

6. 環境健康研究分野

(1) 当該分野の研究活動 (研究プログラム及び環境研究の基盤整備を除く)

[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)、柳澤利枝 (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	中山祥嗣 (室長)、佐藤ゆき (研究員)、鈴木弥生 (特別研究員)
環境疫学研究室	上田佳代 (研究員)、道川武紘 (研究員)、竹内文乃 (研究員) Ng Chris Fook Sheng (特別研究員)

※所属・役職は10月31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。そのため、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。具体的には、疫学研究手法を用いた大気汚染物質の影響評価と環境汚染物質・環境因子による健康影響に関わる曝露評価研究、震災対応研究として、被災地での健康リスク評価のための環境モニタリングとバイオアッセイ、及び毒性学研究手法を用いた環境化学物質等の生体影響とその評価手法の確立、特にゲノミクス、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。

1.2 平成24年度の実施計画概要

【大気汚染物質等の健康影響に関する疫学的研究】

- 越境大気汚染に含まれる粒子が循環器疾患発症に及ぼす影響をみるための、疫学研究デザインについて検討するとともに、過去のデータを用いた予備的解析を行う。
- 気候変動による健康影響評価とその適応策を構築するために、関東地域の気温分布、大気汚染物質の濃度分布と健康影響の結果を用いて、関東域における健康被害予測図を作成する。
- 環境省が実施する微小粒子状物質等大気汚染物質に係る疫学調査のための、疫学デザイン、統計手法について検討する。

【震災対応研究】

- 東日本大震災の津波被災地(石巻市)で始まった震災廃棄物二次処理による健康リスク評価のための時系列大気モニタリングやバイオアッセイによる影響評価および化学分析による発生源解析を行う。
- 福島第一原発から放出された放射性物質による人被ばく総量推計を行う。

【各種環境汚染物質の健康影響評価とその機構解明に関する実験研究】

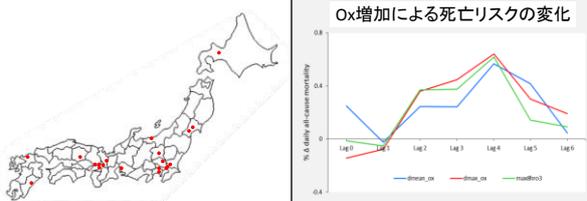
- フタル酸ジイソノニル (DINP) のアレルギー性喘息に及ぼす影響について経気道曝露によって検討する。加えて、これまでの検討で増悪影響を認めた化学物質を対象に、乳児期曝露による影響評価や *in vitro* でメカニズム解析を進める。
- 黄砂およびその含有成分による健康影響を気道上皮細胞や免疫担当細胞を用いて評価する。
- ディーゼル排ガス由来二次生成有機エアロゾル(SOA) が神経免疫系に及ぼす影響について検討する。
- 微小粒子・エアロゾルに含有される多環芳香族炭化水素 (PAHs) およびその誘導体が、気道上皮細胞に及ぼす影響のメカニズムについて検討する。
- これまでに検討した化学物質の脾細胞に対する作用メカニズムについて検討する。また、化学物質が骨髄由来樹状細胞(BMDC)に及ぼす影響においても、サブセット解析等を行う。
- ポリアミドアミン(PAMAM)の樹状(dendリマー)ナノ粒子の生体影響について検討する。

- ・ 中間周波電磁界の曝露が、脳神経系に及ぼす影響について検討する。
- ・ 酸化ストレスによって誘導される DNA 低メチル化の機序として、能動的脱メチル化経路の関与や、ヒストン修飾変化の関与を検討する。
- ・ 神経突起を指標にして、発達神経毒性評価の作業効率向上が見込める培養細胞を用いた新規試験法の開発を行う。
- ・ 環境汚染物質曝露によって発現が変化することが知られているレトロトランスポゾン L1 の脳における性差において検討する。
- ・ 各種ヒ素化合物と腸内容物との反応性と反応生成物を比較し、腸内細菌のターゲットヒ素化合物を検索する。
- ・ ヒト尿路上皮細胞株において、がん抑制遺伝子 p16INK4a がヒ素により減少するメカニズムをエピジェネティクス作用に着目して検討する。
- ・ 酸化ストレスが能動的脱メチル化機構の活性化及び DNA のメチル化に関与するか検討する。
- ・ 前年度に発見した肝臓における DNA メチル基転移酵素 Dnmt3b 遺伝子の概日リズムに関して、肝臓内で概日リズムを形成する時計遺伝子との関連を検討する。

