[子どもの健康と環境に関する全国調査コアセンター]

佐藤洋（センター長）、新田裕史（次長）、是澤裕二（次長）、柴田康行（上級主席研究員）、米元純三（フェロー）、小野雅司（フェロー）、須田英子（特別研究員）

小児健康影響調査企画推進室 中村邦彦（室長）、松井文子（室長補佐）、高澤賢司（業務管理係長）、澤田史哉（係員）

小児健康影響調査解析・管理室 田村憲治（室長（兼務））、上田佳代（研究員）、道川武紘（研究員）、猪爪京子（データ管理専門職）

総合影響評価研究室（再掲）

[小児・次世代環境保健プログラムメンバー]

プログラム総括 新田裕史

研究担当者 田村憲治、中山祥嗣、佐藤ゆき、上田佳代、道川武紘、野原恵子、小林弥生、前川文彦、鈴木武博、内匠正太、小池英子、伊藤智彦、TIN-TIN-WIN-SHWE、青木康展（環境リスク研究センター）、鈴木規之（環境リスク研究センター）、今泉圭隆（環境リスク研究センター）、橋本俊次（環境計測研究センター）、田邊潔（環境計測研究センター）、佐野友春（環境計測研究センター）

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

環境健康研究分野は環境汚染物質等の環境要因による健康影響及びその発現機構の実験的研究による解明と評価、簡易・迅速な曝露・影響評価系の開発、並びに環境が健康にもたらす影響の同定と要因の究明に関する疫学的調査・研究を実施する。以上により、環境汚染物質等の環境要因による健康影響の低減、未然防止に貢献することを目的とする。

環境汚染物質等の環境因子による健康影響は未だ十分に明らかにされておらず、小児や脆弱性の高い集団を中心にその影響と機構を明らかにし、健康影響の低減と未然防止を図る必要がある。そこで、環境汚染物質等の環境因子による健康影響・発現機構の実験的解明と評価、簡易・迅速な曝露・影響評価系の開発、並びに環境が健康にもたらす影響の同定と要因の究明に関する疫学的調査・研究を実施する。

環境健康研究分野は環境健康研究センターが主体として研究を行っており、4研究室、及びエコチル調査コアセンターの2室と1研究室(総合影響評価研究室)から構成される。環境健康研究センターは、先導研究プログラム「小児・次世代環境保健プログラム」を主体的に推進し、「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」のコアセンターとしても機能する。さらに、小児・次世代環境保健プログラムと連携しながら、東日本大震災に関わる環境汚染による健康影響評価等、環境要因による健康影響に関する疫学的研究及びその発現機構の実験的研究にも取り組む。

小児・次世代環境保健プログラムはエコチル調査から得られると考えられる環境因子と健康との関連性に関する多くの知見に加えて、健康影響メカニズムを解明することにより疫学知見に生物学的妥当性を与え、また莫大な数に上る環境汚染物質や健康影響の中から疫学研究で検討すべき対象物質や影響指標を提案するなど、これを相補・補完する実験的研究をあわせて推進して、環境因子が小児・次世代に及ぼす影響を、疫学的、実験的研究の双方向から総合的に検討、評価、解明することをめざす。

エコチル調査は、環境省の作成する基本計画に基づく全国規模の新規出生コホート調査であり、コアセンターは、研究実施の中心機関として調査の総括的な管理・運営を行う。

1.2 今年度の実施計画概要(平成23年度国立環境研究所年度計画に準ずる。)

先導プログラム「小児・次世代環境保健プログラム」については、以下の4点について研究を進める。

- ① 様々な要因を考慮した環境汚染物質の曝露評価モデルの開発及びヒト試料中化学物質の多成分一斉分析法の開発により、疫学研究に適用可能な総合的な曝露評価システムの確立を目指す。
- ② 小児の成長・発達を考慮した疫学的健康影響評価手法及び生物統計手法の高度化に着手する。
- ③ 環境化学物質の胎児期・幼児期曝露が主要な生体機能に及ぼす影響と、影響に伴うエピジェネティックな変化、エピジェネティック変化の生体影響への寄与と誘導機序の解明を目指す。
- ④ 小児・次世代を主対象に、環境汚染物質の免疫・アレルギー疾患への影響を疾患モデル動物及び細胞を用いて解明することを目指す。

先導プログラム以外の主な研究としては環境汚染物質等の環境因子による健康影響を明らかにするために、環境化学物質、大気汚染物質、ナノマテリアル等、環境汚染物質・環境因子の影響評価と評価手法の確立、実践、高度化、検証に取り組むとともに、ゲノミクス、エピジェネティクスに着目した環境汚染物質・環境因子の健康影響及び発現機構の解明に取り組む。また、東日本大震災被災地において、大気中粉じんの定期的な採取を行い、その成分分析やバイオマーカーを用いた健康リスクの検討を行うなど、環境汚染物質の曝露評価に関する調査研究を行う。

環境研究の基盤整備として「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」では、参加者

の募集、データ及び生体試料等の集積・保管業務を行うとともに、ユニットセンターにおける業務の支援、調査対象者とのコミュニケーション、広報活動などを進める。

1.3 研究予算

(単位：百万円)

	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	累計
①運営費交付金 (下段はエコチル調査予算)	132 4,445					
②総合科学技術会議が 示した競争的資金	47					
③②以外の競争性のあ る資金(公募型受託費 等)	0					
④その他の外部資金	22					
総額	4,646					

注 1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

「環境健康研究分野」

環境汚染物質等の環境因子による健康影響の低減、未然防止に貢献する。

実験的研究

疫学的研究

健康影響および発現機構の解明
と評価に関する研究
先導プログラムPJ2 サブテーマ1

健康影響に関する疫学評価と
その総合化、体系化に関する研究
先導プログラムPJ1

当該分野の研究活動
(競争的資金等による研究)

メカニズムの解明と
バイオマーカーの探索

疫学、ヒト、動物、細胞、分子レベルの
影響評価の体系化・総合化

簡易・迅速・高感度な
影響評価手法の開発

疫学的影響・曝露評価手法の
開発・実践

子どもの健康と環境に関する
全国調査(エコチル調査)

影響評価と評価手法の確立、実
践、高度化、検証に関する研究
先導プログラムPJ2 サブテーマ2

健康影響に関する疫学評価と
その高度化、精密化に関する研究
先導プログラムPJ1

環境省における疫学調査研究の支援

1.4 平成23年度研究成果の概要（環境健康研究分野）

構成するプログラム・基盤整備、その他活動	平成23年度の目標	平成23年度の成果（成果の活用状況を含む）
	<p>環境汚染物質・環境因子による健康影響に関する曝露評価や疫学研究に取り組む。環境化学物質、大気汚染物質、ナノ粒子等の環境汚染物質の実験動物ないし培養細胞への曝露実験を行い、脳神経系、免疫・アレルギー系への影響を探索する。ゲノミクス、エピジェネティクスに着目した環境汚染物質・環境因子の健康影響及び発現機構の解明に取り組む。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 宮城県内の3市町において、大気粉じん量の測定、大気粉じんの採取、津波堆積物の採取を行うとともに、採取された試料について化学性状分析およびバイオアッセイによる評価を進めた。 粒子状物質の成分と死亡との関係についての統計解析を行い、特定の成分（硫酸塩、有機炭素、元素状炭素など）と死亡との間に正の関連があることを見出し、その関連の大きさを定量的に推定した。 マウスの骨髄由来樹状細胞に、ビスフェノール A およびベンゾ[a]ピレンを6時間または24時間曝露し、Gene Chip を用いて、網羅的に遺伝子発現の変動を検討した。 高濃度ディーゼル排気ナノ粒子の3カ月間曝露実験を行い、ディーゼル排気ナノ粒子は、海馬特定のNMDA受容体サブユニットの異常活性化を介して神経損傷を引き起こし、空間的学習能力に影響を及ぼすことを明らかにした。また、海馬の神経毒性誘導の過程に、トール様受容体4経路が防御的に関与していることを明らかにした。 フタル酸ジエチルヘキシルは単離したT細胞、B細胞、マクロファージを活性化するが、樹状細胞に対する活性化作用は弱いこと、フタル酸ジイソノニルは、単離したB細胞を活性化がするが、マクロファージと樹状細胞に対する活性化作用は弱く、単離したT細胞を活性化しないことを見出した。 ピレンと1-ニトロピレン、1-アミノピレンを対象とし、免疫担当細胞と気道上皮細胞の傷害や炎症反応に及ぼす影響を検討した結果、ニトロ基、アミノ基による影響が観察された。 臭素系難燃剤であるポリブロモジフェニルエーテル製剤3種類とヘキサブロモシクロドデカン（HBCD）、テトラブロモビスフェノール A（TBBPA）が、免疫担当細胞や気道上皮細胞の傷害や活性化に及ぼすことを明らかにし、シグナル伝達系等、影響のメカニズムについて検討した。 黄砂の <i>in vitro</i> 影響評価における曝露条件等、予備的な検討を行った。 酸化ストレスを誘導することが知られているコリン・メチオニン欠乏食または無機ヒ素を変異原性検出用遺伝子導入マウスに投与し、肝臓における突然変異および主要なエピジェネティック変化であるDNAメチル化変化、酸化ストレス誘導性遺伝子の発現量、DNA損傷、DNA損傷修復酵素、グローバルDNAメチル化変化、DNAメチル化酵素等の発現変動の関連について検討した。 蛍光レポーターを発現するトランスジェニック・マウスを用いて、視床下部弓状核の

		<p>NPY ニューロンを特異的に識別できる初代培養系を確立し、NPY ニューロンのエネルギー依存的な活動を検出できる実験系を立ち上げることに成功した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ヒト膀胱癌細胞株で、ヒ素曝露により p16INK4a の発現が減少することを確認した。さらに、この細胞株では INK4b-ARF-INK4a locus から発現するもう 2 つの癌抑制遺伝子 p15INK4b、p14ARF の発現もヒ素曝露で減少することが明らかとなった。 ヒ素の胎児期曝露により後発的に血糖値の上昇がみられた。この原因としてインスリン抵抗性が関与している可能性が見いだされた。 IntelliCage システムを用いて、空間学習・行動柔軟性測定試験法が十分に機能することを確認した。観察学習試験において、学習経験群と共に空間学習を行わせることにより、顕著な学習能力の亢進は観察されなかったが、環境の変化による学習成績低下は防ぐことができる可能性が示唆された。
<p>研究プログラム 「小児・次世代環境保健プログラム」</p>	<p><u>プロジェクト 1</u> 大気経由曝露評価のための地域メッシュ別年度別平均濃度データベースを構築する。 ヒト試料分析による化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法について検討するとともに、食事経由の曝露評価のための乳幼児を対象とした食事調査手法の標準化のための予備調査を行う。 成長発達過程における疫学調査データ解析のための各種統計モデルのエコチル調査への適用可能性について検討する。</p> <p><u>プロジェクト 2</u> 発達期無機ヒ素曝露が脳・神経系へ与える影響を集団型全自動行動・記憶学習測定システムを用いた行動解析から検討する。 胎児期無機ヒ素曝露による肝臓、脂肪などの遺伝子発現や組織学的な異常、エピジェネティック変化、成長後のマウスの肝臓での遺伝子発現変化の経時的変化を解析する。またヒ素による発癌増加を検出可能な DNA メチル化マーカーを検索す</p>	<ul style="list-style-type: none"> プロジェクト 1（疫学的研究）では、環境汚染物質の健康影響に関する疫学調査が必要とされる曝露評価に関する研究を開始した。大気汚染物質曝露濃度データベースは環境省水・大気環境局が PM2.5 環境基準妥当性検証のために計画している疫学調査に使用される予定である。また、エコチル調査において使用するための化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法の検討を開始するとともに、化学物質への曝露経路として重要な食物摂取量を推計するための調査手法、特に乳幼児を対象とした調査手法確立のための予備調査計画を立案した。エコチル調査の特徴である成長過程（時系列）での繰り返し調査における多要因曝露-複数アウトカム間関連性解析における統計モデルの検討を行った。これらの検討結果は、エコチル調査の今後の計画立案に反映しうるものである。 プロジェクト 2（実験的研究）では、エコチル調査実施の背景ともなっている環境汚染物質の健康影響のメカニズムとして注目されている DoHaD(Developmental origins of health and disease)仮説の検討のために無機ヒ素曝露によるエピジェネティック変化についての検討を行った。また、小児期の重要な疾患である喘息に対する環境汚染物質曝露の影響メカニズム解明のためにフタル酸ジエチルヘキシルの経気道曝露実験によって、免疫・アレルギー系の各種パラメータの測定を行った。

	<p>る。 in vitro 実験系において、無機ヒ素長期曝露の影響と機序を検討する。</p> <p>2-①若齢期の環境汚染物質の曝露がアレルギー性喘息に及ぼす影響評価と神経免疫系を含めたメカニズムについて検討する。</p>	
<p>環境研究の基盤整備 「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」</p>	<p>参加者の募集、データ及び生体試料等の集積・保管業務を行うとともに、ユニットセンターにおける業務の支援、調査対象者とのコミュニケーション、広報活動などを進める。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 平成 23 年 10 月 26 日時点のデータ管理システムへの登録状況に基づくエコチル調査への参加同意者数は母親（妊婦）17,252 名、父親は 7,368 名となった。 • 説明文書及び同意文書について、各研究機関の倫理審査委員会からの指摘等を踏まえて見直しを行った。 • 調査実施のための各種マニュアルについて、調査実施過程で生じた新たな事象等に対応するために記載内容の修正や追加を行った。 • 出産時診察記録票、妊婦健診転記票、出生 1 か月質問票、6 か月質問票を作成するとともに、6 歳までの追跡調査の内容、スケジュール、調査手法等に関するフォローアップ計画の立案を行った。 • 民間の検査会社に委託して実施している生体試料の回収、生化学項目等の検査、化学物質分析用試料（分析前保管試料）の保管・管理体制を整備するとともに、遺伝子解析用の試料及び長期保管試料については、国立環境研究所における保管を開始した。 • 化学物質分析法の精度管理のため標準試料作製を行うとともに、生体試料採取器材、保管容器等は分析候補物質等による汚染の有無を調査し、適切な器材等を選定した。 • 参加者の ID 発行、個人情報の登録、各種データの入力・管理、調査進行状況の管理等を行うためのデータ管理システムを構築し、その管理・運営を行った。 • ユニットセンターとの連絡調整や意見交換を行うための会議を定期的で開催し、また電子掲示版を開設して、ユニットセンターとのコミュニケーションを向上させた。 • リクルートを行うエコチル調査リサーチコーディネーター研修アドバンスドコースとユニットセンター管理者を対象として、主にガバナンス、リスク管理に重点を置いた研修を実施した。 • 調査参加者への情報提供と継続意識の醸成を目的として、ニューズレター「エコチル調査だより創刊号」を発行し、参加者に配付した。 • データ利用と成果発表の基本ルールを策定した。

1.5 今後の研究展望

エコチル調査をはじめとして環境汚染物質の健康影響に関する疫学的研究では、曝露評価をどのように行うかという問題がその手法だけではなく、資金・人員の面からも重要である。環境汚染物質の曝露評価では、環境試料・生体試料の計測技術、曝露モデルの構築、及び個人曝露量測定手法など、健康分野以外の専門分野との連携が必要であり、今後も研究所内外の研究者との協力を得て、研究を進めて行きたい。また、エコチル調査は臨床医学やライフサイエンス分野からもその成果が期待されており、幅広い分野との連携も進めたい。

実験的研究では、競争的資金等による実施されている研究成果を活かしながら、小児・次世代環境保健プログラムの研究を展開して行きたい。

1.6 自己評価

環境健康研究分野の個々の研究課題については成果をあげていると評価するが、研究課題間の連携については改善の余地があると考えられるため、当該分野の目標達成にむけた取り組みを強める必要がある。エコチル調査については全国規模の多施設疫学調査として順調に立ち上がったと評価するが、調査参加同意者数は目標をやや下回っており、適切な調査実施に十分な配慮をしつつ、目標達成に向けた改善策を講じる必要があると考えられる。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
4	15	0	23	7	0

当該分野の研究活動

(研究プログラムと個別評価を受ける環境研究の基盤整備を除く)

代表者： 環境健康研究センター
センター長、新田 裕史

構成者：

[環境健康研究センター]

持立克身 (フェロー)

生体影響研究室 小池英子 (主任研究員)、伊藤智彦 (主任研究員)、
TIN-TIN-WIN-SHWE (研究員)

分子毒性機構研究室 野原恵子 (室長)、小林弥生 (主任研究員)、前川文彦 (主任研究員)、
鈴木武博 (研究員)、内匠正太 (特別研究員)

総合影響評価研究室 田村憲治 (室長)、中山祥嗣 (主任研究員)、佐藤ゆき (研究員)

環境疫学研究室 上田佳代 (研究員)、道川武紘 (研究員)

Ng Chris Fook Sheng (特別研究員)

震災対応研究については、環境健康研究センターの他、環境リスク研究センター4名、環境計測研究センター5名、資源循環・廃棄物研究センター4名と協働で実施する。

※所属・役職は11月1日時点のもの。また、*)印は過去に所属していた者を示す。

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

環境汚染物質等の環境因子による健康影響を明らかにするために、環境化学物質、大気汚染物質、ナノマテリアル等、環境汚染物質・環境因子の影響評価と評価手法の確立、実践、高度化、検証に取り組むとともに、ゲノミクス、エピジェネティクスに着目した環境汚染物質・環境因子の健康影響及び発現機構の解明に取り組む。また、環境汚染物質・環境因子による健康影響に関する曝露評価や疫学研究に取り組む。

1.2 今年度の実施計画概要

- 東日本大震災に伴う環境汚染が健康に与える影響を検討するために、大気粉じん等のモニタリングとバイオアッセイによる健康リスク評価を行う。
- 大気中粒子状物質成分と死亡の統合データベースを用いて、各成分の死亡リスクへ対する影響と発生源別の死亡リスクへ対する影響を推定する。
- 環境化学物質のビスフェノールAおよびベンゾ[a]ピレンの曝露による免疫担当細胞の遺伝子発現の変動について検討する。
- 高濃度ディーゼル排気ナノ粒子が、脳神経系に及ぼす影響とそのメカニズムについて検討する。
- 室内汚染物質のダイアジノンによる神経・免疫毒性誘導のメカニズムについて検討する。
- フタル酸エステル等の化学物質を対象とし、脾細胞中の構成細胞に及ぼす影響について検討する。
- 微小粒子・エアロゾルに含有される化学物質が免疫担当細胞や気道上皮細胞に及ぼす影響を検討する。

また化学物質の物理化学的特性と影響の関係性を明らかにする。

- 中間周波電磁界曝露が脳に及ぼす影響における p53 の働きについて検討する。
- 臭素系難燃剤を評価対象とし、免疫担当細胞と気道上皮細胞に及ぼす影響のメカニズムについて検討する。
- 気道上皮細胞を用いて、黄砂およびその含有成分による健康影響を実験的に評価する。また、生物学的、化学的、物理的要因による健康影響の相違を検討する。
- 変異原性検出用遺伝子導入マウス (gpt delta マウス) を利用して、酸化ストレスによって誘導される DNA 損傷・突然変異、DNA メチル化変化、関連因子の変動量を明らかにする。
- 視床下部に存在する NPY ニューロンの培養系を構築し、体内エネルギー状態に応じた活動変化を明らかにし、エネルギー代謝に影響を与える化学物質の影響評価に役立てる。
- INK4b-ARF-INK4a locus から発現する癌抑制遺伝子の 1 つであり、様々な癌においてエピジェネティクス作用による不活化が報告されている p16INK4a がヒ素により減少する細胞株を探索する。
- ヒ素化合物を安定かつ迅速に測定可能なカラムや溶離液の検索を行う。腸内細菌を低下させたラットと無処理ラットに対してジメチルアルシン酸を経口投与し、ヒ素の分布と排泄を明らかにする。
- ヒ素の胎児期曝露が後発的な肥満や 2 型糖尿病発症にかかわるのか生理学的な研究により明らかにする。
- 環境中化学物質が自閉症を含む広汎性発達障害の発症に影響する可能性について、汎用行動解析装置 IntelliCage に組み込める信頼性の高い行動評価法を開発する。