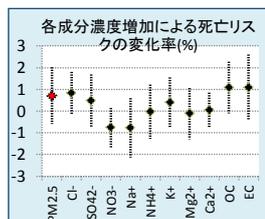
大気汚染物質の健康影響に関する疫学研究

PM_{2.5}等疫学調査

- ・ 20都市拡張研究(PM等大気汚染物質が死亡に及ぼす影響)

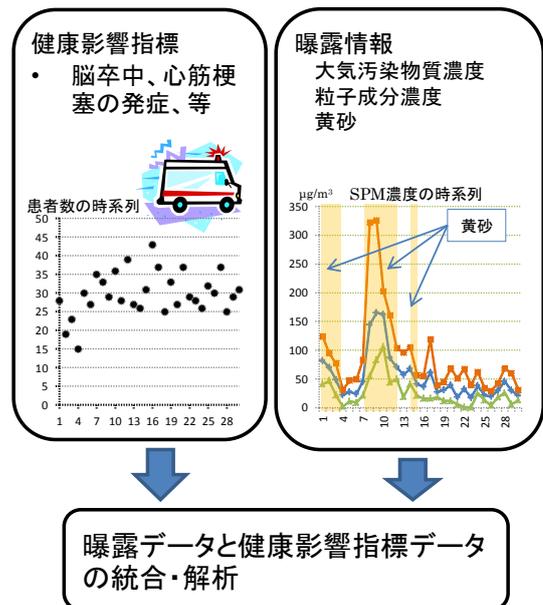


- ・ 小児の肺機能発達に与える中長期的影響評価のための疫学調査実施
- ・ 循環器疾患への短期・長期影響評価のための研究計画作成
- ・ 粒子の成分の健康影響評価とその解析

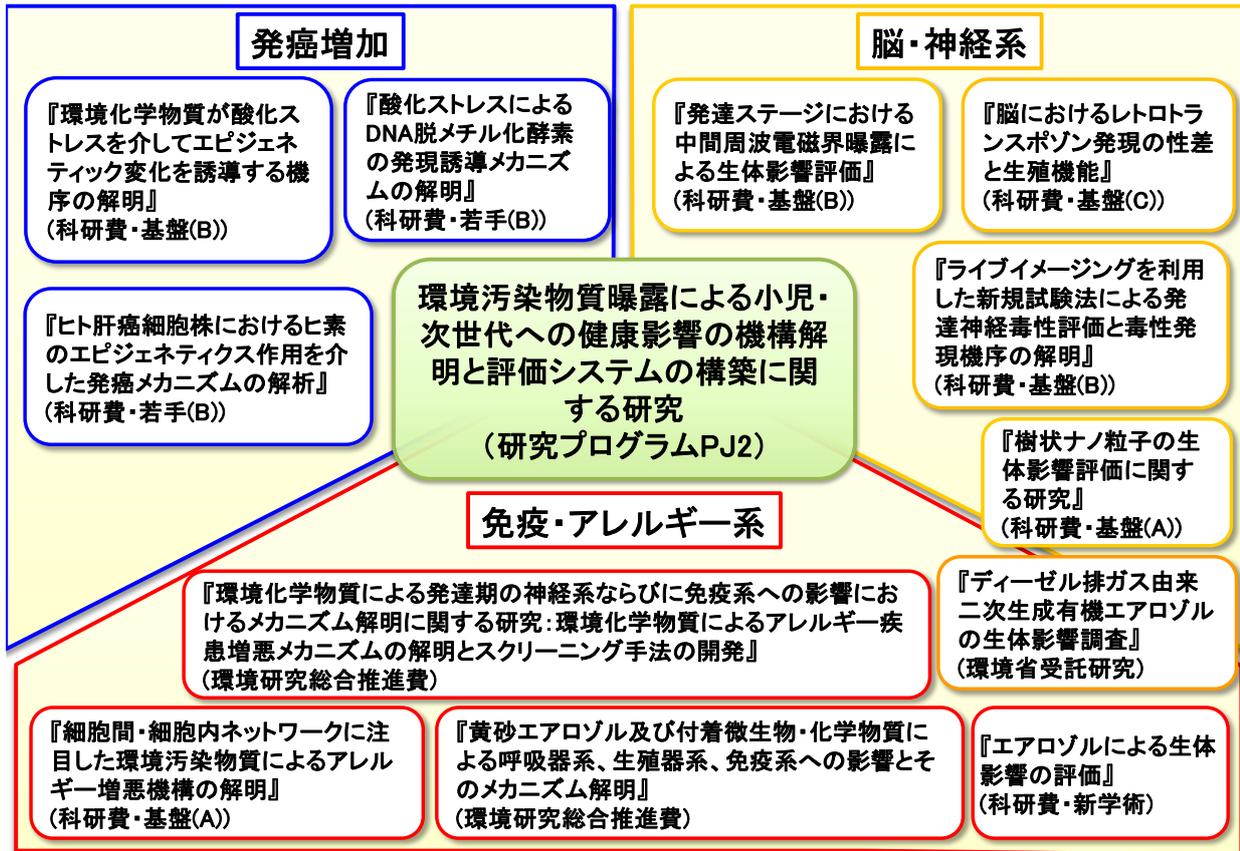


越境大気汚染の健康影響に関する疫学研究

- ・ 解析用データセット整備

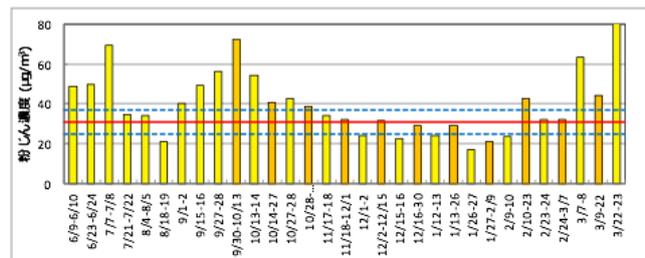
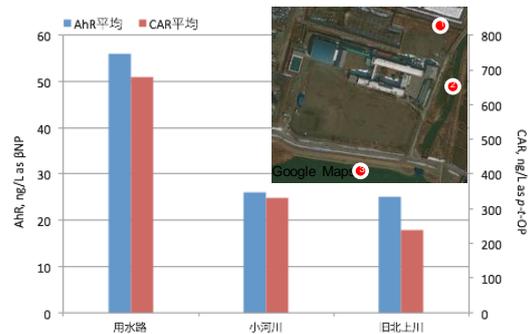


実験的研究に係る各研究課題の関連性



震災対応調査研究

- 被災地における長期的環境モニタリングを実施。
- 復興過程における健康ハザード調査を継続している。



石巻市 石巻商業高校のTSP濃度

実線は同地点の過去平均、破線は95%信頼区間
(宮城県保健環境センター提供)
色の濃いカラムは2週間捕集

TSP (総浮遊粒子) : 大気サンプラーフィルター上に捕集された総浮遊粉じん量

1.3 研究予算

(実績額、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	20	19				39
②総合科学技術会議が示した競争的資金	48	46				94
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	10	16				26
④その他の外部資金	0	2				2
総額	78	83				161

括弧内は、再委託費を含めた金額。

1.4 平成24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24年度の目標	平成24年度の成果（成果の活用状況を含む）
科学研究費助成事業（基盤研究（B））「越境大気汚染に含まれる粒子成分が循環器疾患発症に及ぼす影響」	過去のデータを用いた予備的解析を行う。また、分担研究者とともに循環器疾患発症データベースの整備を進めるとともに、研究デザインや統計解析方法について検討する。	<ul style="list-style-type: none"> ・長崎における救急搬送データ、およびライダー観測データを用い、黄砂曝露と救急搬送リスクが上昇することを見出した。また黄砂の輸送経路により、その影響の大きさが異なることを見出し、越境大気汚染による健康影響の可能性を示唆し、これらの結果を学術誌に公表した。 ・脳卒中疾患登録データを用い、黄砂曝露により特定の脳卒中（血栓性脳梗塞）の発症リスクが上昇することを見出した。
文部科学省気候変動適応研究推進プログラム「大気環境物質のためのシームレス同化システム構築とその応用」（分担研究）	関東における、気候変動による健康影響評価とその適応策について検討する。	<ul style="list-style-type: none"> ・気温や大気汚染物質と死亡との関連について、統計モデルを用いて定量的に評価し、関東地域の気温分布、大気汚染物質の濃度分布と健康影響の結果を用いて、関東域における健康被害予測図を作成した。
微小粒子状物質等大気汚染物質に係る疫学調査「微小粒子状物質等大気汚染物質による肺機能発達への影響調査」	<ul style="list-style-type: none"> ・環境省が実施する微小粒子状物質等大気汚染物質に係る疫学調査のための、疫学デザイン、統計手法について検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・疫学研究の計画段階において、シミュレーションに基づく例数設計および検出力計算を実施した。また、小児の追跡調査について、多段階モデル等の個人の成長を考慮した統計解析モデルについて検討した。