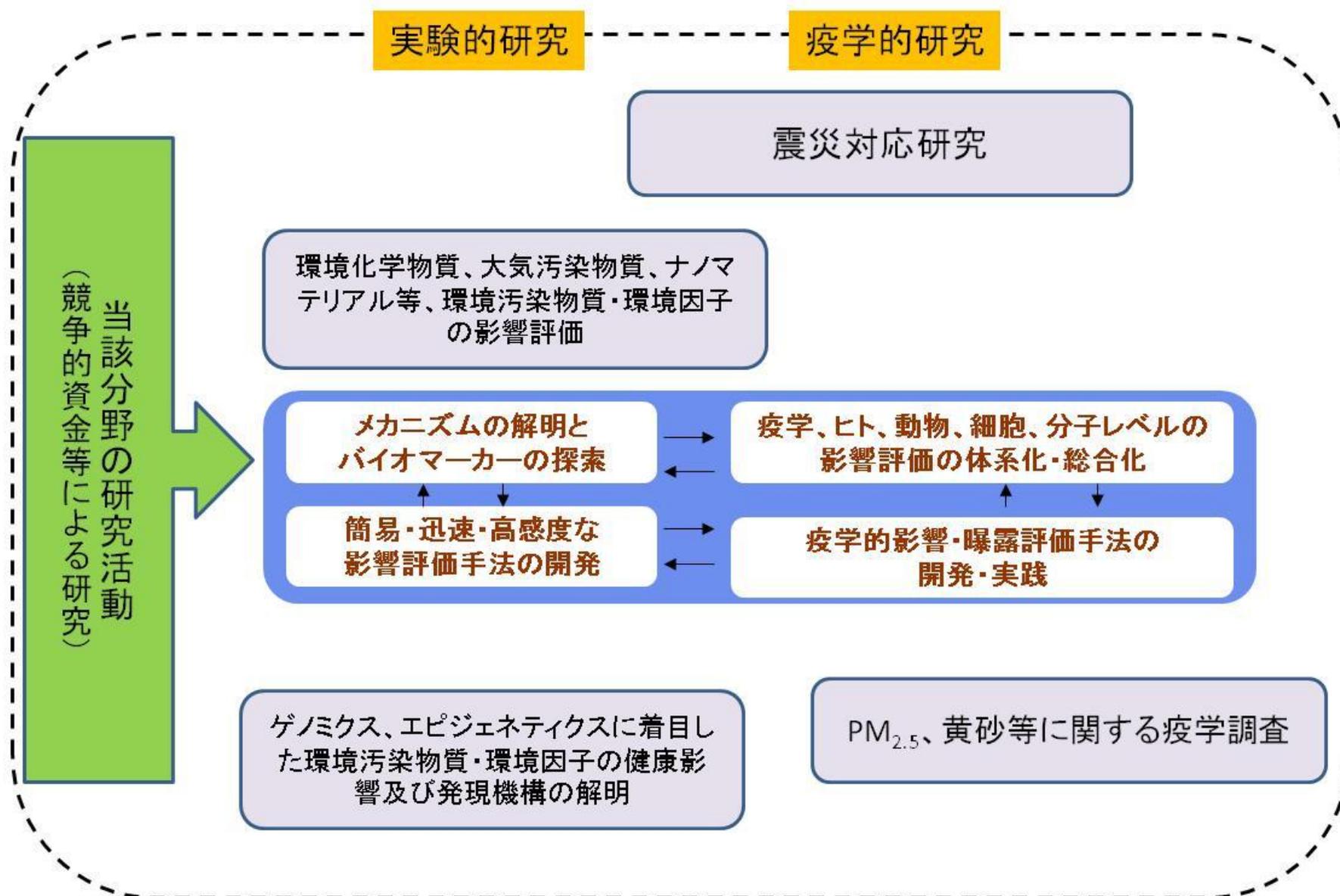
1.3 研究予算

(単位：百万円)

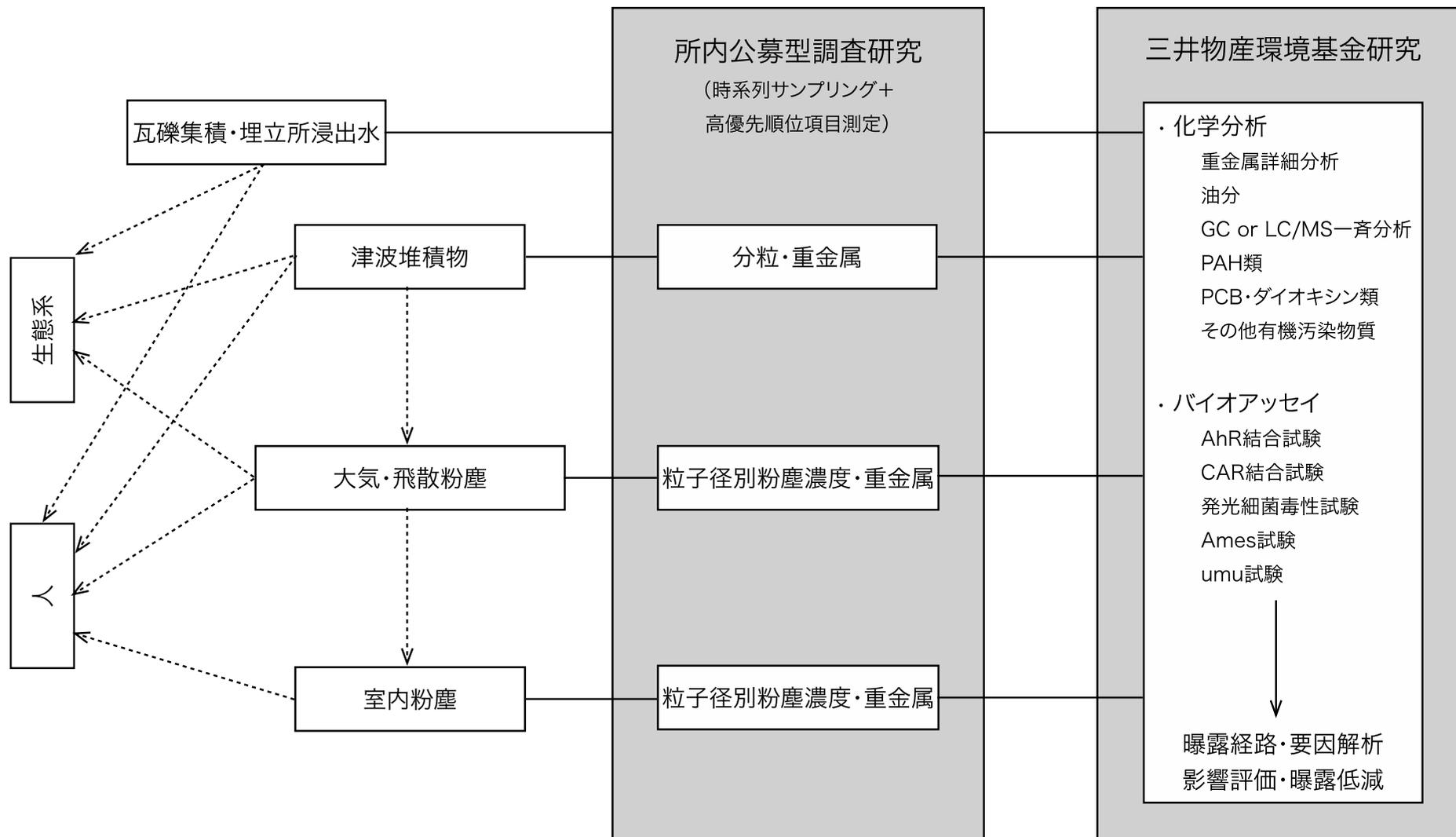
	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	累計
①運営費交付金	3					
②総合科学技術会議が示した競争的資金	47					
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	0					
④その他の外部資金	22					
総額	72					

注1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

「環境健康研究分野の研究活動」



津波汚泥を含む震災廃棄物の処理過程における健康・環境影響評価 ～バイオアッセイを中心とした包括的ハザード調査～

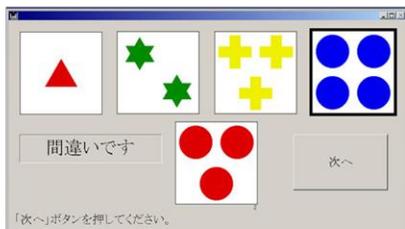


環境化学物質(無機ヒ素等)の発達期曝露が 脳・神経系に与える影響と機序の提示

ヒト試験に対応したマウス行動評価法の開発

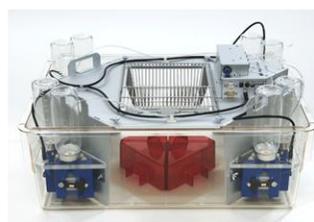
ヒト

前頭葉機能試験
Wisconsin Card Sorting test

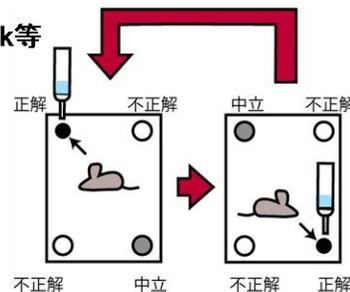


マウス

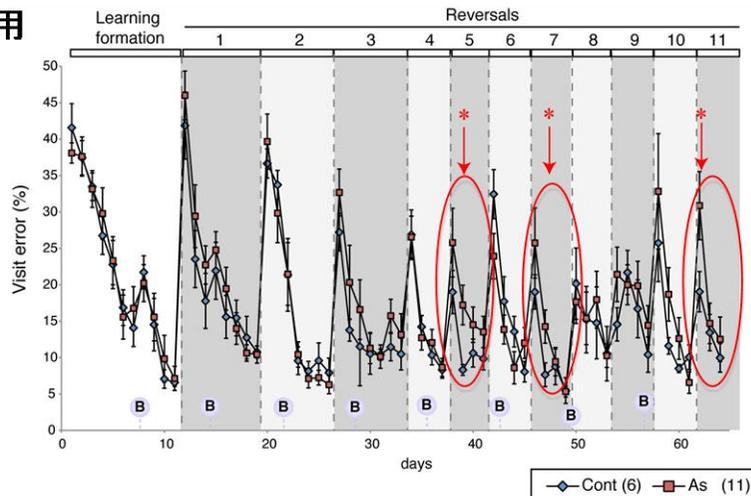
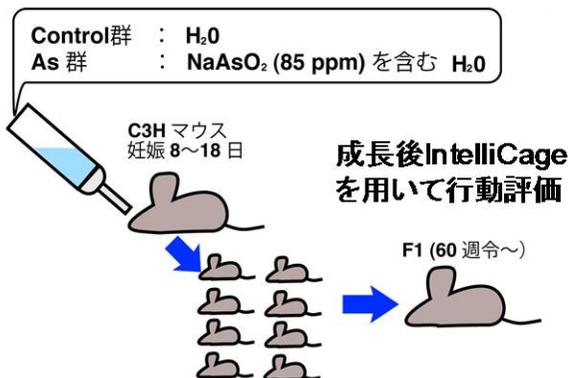
Behavioral Sequencing Task等



IntelliCage



発達期環境化学物質曝露の影響評価に応用



発達期ヒ素曝露群で行動柔軟性に異常がある可能性

1.4 平成23年度研究成果の概要（当該分野の研究活動：環境健康研究分野）

構成するプロジェクト・活動等	平成23年度の目標	平成23年度の成果(成果の活用状況を含む) 成果として図表を挿入しても可(業務実績報告書には掲載されません)
<p>津波堆積物に由来する飛散粉塵の測定および環境・健康影響評価に向けた戦略的サンプリング(国立環境研究所震災対応型提案研究 H23)</p> <p>津波堆積物を含む震災廃棄物の処理過程における健康影響評価</p> <p>～バイオアッセイを中心とした包括的ハザード調査～(三井物産環境基金 H23～25)</p>	<p>宮城県被災地域の飛散粉塵濃度測定を行うとともに、震災の環境・健康影響評価のための関連媒体(大気成分、飛散粉塵、津波堆積物および避難所室内ダスト等)の時系列サンプリングを行い、化学性状分析およびバイオアッセイ用の試料を確保する。</p> <p>採取試料のバイオアッセイによる健康リスク評価と化学物質のGC-MSやLC-TOFによる網羅的分析を開始する。</p>	<p>宮城県内の3市町の計7地点において、避難所ないし廃棄物中間貯蔵施設に隣接する公共施設の屋内外の大気粉じん量の測定、ハイボリウムエアサンプラーによる大気粉じんの採取、津波堆積物の採取を概ね2週間おきに実施した。また、採取された試料について化学性状分析およびバイオアッセイによる評価を進めた。</p>
<p>環境化学物質による発達期の神経系ならびに免疫系への影響におけるメカニズム解明に関する研究(環境研究総合推進費、H22-25)</p>	<p>環境化学物質のビスフェノールAおよびベンゾ[a]ピレンの曝露による免疫担当細胞の遺伝子発現の変動について検討する。</p>	<p>主として担当している「環境化学物質がアレルギー疾患に及ぼす影響メカニズムの解明とスクリーニング手法の開発」において、マウスの骨髄由来樹状細胞に、ビスフェノールAおよびベンゾ[a]ピレンを6時間または24時間曝露し、Gene Chipを用いて、網羅的に遺伝子発現の変動を検討した。詳細については現在解析中である。</p>
<p>ディーゼル排気ナノ粒子の脳、肝、腎、生殖器官への影響バイオマーカー創出・リスク評価(環境研究総合推進費、H21-23)</p>	<p>高濃度ディーゼル排気ナノ粒子が、脳神経系に及ぼす影響とそのメカニズムについて検討する。</p>	<p>高濃度ディーゼル排気ナノ粒子の3カ月間曝露がマウスの脳神経系に及ぼす影響について検討した結果、ディーゼル排気ナノ粒子は、海馬特定のNMDA受容体サブユニットの異常活性化を介して神経損傷を引き起こし、空間的学習能力に影響を及ぼすことを明らかにした。</p>

<p>環境化学物質の高次機能毒性評価における感受性マウス系統の有用性解析 (科研費・基盤 B、H21-23)</p>	<p>室内汚染物質のダイアジノンによる神経・免疫毒性誘導のメカニズムについて検討する。</p>	<p>ダイアジノン投与により引き起こされる神経・免疫毒性におけるマウスの感受性要因について検討した結果、海馬の神経毒性誘導の過程に、トル様受容体 4 経路が防御的に関与していることを明らかにした。</p>
<p>細胞間・細胞内ネットワークに注目した環境汚染物質によるアレルギー増悪機構の解明 (科研費・基盤 A、H22-25)</p>	<p>フタル酸エステル等の化学物質を対象とし、脾細胞中の構成細胞に及ぼす影響について検討する。</p>	<p>MACS を用いて脾細胞を各細胞種に分離し、フタル酸エステルの影響を検討した結果、フタル酸ジエチルヘキシルは単離した T 細胞、B 細胞、マクロファージを活性化するが、樹状細胞に対する活性化作用は弱いこと、フタル酸ジイソノニルは、単離した B 細胞を活性化がするが、マクロファージと樹状細胞に対する活性化作用は弱く、単離した T 細胞を活性化しないことを見出した。</p>
<p>エアロゾルによる生体影響の評価 (科研費・新学術、H20-24)</p>	<p>微小粒子・エアロゾルに含有される化学物質が免疫担当細胞や気道上皮細胞に及ぼす影響を検討する。また化学物質の物理化学的特性と影響の関係性を明らかにする。</p>	<p>ピレンと 1-ニトロピレン、1-アミノピレンを対象とし、免疫担当細胞と気道上皮細胞の傷害や炎症反応に及ぼす影響を検討した結果、ニトロ基、アミノ基による影響が観察された。これまでの結果と総合して、化学物質の影響には、官能基の存在が大きく寄与するが、官能基の有無やその種類以外にも、ベンゼン環の数等、影響を規定する要因がある可能性も示唆された。</p>
<p>発達ステージにおける中間周波電磁界曝露による生体影響評価 (科研費・基盤 B、H22-25)</p>	<p>中間周波電磁界曝露が脳に及ぼす影響における p53 の働きについて検討する。</p>	<p>正常マウスと p53 欠損マウスを用いて、中間周波電磁界曝露による脳への影響を調べた結果、いずれも海馬内における記憶関連遺伝子発現が減少する傾向を見出した。詳細については、現在検討中である。</p>
<p>廃棄物リサイクル制度展開の国際比較と化学物質管理の統合システム解析 (環境研究総合推進費、H21-23)</p>	<p>臭素系難燃剤を評価対象とし、免疫担当細胞と気道上皮細胞に及ぼす影響のメカニズムについて検討する。</p>	<p>代表的な臭素系難燃剤であるポリブロモジフェニルエーテル製剤 3 種類とヘキサブロモシクロデカン (HBCD)、テトラブロモビスフェノール A (TBBPA) が、免疫担当細胞や気道上皮細胞の傷害や活性化に及ぼすことを明らかにしており、シグナル伝達系等、影響のメカニズムについて現在検討中である。これまでに、HBCD と TBBPA が EGFR の発現を増加する可能性を見出している。</p>
<p>黄砂エアロゾル及び付着微生物・化学物質による呼吸器系・生殖器系・免疫系へ</p>	<p>気道上皮細胞を用いて、黄砂およびその含有成分による健康影響を実験的に評価する。また、</p>	<p>黄砂の <i>in vitro</i> 影響評価における曝露条件等、予備的な検討を行った。今後、気道上皮細胞に黄砂やその含有成分を曝露し、細胞の形態学的な変化や毒性および活性化に関わる分子等について解析する。</p>

<p>の影響とそのメカニズム解明(環境研究総合推進費、H23-25)</p>	<p>生物学的、化学的、物理的要因による健康影響の相違を検討する。</p>	
<p>環境化学物質が酸化ストレスを介してエピジェネティック変化を誘導する機序の解明(文科省科研費・基盤B H23-25)</p>	<p>変異原性検出用遺伝子導入マウス(gpt delta マウス)を利用して、酸化ストレスによって誘導されるDNA損傷・突然変異、DNAメチル化変化、関連因子の変動量を明らかにする。</p>	<p>酸化ストレスを誘導することが知られているコリン・メチオニン欠乏食または無機ヒ素を、変異原性検出用遺伝子導入マウス(gpt delta マウス)に投与し、肝臓における突然変異および主要なエピジェネティック変化であるDNAメチル化変化について解析中である。またコリン・メチオニン欠乏食または無機ヒ素による酸化ストレス誘導性遺伝子の発現量、DNA損傷、DNA損傷修復酵素、グローバルDNAメチル化変化、DNAメチル化酵素等の発現変動の関連について検討中である。</p>
<p>摂食制御を担う視床下部 NPYニューロンのエネルギー輸送機構(文科省科研費・若手研究(B) H22-23)</p>	<p>視床下部に存在するNPYニューロンの培養系を構築し、体内エネルギー状態に応じた活動変化を明らかにし、エネルギー代謝に影響を与える化学物質の影響評価に役立てる。</p>	<p>蛍光レポーターを発現するトランスジェニック・マウスを用いて、視床下部弓状核のNPYニューロンを特異的に識別できる初代培養系を確立し、NPYニューロンのエネルギー依存的な活動を検出できる実験系を立ち上げることに成功した。</p>
<p>ヒト肝癌細胞株におけるヒ素のエピジェネティクス作用を介した発癌メカニズムの解析(文科省科研費 若手研究(B) H23-24)</p>	<p>INK4b-ARF-INK4a locus から発現する癌抑制遺伝子の1つであり、様々な癌においてエピジェネティクス作用による不活性化が報告されているp16^{INK4a}がヒ素により減少する細胞株を探索する。</p>	<p>当初、ヒ素曝露によりp16^{INK4a}が減少するという報告があったヒト肝臓癌細胞株を用いて検討をおこなう予定であったが、再現性が得られなかったため、実験計画に合致する細胞株の探索をおこなった。その結果、ヒト膀胱癌細胞株で、ヒ素曝露によりp16^{INK4a}の発現が減少することを確認できた。さらに、この細胞株ではINK4b-ARF-INK4a locus から発現するもう2つの癌抑制遺伝子p15^{INK4b}、p14^{ARF}の発現もヒ素曝露で減少することが明らかとなった。</p>
<p>ヒ素化合物の吸収および排泄に関する腸内細菌の役割(文科省科研費・若手(B) H23~24)</p>	<p>ヒ素化合物を安定かつ迅速に測定可能なカラムや溶離液の検索を行う。腸内細菌を低下させたラットと無処理ラットに対してジメチルアルシン酸を経口投与し、ヒ素の分布と排泄を明ら</p>	<p>抗生物質または精製水を1週間飲水投与したラットに対し、ジメチルヒ素化合物を強制経口投与した。その結果、抗生物質投与群は対照群と比較して、体内に蓄積しにくく、尿および糞中排泄が増加する傾向がみられた。</p>

	かにする。	
環境化学物質曝露が2型糖尿病の発症を導く機構の解明(H23)公益財団法人万有生命科学振興国際交流財団 震災特別支援	ヒ素の胎児期曝露が後発的な肥満や2型糖尿病発症にかかわるのか 生理学的な研究により明らかにする。	ヒ素の胎児期曝露により後発的に血糖値の上昇がみられた。この原因としてインスリン抵抗性が関与している可能性が見いだされた。
環境と社会性行動異常の関連を探るための新規行動評価法開発 (国立環境研究所後期奨励研究(H22～23))	環境中化学物質が自閉症を含む広汎性発達障害の発症に影響する可能性が疑われており、動物実験による影響評価が求められている。本研究は汎用行動解析装置IntelliCageに組み込める信頼性の高い行動評価法の開発を目的とする	IntelliCageシステムを用いて、空間学習・行動柔軟性測定試験法Behavioral sequencing taskが十分に機能することを確認した。観察学習試験において、学習経験群と共に空間学習を行わせることにより、顕著な学習能力の亢進は観察されなかったが、環境の変化による学習成績低下は防ぐことができる可能性が示唆された。
地方公共団体環境研究機関等と国立環境研究所との共同研究(A)	平成22年度に作成した粒子状物質成分と死亡の統合データベースを用いて、各成分の死亡リスクへ対する影響を推定する。さらに発生源寄与率の結果と合わせて、発生源別の死亡リスクへ対する影響を推定する。各成分の単位変化量あたりの死亡リスクの変化について推定するために、ケースクロスオーバー解析を行う。	粒子状物質の成分と死亡との関係についての統計解析を行い、特定の成分(硫酸塩、有機炭素、元素炭素など)と死亡との間に正の関連があることを見出し、その関連の大きさを定量的に推定した。これらの知見について、学術集会で報告した。

1.5 今後の研究展望

競争的資金等に基づく研究については個々の研究目標を達成するために着実に研究を展開するとともに、先導プログラムとの連携を意識して、研究を進めたい。また、担当する研究者の自発的なアイデアを活かして環境健康研究分野の課題に取り組むとともに、環境政策への貢献を旨としたい。特に、東日本大震災に関わる環境汚染については他の研究分野とともに健康影響評価に資する曝露評価等の研究を展開していく。

1.6 自己評価

これまでの研究資産の蓄積に基づいて継続的に研究成果が発信できていると評価するが、学術に対する貢献を将来的に環境行政に展開する観点から個々の研究の意義を点検していく必要がある。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
1	13	0	21	5	0

研究プログラム

先導プログラム「小児・次世代環境保健プログラム」

代表者： 環境健康研究センター 新田 裕史（センター長）

[環境健康研究センター]

分子毒性機構研究室	野原恵子（室長）、小林弥生（主任研究員）、前川文彦（主任研究員）、鈴木武博（研究員）、内匠正太（特別研究員）
生体影響研究室	小池英子（主任研究員）、伊藤智彦（主任研究員）、TIN-TIN-WIN-SHWE（研究員）
総合影響評価研究室	田村憲治（室長）、中山祥嗣（主任研究員）、佐藤ゆき（研究員）
環境疫学研究室	上田佳代（研究員）、道川武紘（研究員）

[環境リスク研究センター]

環境リスク研究推進室	青木康展（副センター長、）
リスク管理戦略研究室	鈴木規之（室長）、今泉圭隆（主任研究員）

[環境計測研究センター]

有機計測研究室	田邊潔（上級主席研究員、室長）、橋本俊次（主任研究員）
環境計測化学研究室	佐野友春（主任研究員）

※所属・役職は11月1日時点のもの。また、*)印は過去に所属していた者を示す。

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

エコチル調査から得られると考えられる環境因子と健康との関連性に関する多くの知見に加えて、健康影響メカニズムを解明することにより疫学知見に生物学的妥当性を与え、また莫大な数に上る環境汚染物質や健康影響の中から疫学研究で検討すべき対象物質や影響指標を提案するなど、これを相補・補完する実験的研究をあわせて推進することも必須となっている。そのため、環境汚染物質をはじめとする環境因子が小児・次世代に及ぼす影響を、疫学的、実験的研究の双方向から総合的に検討、評価、解明することをめざして、以下の研究を行う。

- 1.1. 様々な要因を考慮した環境汚染物質の曝露評価モデルの開発及びヒト試料中化学物質の多成分一斉分析法の開発により、疫学研究に適用可能な総合的な曝露評価システムを確立し、より効率的で精度の高い曝露評価を可能とする。
- 1.2. 小児の成長・発達を考慮した疫学的健康影響評価手法及び生物統計手法の高度化を行うとともに、実際の疫学研究への適用により得られた知見を予防等の施策に反映する。
- 2.1. 環境化学物質の胎児期・幼児期曝露が主要な生体機能に及ぼす影響と、影響に伴うエピジェネティックな変化を明らかにし、更にエピジェネティック変化の生体影響への寄与と誘導機序を解明することによって、疫学研究に生物学的根拠を与える。
- 2.2. 小児・次世代を主対象に、環境汚染物質の免疫・アレルギー疾患への影響を疾患モデル動物及び細胞を用いて解明する。また、簡易スクリーニングから詳細評価に繋がる体系的な評価システムを構築することにより、エコチル調査を補完し、優先的に調査すべき対象物質やバイオマーカーを提案する。

1.2 今年度の実施計画概要

プロジェクト1:「環境汚染物質曝露による健康影響評価に係る疫学調査手法の高度化に関わる研究」
サブテーマ1「曝露評価手法の高度化・効率化に関する研究」

- ① 吸入曝露による健康影響を評価するための曝露評価の基礎となる大気環境汚染物質濃度を全国規模データベースとして整備するための濃度推計手法について検討し、環境基準設定大気汚染物質に関するメッシュ別年度別平均濃度データベースを構築する。
- ② ヒト試料分析による化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法のフィージビリティについて検討し、生体試料分析に基づく曝露評価方法について基礎的検討を行う。

サブテーマ2「疫学調査手法・解析手法の高度化に関する研究」

- ① 曝露経路として重要な食事経由の曝露を評価するために必要な乳幼児を対象とした食事調査の妥当性を検証するために、予備調査の実施計画を作成し、調査を開始する。
- ② 成長過程における疫学調査データを解析するために提案されている統計モデルの問題点を検討するとともに、エコチル調査から得られるデータに基づく仮説検証に必要な統計モデルの適用可能性について検討する。

プロジェクト2「環境汚染物質曝露による小児・次世代への健康影響の機構解明と評価システムの構築に関する研究」

サブテーマ1「環境化学物質によって次世代に継承される健康影響とエピジェネティック変化の解明」

- ① 無機ヒ素曝露の影響に関して、胎児期曝露の影響を中心に、脳・神経系、代謝異常、肝臓、免疫系への影響およびメカニズムの検討を行う。
- ② 無機ヒ素曝露の影響を検出するエピジェネティックマーカーの検討を行う。

サブテーマ2「環境汚染物質の免疫・アレルギーに及ぼす影響に関する作用機構の解明と評価システムの構築」

- ① 若齢マウスにプラスチックの可塑剤であるタル酸エステルを曝露し、炎症局所の肺に加え、脳（海馬－視床下部）の病理組織学的変化や、肺胞洗浄液中の細胞数や細胞構成の変化等の影響を評価する。
- ② 肺胞洗浄液中の細胞や二次リンパ組織における炎症性因子の発現や細胞のフェノタイプの解析、脳においては、海馬－視床下部の炎症性因子や記憶関連遺伝子等の発現の解析を行う。
- ③ マウスの脾細胞や骨髄由来抗原提示細胞に対し、*in vitro*でアレルギーの存在下および非存在下に環境汚染物質を曝露し、活性化される細胞種やサブセットについて検討する。

1.3 研究予算

(単位：百万円)

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	累計
①運営費交付金	22					
②総合科学技術会議が示した競争的資金	0					
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	0					
④その他の外部資金	0					
総額	22					

注1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

小児・次世代環境保健研究プログラム

プロジェクト1(疫学的研究)

健康影響評価に係る疫学調査手法の高度化に関わる研究

サブ1

曝露評価手法の高度化・効率化に関する研究

- 経路別曝露モデルの構築
- 多成分一斉分析法・マーカー抽出手法

環境要因・化学物質

吸入曝露

経口曝露

サブ2

疫学調査手法・解析手法の高度化に関する研究

- 小児の疫学研究に関連するデザイン、手法の構築
- 成長発達を考慮した統計モデルの開発・高度化

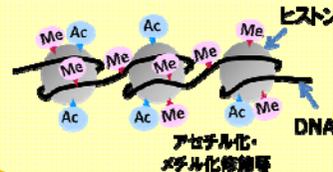
プロジェクト2(実験的研究)

小児・次世代への健康影響の機構解明と評価システムの構築に関する研究

サブ1

環境化学物質によって次世代に継承される健康影響とエピジェネティック変化の解明

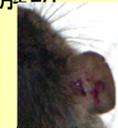
- 胎児期・幼児期曝露による生体影響とエピジェネティック変化の解明
- メカニズムの解明



サブ2

環境汚染物質の免疫・アレルギーに及ぼす影響に関する作用機構の解明と評価システムの構築

- in vivo, in vitro*による影響評価手法の提案と作用機構の解明



- 体系的評価システムの構築と検証

高度化された疫学手法の適用によるエコチル調査の補完

生物学的妥当性の検証
検討対象物質と影響指標の提案

エコチル調査(事業)

1.4 平成23年度研究成果の概要（小児・次世代環境保健プログラム）

研究プログラム・プロジェクト・サブテーマ	平成23年度の目標	平成23年度の成果（成果の活用状況を含む）
研究プログラム		<p>プロジェクト1（疫学的研究）では、環境汚染物質の健康影響に関する疫学調査で必要とされる曝露評価に関する研究を開始した。大気汚染物質曝露濃度データベースは環境省水・大気環境局がPM2.5環境基準妥当性検証のために計画している疫学調査に使用される予定である。また、エコチル調査において使用するための化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法の検討を開始するとともに、化学物質への曝露経路として重要な食物摂取量を推計するための調査手法、特に乳幼児を対象とした調査手法確立のための予備調査計画を立案した。エコチル調査の特徴である成長過程（時系列）での繰り返し調査における多要因曝露-複数アウトカム間関連性解析における統計モデルの検討を行った。これらの検討結果は、エコチル調査の今後の計画立案に反映しうるものである。</p> <p>プロジェクト2（実験的研究）では、エコチル調査実施の背景ともなっている環境汚染物質の健康影響のメカニズムとして注目されているDoHaD(Developmental origins of health and disease)仮説の検討のために無機ヒ素曝露によるエピジェネティック変化についての検討を行った。また、小児期の重要な疾患である喘息に対する環境汚染物質曝露の影響メカニズム解明のためにフタル酸ジエチルヘキシルの経気道曝露実験によって、免疫・アレルギー系の各種パラメータの測定を行った。</p>
<p>「環境汚染物質曝露による健康影響評価に係る疫学調査手法の高度化に関わる研究」</p> <p>サブテーマ1 曝露評価手法の高度化・効率化に関する研究</p>	<p>1-①大気環境汚染物質濃度を全国規模データベースとして整備するための濃度推計手法について検討し、環境基準設定大気汚染物質に関するメッシュ別年度別平均濃度データベースを構築する。</p> <p>1-②ヒト試料分析による化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法のフィージビリティについて検討し、生体試料分析に基づく曝露評価方法について基礎的検討を行う。</p>	<p>1-①全国の大気汚染物質常時監視局の1990年から2010年までの測定データを収集し、各測定局データの空間補間による地域メッシュ別推計の妥当性を検討し、データベースの構築に着手した。環境省が実施している大気汚染疫学調査地域において、大気汚染物質推計モデル構築に必要な気象データ等の収集を行った。</p> <p>1-②ヒト試料分析による化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法について、一斉分析が可能な物質群の組合せと必要な試料量の見積を行い、予備的な測定手順を試行した。</p>

<p>サブテーマ2 疫学調査手法・解析手法の高度化に関する研究</p>	<p>2-①大規模調査に適用可能な食物摂取頻度調査質問票の開発を目ざして、乳幼児を対象とした食事調査の実施計画を作成し、調査を開始する。 2-②成長発達過程における疫学調査データ解析の各種統計モデルのエコチル調査への適用可能性について検討する。</p>	<p>2-①全国数カ所の保育所などの協力を得て、数百人規模の乳幼児（未就学）を対象とした食事調査を実施する計画を立て、四季調査のうちの冬期調査のための準備を開始した。 2-②ライフコース疫学で提案されているいくつかの統計解析モデルについて、エコチル調査における中心仮説の検証にかかわる環境因子への曝露と健康指標との関連性の解析に適用可能かどうかについて検討し、新たな統計解析モデル構築のためのエコチル調査で収集されるデータ構造の類型化を行った。</p>
<p>プロジェクト2 「小児・次世代への健康影響の機構解明と評価システムの構築に関する研究」</p> <p>サブテーマ1 環境化学物質によって次世代に継承される健康影響とエピジェネティック変化の解明</p>	<p>1-①発達期無機ヒ素曝露が脳・神経系へ与える影響を集団型全自動行動・記憶学習測定システム IntelliCage を用いた行動解析から検討する。 1-②無機ヒ素曝露がインスリン抵抗性を惹起する機構の解明を目指して、肝臓、脂肪などの遺伝子発現や組織学的な異常、エピジェネティック変化の検討を試みる。 1-③胎児期無機ヒ素曝露が成長後のマウスの肝癌を増加させる機序の解明を目指して、肝臓での遺伝子発現変化の経時的变化を解析する。またヒ素による発癌増加を検出可能なDNAメチル化マーカーを検索する。 1-④in vitro 実験系において、無機ヒ素長期曝露の影響と機序を検討する。</p>	<p>1-①成長後に IntelliCage を用いて行動観察をおこなったところ、胎児期ヒ素曝露された個体でも、通常の空間学習能力には特段の異常は検出できなかったが、行動柔軟性に軽度の異常がある可能性が示された。 1-②胎児期ヒ素曝露によるインスリン抵抗性は主に脂肪蓄積に起因すると考えられる結果が得られており、1)脂肪からのどのような因子がインスリン抵抗性を惹起するのか、2)どのような機構を介して脂肪蓄積が起こるのか、に関して詳しく検討を行っているところである。 1-③ヒ素は発癌においてプロモーション作用を示す。最近、化学物質による発癌プロモーション作用にレトロトランスポゾン L1 の発現亢進の関与が報告されたことから、胎児期ヒ素曝露によって成長後に増加する肝癌への L1 の関与を検討した。その結果、胎児期ヒ素曝露が L1RNA の発現を増強することをみいだした。 また、ヒ素による発癌増加を検出可能な DNA メチル化マーカーとなりうる 2 領域を明らかにした。これらの領域についてバイサルファイトシークエンスによる詳細な DNA メチル化解析をおこなった結果、各領域でメチル化のパターンが異なることが明らかとなり、ヒ素による DNA メチル化の機序は領域ごとに異なる可能性が示唆された。 1-④Bリンパ球細胞株において、無機ヒ素の長期曝露が senescence(細胞老化)を誘導することをみいだした。また、DNA の変異増強に関与する酵素の発現上昇を見いだした。以上の結果から、DNA の突然変異が senescence を誘導し、細胞増殖を抑制することが示唆された。</p>

<p>サブテーマ2 環境汚染物質の 免疫・アレルギー に及ぼす影響に 関する作用機構 の解明と評価シ ステムの構築</p>	<p>2-①若齢期の環境汚染物質の 曝露がアレルギー性喘息に及 ぼす影響評価と神経免疫系を 含めたメカニズムについて検 討する。</p>	<p>2-①若齢マウスを使用し、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)の経気道曝露が、アレルギー性喘息に及ぼす影響について検討した。各種パラメータの詳細については現在検討中であるが、DEHP 曝露により肺胞洗浄液中の樹状細胞数が増加する傾向と、高濃度ではなく低濃度の DEHP により、脳海馬における記憶関連遺伝子の発現が増加することを見出している。脳海馬における炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーの発現の変化は認められなかった。また、<i>in vitro</i> の実験においては、現在、フタル酸エステル曝露による骨髄由来抗原提示細胞のサブセットの変化について検討中である。</p>
---	--	---

1.5 今後の研究展望

プロジェクト1「環境汚染物質曝露による健康影響評価に係る疫学調査手法の高度化に関わる研究」については、目標のひとつである経路別曝露モデル構築のうち大気経由の吸入曝露についてはデータベースの作成に取りかかっているが、食事経由の経口曝露については調査手法の検討を開始した段階であり、今後、各経路別曝露モデル間の連携をとりながら、ライフコース統計解析モデルの検討とともにエコチル調査のアウトプットに対応したモデル構築を目指す。

プロジェクト2「環境汚染物質曝露による小児・次世代への健康影響の機構解明と評価システムの構築に関する研究」については、疫学研究から提示される仮説に生物学的な裏付けを与える役割と実験的研究から得られた知見を疫学研究の実践の中に展開していくという役割という二つの観点を重視して、研究を進めたい。

1.6 自己評価

プロジェクト1については研究の立ち上がりに遅れがみられたが、環境健康研究分野におけるその他の研究や環境研究の基盤整備（エコチル調査）との研究資源の配分を効率化することによって、予定された研究の遂行ができると考える。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
0	1	0	11	2	0

研究課題名 「子供の健康と環境に関する全国調査」の総括的な管理・運営

代表者： 子どもの健康と環境に関する全国調査コアセンター
センター長、佐藤 洋

新田裕史（次長）、是澤裕二（次長）、柴田康行（上級主席研究員）、米元純三（フェロー）、
小野雅司（フェロー）、須田英子（特別研究員）

【総合影響評価研究室】

田村憲治（室長）、中山祥嗣（主任研究員）、佐藤ゆき（研究員）

【小児健康影響調査企画推進室】

中村邦彦（室長）、松井文子（室長補佐）、高澤賢司（業務管理係長）、澤田史哉（係員）

【小児健康影響調査解析・管理室】

田村憲治（室長）、上田佳代（研究員）、道川武紘（研究員）、猪爪京子（データ管理専門職）

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

エコチル調査は、環境省の作成する基本計画に基づく全国規模の新規出生コホート調査であり、コアセンターは、研究実施の中心機関として調査の総括的な管理・運営を行う。

第3期中期目標期間においては、データ及び生体試料等の集積・保管・管理体制を更に強化するとともに、ユニットセンターにおける業務の支援、調査対象者とのコミュニケーション、広報活動などを含め、コアセンターとしての体制、機能を強化し、環境要因が子どもの健康に与える影響の解明に貢献するよう、全国10万人の妊婦の参加を募り、生体試料の採取保存や質問票による追跡調査等を開始する等、事業の推進を図る。

1.2 今年度の実施計画概要

平成23年度においては、参加者の募集、データ及び生体試料等の集積・保管業務を行うとともに、ユニットセンターにおける業務の支援、調査対象者とのコミュニケーション、広報活動などを進める。

- ① 調査内容、調査手法等の整備
- ② データ及び生体試料等の集積・保管体制の整備
- ③ ユニットセンターにおける業務の支援
- ④ その他の調査管理業務

1.3 研究予算

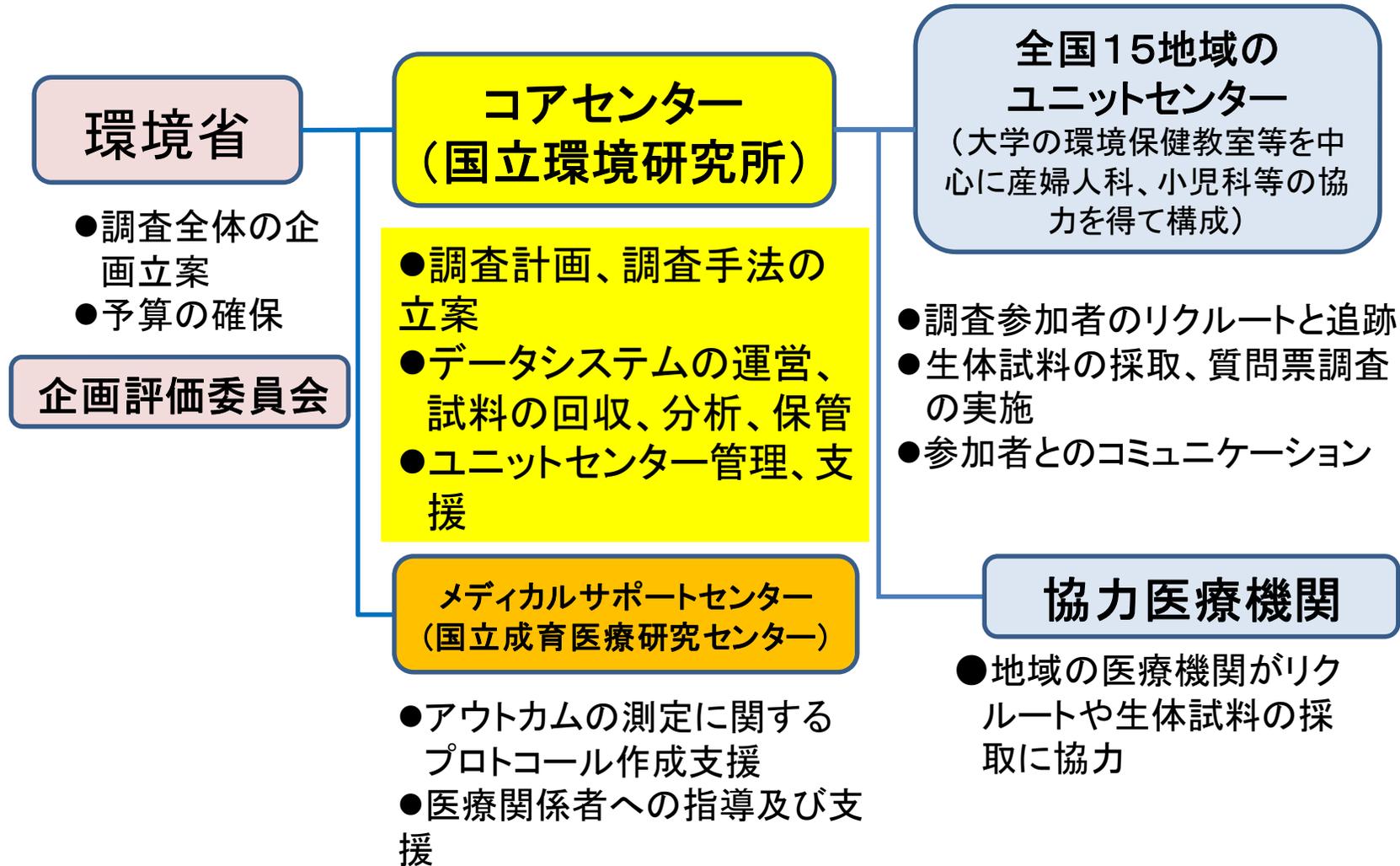
(単位：百万円)

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	累計
①運営費交付金	4,445					
②総合科学技術会議が示した競争的資金	0					

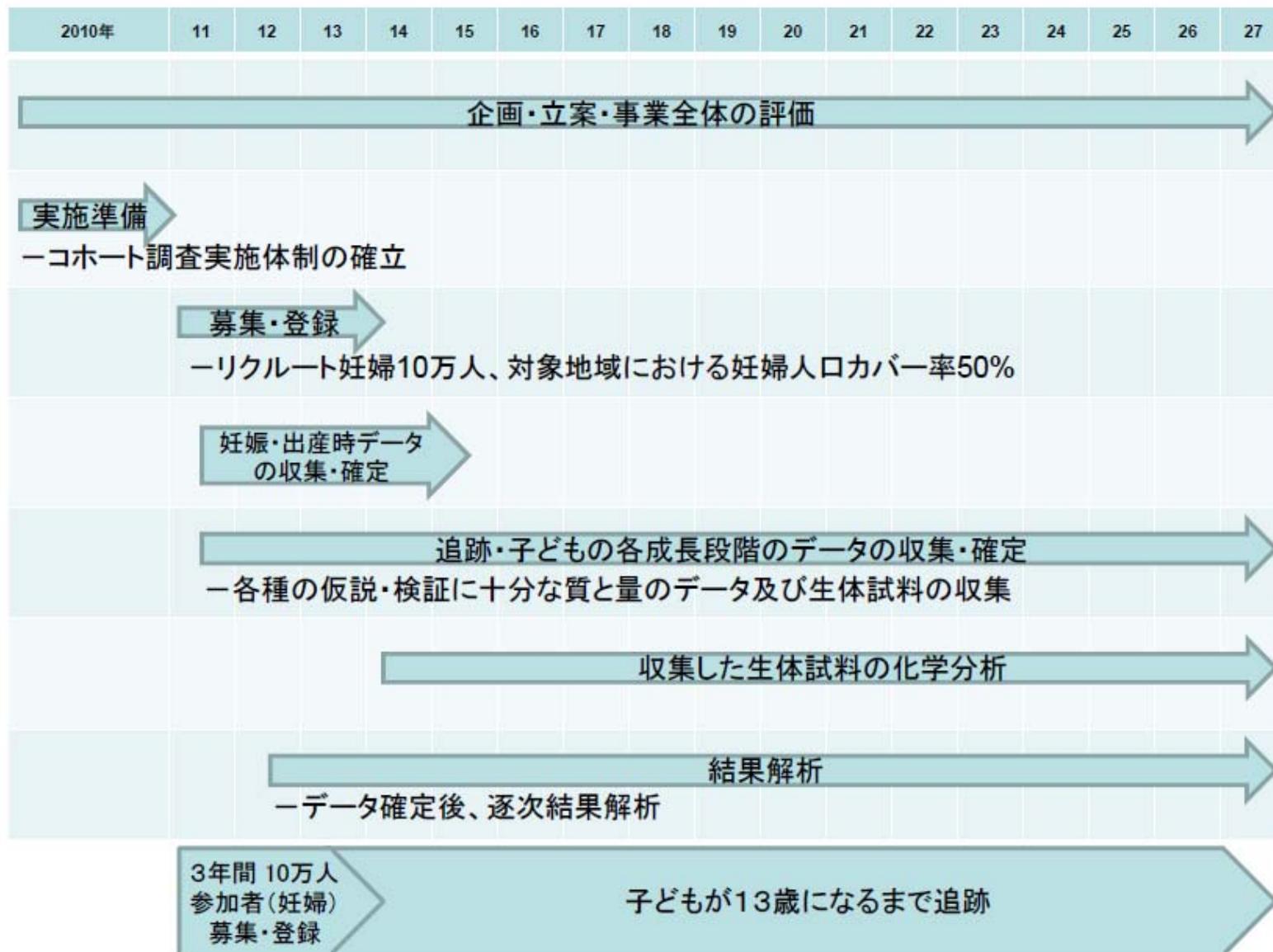
③②以外の競争性のある 資金(公募型受託費等)	0					
④その他の外部資金	0					
総額	4,445					

注1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

■ エコチル調査研究の実施体制 ■



エコチル調査のロードマップ



子どもの脆弱性を考慮したリスク管理体制構築による安全・安心な環境の実現

1.4 平成23年度成果の概要（環境研究の基盤整備：「子供の健康と環境に関する全国調査」の総括的な管理・運営）

構成するプロジェクト・活動等	平成23年度の目標	平成23年度の成果（成果の活用状況を含む）												
調査内容、調査手法等の整備	説明文書・同意文書、各種調査実施マニュアル等の改訂、質問票等の作成、出生後のフォローアップ計画の立案を行う。	<p>環境省が作成した基本計画に基づいて、コアセンターにおいて調査内容、調査手法等の原案を作成した。作成にあたっては、運営委員会の下に、学術専門委員会、広報コミュニケーション専門委員会及びパイロット調査専門委員会を設けて、各種課題の検討を行い、ユニットセンターへの意見照会結果を踏まえて行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 説明文書及び同意文書について、環境省の「疫学研究に関する審査検討会」及び各ユニットセンターの所属機関の倫理審査委員会からの指摘等を踏まえ、記載内容をより適切に、かつ、わかりやすくするための見直しを行った。 調査開始時に作成した以下のマニュアルについて、調査実施過程で生じた新たな事象等に対応するために記載内容の修正や追加を行った。 <table border="1" data-bbox="929 742 2063 1439"> <thead> <tr> <th data-bbox="929 742 1395 786">マニュアルの名称</th> <th data-bbox="1395 742 2063 786">内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="929 786 1395 916">進行管理マニュアル</td> <td data-bbox="1395 786 2063 916">フォローアップ（確認すべき項目と対応、情報収集の方法）、進行管理（妊娠前期、妊娠中期、出産入院時等）、謝礼の受渡し、同意撤回手続き</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 916 1395 1002">リクルートマニュアル</td> <td data-bbox="1395 916 2063 1002">リクルート作業の考え方、リクルートの実施手順（事前準備、母親、父親、子どもの氏名確認）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 1002 1395 1088">質問票調査実施マニュアル</td> <td data-bbox="1395 1002 2063 1088">妊娠前期（配布方法、回収方法、確認方法、データ化、謝礼の受渡し）、妊娠中期、1カ月健診時、父親</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 1088 1395 1262">アウトカム測定マニュアル（母親妊娠前期～1カ月検診時）</td> <td data-bbox="1395 1088 2063 1262">妊娠前期の診察記録（配布方法、記録方法と回収方法、データ化）、出産時の診察記録、妊娠前期から出産時までの母子の状態把握、1カ月健診時の診察記録、妊婦健診転記票</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 1262 1395 1439">生体試料取扱マニュアル</td> <td data-bbox="1395 1262 2063 1439">事前準備、妊娠前期（採血、採尿）、妊娠中期（採血、採尿）、出産時（臍帯血）、出産入院時（採血、毛髪、ろ紙血、父親の採血）、生後1カ月（母乳、子どもの毛髪）</td> </tr> </tbody> </table>	マニュアルの名称	内容	進行管理マニュアル	フォローアップ（確認すべき項目と対応、情報収集の方法）、進行管理（妊娠前期、妊娠中期、出産入院時等）、謝礼の受渡し、同意撤回手続き	リクルートマニュアル	リクルート作業の考え方、リクルートの実施手順（事前準備、母親、父親、子どもの氏名確認）	質問票調査実施マニュアル	妊娠前期（配布方法、回収方法、確認方法、データ化、謝礼の受渡し）、妊娠中期、1カ月健診時、父親	アウトカム測定マニュアル（母親妊娠前期～1カ月検診時）	妊娠前期の診察記録（配布方法、記録方法と回収方法、データ化）、出産時の診察記録、妊娠前期から出産時までの母子の状態把握、1カ月健診時の診察記録、妊婦健診転記票	生体試料取扱マニュアル	事前準備、妊娠前期（採血、採尿）、妊娠中期（採血、採尿）、出産時（臍帯血）、出産入院時（採血、毛髪、ろ紙血、父親の採血）、生後1カ月（母乳、子どもの毛髪）
マニュアルの名称	内容													
進行管理マニュアル	フォローアップ（確認すべき項目と対応、情報収集の方法）、進行管理（妊娠前期、妊娠中期、出産入院時等）、謝礼の受渡し、同意撤回手続き													
リクルートマニュアル	リクルート作業の考え方、リクルートの実施手順（事前準備、母親、父親、子どもの氏名確認）													
質問票調査実施マニュアル	妊娠前期（配布方法、回収方法、確認方法、データ化、謝礼の受渡し）、妊娠中期、1カ月健診時、父親													
アウトカム測定マニュアル（母親妊娠前期～1カ月検診時）	妊娠前期の診察記録（配布方法、記録方法と回収方法、データ化）、出産時の診察記録、妊娠前期から出産時までの母子の状態把握、1カ月健診時の診察記録、妊婦健診転記票													
生体試料取扱マニュアル	事前準備、妊娠前期（採血、採尿）、妊娠中期（採血、採尿）、出産時（臍帯血）、出産入院時（採血、毛髪、ろ紙血、父親の採血）、生後1カ月（母乳、子どもの毛髪）													

		<table border="1" data-bbox="929 153 2072 544"> <tr> <td data-bbox="929 153 1395 240">代行研修実施マニュアル</td> <td data-bbox="1395 153 2072 240">研修の種類、代行研修の実施（研修会の開催、個人研修、修了確認試験）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 240 1395 328">問合せ対応マニュアル</td> <td data-bbox="1395 240 2072 328">コールセンター業務、ユニットセンターでの問合せ対応、コアセンターでの問合せ対応</td> </tr> <tr> <td data-bbox="929 328 1395 544">リスク管理・危機管理マニュアル</td> <td data-bbox="1395 328 2072 544">リスク管理（責任者の役割、リスク管理の方法、リスクへの対応）、危機管理（責任者の役割、体制整備、危機管理の方法）、リスク管理のためのコミュニケーション（内部コミュニケーション、外部コミュニケーション）</td> </tr> </table> <ul data-bbox="860 595 2072 762" style="list-style-type: none"> 前年度に作成した妊娠前期用及び妊娠中期用質問票、父親質問票に加えて、出産時診察記録票、妊婦健診転記票、出生1か月質問票、6か月質問票を作成した。 6歳までの追跡調査の内容、スケジュール、調査手法等に関するフォローアップ計画の立案を行った。 	代行研修実施マニュアル	研修の種類、代行研修の実施（研修会の開催、個人研修、修了確認試験）	問合せ対応マニュアル	コールセンター業務、ユニットセンターでの問合せ対応、コアセンターでの問合せ対応	リスク管理・危機管理マニュアル	リスク管理（責任者の役割、リスク管理の方法、リスクへの対応）、危機管理（責任者の役割、体制整備、危機管理の方法）、リスク管理のためのコミュニケーション（内部コミュニケーション、外部コミュニケーション）
代行研修実施マニュアル	研修の種類、代行研修の実施（研修会の開催、個人研修、修了確認試験）							
問合せ対応マニュアル	コールセンター業務、ユニットセンターでの問合せ対応、コアセンターでの問合せ対応							
リスク管理・危機管理マニュアル	リスク管理（責任者の役割、リスク管理の方法、リスクへの対応）、危機管理（責任者の役割、体制整備、危機管理の方法）、リスク管理のためのコミュニケーション（内部コミュニケーション、外部コミュニケーション）							
データ及び生体試料等の集積・保管体制の整備	生体試料が適切に収集、分析、保管されるように管理を十分に行うとともに、化学物質分析法について段階的に開発を行う。データ管理システムの整備、運営を行う。	<ul data-bbox="860 778 2072 1393" style="list-style-type: none"> 民間の検査会社に委託して実施している生体試料の回収、生化学項目等の検査、化学分析や長期保管のための試料の分注操作、並びに化学物質分析用試料（分析前保管試料）の保管については、その管理体制を充実させた。 遺伝子解析用の試料及び長期保管試料については、国立環境研究所において受入体制を構築し、ディープフリーザー（-80℃）および液体窒素タンク（-150℃）での保管を開始した。また、将来的な保管場所の整備に関する検討を行った。 採取された生体試料について行ったアレルギー検査やコレステロール等の生化学項目の分析結果に関する参加者への通知を順次行った。 化学物質分析法の精度管理のため標準試料（血漿）を500検体作製し、分注後、均一試験を行い、確認後、ディープフリーザー（-80℃）に保管している。生体試料採取器材、保管容器等は分析候補物質等による汚染の有無を調査し、適切な器材等を選定した。 血液（母体血、臍帯血）、母乳試料については、POPs等の分析法を検討した。尿については、よう素、過塩素酸、ビスフェノールA等の分析法を検討した。検出下限値、分析値精度等の検討を行った。 						

		<ul style="list-style-type: none"> 参加者の ID 発行、同意書及び個人情報の登録、生体試料の検査結果の管理、同意書・質問票・診察記録票等の入力・管理、調査進行状況の管理、謝礼の管理等を行うためのデータ管理システムを構築し、その管理・運営を行った。 各ユニットセンターには、運用開始当初に設置した専用端末に加えて、リクルート数等に応じて一部増設を行った。 調査開始後に必要となったシステムの拡充を行うとともに、出生後 6 か月質問票の入力インターフェースの追加を行った。
<p>ユニットセンターにおける業務の支援</p>	<p>リクルート数が目標に達するように支援するとともに、調査手順が的確に実施されるように指導・助言する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ユニットセンターとの連絡調整や意見交換を円滑に進め、調査手法の統一・標準化を図るため、ユニットセンター連絡協議会及び実務担当者による月例 WEB 会議等を開催し、また電子掲示板を開設して、調査実施上必要な各種文書、Q&A、会議案内等を掲載するなど、ユニットセンターとのコミュニケーションを向上させた。 前年度は、リクルートを行うエコチル調査リサーチコーディネーターの認定を行うための研修を東京と大阪において実施したが、今年度は、リクルート担当者の経験の共有などを目的として、リサーチコーディネーター研修アドバンスドコースを東京と大阪で実施した。 ユニットセンター管理者を対象として、主にガバナンス、リスク管理に重点を置いた研修を実施した。 リスク管理及び危機管理に対応するために、コアセンター及び各ユニットセンターにリスク管理責任者を置き、リスク管理・危機管理のための情報を集約し、対応する体制を構築した。 リクルート開始以降に発生した生体試料回収時や結果返却時のトラブル等については、ユニットセンター及び生体試料の回収・検査の委託機関等と連携し、迅速な対応に努めるとともに、調査関係者に対する作業手順の確認・徹底の指示や周知等を行った。 平成 23 年 10 月 26 日時点のデータ管理システムへの登録状況に基づくエコチル調査への参加同意者数は母親（妊婦）17,252 名、父親は 7,368 名となった。

		<p style="text-align: center;">全国リクルート数(母親) (総数)</p> <p style="text-align: right;">(9月、10月分については集計中)</p>
<p>その他の調査管理・運営業務</p>	<p>参加者全体に向けた広報活動を行う。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 調査参加者への情報提供と継続意識の醸成を目的として、ニューズレター「エコチル調査だより創刊号」を発行し、参加者に配付した。また、年2回の発行にあわせて、次号の企画を開始した。 各ユニットセンターが企画する調査対象地域での講演会等のイベントに参加して、広報活動を行った。 データ利用と成果発表の基本ルールを策定した。

1.5 今後の研究展望

今年度、エコチル調査は参加者の募集と妊娠期及び出産から出生後数か月の範囲の調査段階にある。母親のリクルート数の目標である3年間で10万人に向かって、全国のユニットセンターと協働で調査を着実に進めて行かなければならない。そのために、出生6か月以降の参加者のフォローアップ計画案を作成し、パイロット調査においてフィージビリティ等を確認した上で、その計画を決定する必要がある。

また、3年後以降に予定されている生体試料中の各種化学物質の分析に向けて、分析方法・精度管理方法の検討を行うなど、化学物質の分析計画を立案に着手しなければならない。

第1回外部研究評価委員会で指摘された福島第一原子力発電所事故による放射線被曝に関わる健康影響評価については、環境省に設置されているエコチル調査企画評価委員会においても同様の指摘をうけた。対応方針について、環境省担当部局やエコチル調査運営委員会において検討を行うとともに、コアセンターにおいて実施上の問題点について以下のように整理を行った。

- ・ 現時点での放射線被曝量は多くの場合、従来の知見から疫学研究によって健康影響を検出できると想定されるレベルを下回っていると考えられ、さらに福島第一原子力発電所周辺地域のリクルート活動は中断された状態であり、相対的に高レベルの被曝をうけたと想定される対象者数は少ないため、エコチル調査設計の基本である仮説検証を目的とした調査デザインを放射線被曝の場合に適用することは困難であると考えられること。
- ・ 被曝量の定量評価のためには、環境モニタリング並びに食事由来の放射性物質摂取に関するデータの整備、妊婦・小児における放射性物質の生体内挙動についての知見の充実などを踏まえて、長期保存試料中の放射性物質濃度から過去の被曝量を推計するための方法が確立される必要があること。
- ・ エコチル調査では放射線被曝によって起こりうると考えられている種々のアウトカムのひとつが研究計画の中に含まれており、これらのデータを長期間にわたり、確実に収集することが放射線被曝による健康影響評価のための基礎資料となり得ること。このデータベースには疾病には至らない健康上の変化も含まれる。従来の疫学知見では明確な影響が得られていない範囲の放射線被曝であっても、健康影響がないことが解明されたものでない。今後、長期にわたるエコチル調査によってなんらかの健康上の変化が見いだされた場合には、上述した放射線被曝量の推計における不確実性の大きさを考慮して、適切な疫学解析手法を組み合わせることによって、放射線被曝による健康影響を探索することは可能であると考えられること。

1.6 自己評価

平成22年1月の調査開始から調査参加同意者数は確実に伸びてきていると評価しているが、3年間で10万人の目標ペースからは若干下回っている。その要因を調査・分析した上で改善策を講じて、疫学研究倫理指針で求められている手続きを適切に行いながら、参加同意者数を増加させる必要がある。

予算・人員の効率的な配分に十分に配慮しつつ、多数のユニットセンターをまとめて、統一された調査手順の遵守など、総括的な管理・運営を実施することができた。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
3	1	0	2	2	0

研究分野業績リスト

研究分野名 環境健康研究分野

1. 誌上発表（査読あり）

（当該分野の研究活動）

- 1) Fujimaki H, Tin-Tin-Win-Shwe, Yoshida Y, Kunugita N, Arashidani K. (2011) Dysregulation of immune responses in an allergic mouse model following low-level toluene exposure. *Toxicology*. 286, 28–35.
- 2) Ito T, Inoue KI, Nishimura N, Takano H. (2011) Phthalate esters modulate the differentiation and maturation of mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells. *J Appl Toxicol*. (*In press*).
- 3) Jia X., Song X., Shima M., Tamura K., Deng, F. Guo X. (2011) Effects of fine particulate on heart rate variability in Beijing: a panel study of healthy elderly subjects, *Int Arch Occup Environ Health*(*In press*)
- 4) Jia X., Song X., Shima M., Tamura K., Deng, F. Guo X. (2011) Acute effect of ambient ozone on heart rate variability in healthy elderly subjects *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 21, 541–547.
- 5) Nakahama T., Kimura A., Nguyen N.T., Chinen I., Hanieh H., Nohara K., Fujii-Kuriyama.Y., Kishimoto T. (2011) Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (34), 14222–14227
- 6) Tin-Tin-Win-Shwe, Naoki Kunugita, Yasuhiro Yoshida, Hidekazu Fujimaki. (2011) Role of hippocampal TLR4 in neurotoxicity in mice following toluene exposure. *Neurotoxicology and Teratology*. 33, 598–602.
- 7) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N, Nakajima D, Yoshida Y, Fujimaki H. Developmental stage-specific changes in immunological biomarkers in male C3H/HeN mice after early life toluene exposure. *Toxicol. Lett.* (*In press*).
- 8) Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S, Fujitani Y, Hirano S, Fujimaki H. (2011) Nanoparticle-rich diesel exhaust affects hippocampal-dependent spatial learning and NMDA receptor subunit expression in female mice, *Nanotoxicology* (*In press*).
- 9) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H. (2011) Acute administration of toluene affects memory retention in novel object recognition test and memory function-related gene expression in mice, *J. Appl. Toxicol.* (*In press*).
- 10) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N, Yoshida Y, Nakajima D, Tsukahara S, Fujimaki H. (2011) Differential mRNA expression of neuroimmune markers in the hippocampus of infant mice

- following toluene exposure during brain developmental period, *J. Appl. Toxicol.* (*In press*).
- 11) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H. (2011) Nanoparticles and Neurotoxicity, *Int. J Mol Sci.* 6267–6280.
 - 12) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujitani Y., Hirano S., Fujimaki H.. (2011) Exposure to Nanoparticle-rich Diesel Exhaust Affects Hippocampal Functions in Mice. *Japanese Journal of Hygiene.* 66, 628–633.
 - 13) Ueda K., Nagasawa S., Nitta H., Miura K., Ueshima H. (2011) Exposure to Particulate Matter and Long-term Risk of Cardiovascular Mortality in Japan: NIPPON DATA80. *J Atheroscler Thromb.* (*In press*)

(研究プログラム)

- 1) Nakahama T., Kimura A., Nguyen N.T., Chinen I., Hanieh H., Nohara K., Fujii-Kuriyama.Y., Kishimoto T. (2011) Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (34), 14222–14227

(環境研究の基盤)

- 1) Kawahara J., Tanaka S., Tanaka G., Aoki Y., Yonemoto J. (2011) Estimation of daily inhalation rate in preschool children using a tri-axial accelerometer: a pilot study. *Science of the Total Environment*, 409 (16), 3073–3077

2. 誌上発表 (査読なし)

(当該分野の研究活動)

- 1) 前川文彦、鳥谷真佐子、前島裕子、矢田俊彦 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)による摂食調節機構、内分泌・糖尿病・代謝内科 33, 2011. (印刷中)

(環境研究の基盤)

- 1) 佐藤 洋 (2011) 実地医科のための Key Word 解説 エコチル調査, *medical forum CHUGAI*, 15(3),
- 2) 佐藤 洋 (2011) 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の意義と今後の展望, *公衆衛生*, 75(7)
- 3) 新田裕史 (2011) エコチル調査の特徴と米国の動向. 季刊 *ビオフィリア*, 7 (3), 71–73.

3. 書籍

0 件

4. 口頭発表

国外 : 8 件

国内：16件

[招待講演]

- 1) 新田裕史, エコチル調査の計画と今後の展開, 第47回日本周産期・新生児医学会 2011.

5. 特許等

0件

注)同一論文が、複数の項目に重複して掲載されている場合がある。