<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(三井環境基金)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 津波被災地(石巻市)で始まった震災廃棄物二次処理による健康リスク評価のための時系列大気モニタリング(2週間ごと) 2. 時系列サンプルのバイオアッセイによる影響評価および化学分析による発生源解析 3. 石巻市内の津波堆積物由来の粉じんが、気道上皮細胞の炎症に関わる因子の発現に及ぼす影響とその要因について検討する。 	<p>平成24年10月31日現在で、石巻市内5地点から大気160サンプル、石巻および気仙沼がれき置き場からの浸出水48サンプルを採取し、採取した試料の分析およびバイオアッセイを実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 大気試料、土壌および前年度採取した津波堆積物について発生源解析のための元素分析を実施中 ・ 一部の大気試料および津波堆積物(40umふるい下)について、培養細胞を用いた上気道炎症反応試験を行い、堆積物について強い反応を確認。同時にエンドトキシン量を測定し、堆積物中の高濃度エンドトキシンを認めた ・ これまでに、石巻市内の津波堆積物が気道上皮細胞に及ぼす影響について検討した結果、一般の土壌に比べて、炎症性サイトカインを誘導する活性が強く、その活性の主要成分は水溶性画分に含有されること、その一要因として、エンドトキシンの寄与を見出した。また、石巻市内および対照としてつくば市や名古屋市で捕集した大気粒子のエンドトキシンと炎症性サイトカイン産生誘導活性についても検討しているが、これについては、同等または対照サンプルの方がむしろ強い傾向を認めている。詳細については、現在検討中である。 ・ AhR、CARなどの核内受容体結合アッセイにて、大気試料、浸出水試料に影響を認めた。上記影響の原因物質については現在探索中
<p>環境中の多媒体(大気・水・土壌・生物・生態系等)での放射性物質等の実態把握・動態解明、モデリング、被ばく総量の評価・予測、低減手法等に関する調査研究(環境省委託費)</p>	<p>福島第一原発から放出された放射性物質による人被ばく総量推計(人曝露班)</p>	<p>人の曝露(被ばく)推計に必要な、居住環境モニタリングおよび曝露モデル推計のうち、モデル推計を担当。文部科学省航空機モニタリングデータや食物、飲料水、大気、土壌などの各種測定データを収集、総合し、福島県周辺のみならず、その他の都県も含めた広範囲な放射線曝露(被ばく)モデルを構築した。各種パラメータ(建築素材、行動パターン、摂食パターンなど)や各種媒体放射線量は国内の既存データを利用し、屋外から屋内への粉じん移行率に関しては、同人曝露班内他チームの実際の室内粉じんモニタリングデータ(国内唯一のデータ)を用いた。線量率換算、遮蔽率等については、ICRPデータを使用した。モデル計算については、モデルの精密化作業中である。</p>

<p>(環境研究総合推進費、H22-25) 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</p>	<p>フタル酸ジイソノニル (DINP) 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する。加えて、これまでの検討で増悪影響を認めた化学物質を対象に、乳児期曝露による仔のアレルギー性喘息への影響評価も開始する。また、<i>in vitro</i> でメカニズム解析を進める。</p>	<p>卵白アルブミン(OVA)を経気道曝露することにより作製したアレルギー性喘息モデルマウスを用いて、DINPの影響について検討した結果、昨年度のフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) と同様に、総じて影響は軽微であったが、一部、所属リンパ節における抗原提示細胞の活性化も認められた。本年度は、さらに、ベンゾ[a]ピレン (BaP) の乳児期曝露による仔のアレルギー性喘息への影響評価も開始した。また、これまでに <i>in vitro</i> で骨髄由来樹状細胞に対する影響が認められた DEHP および DINP、BaP の影響のメカニズムにおいて、シグナル伝達系等について現在検討中である。</p>
<p>(環境研究総合推進費、H23-25) 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・免疫系への影響とそのメカニズム解明</p>	<p>気道上皮細胞や免疫担当細胞を用いて、黄砂およびその含有成分による健康影響を評価する。また、黄砂の組成による活性の相違を検討する。</p>	<p>昨年度から実施している気道上皮細胞を用いた実験的研究から、黄砂イベントにより健康影響に大きな相違があること、付着微生物や化学物質が影響の相違に寄与する可能性があることを明らかにした。本年度は、さらに、黄砂が免疫担当細胞に及ぼす影響として、マウスの脾細胞を用いた検討を進めている。</p>
<p>(環境省受託研究、H23-25) ディーゼル排ガス由来二次生成有機エアロゾルの生体影響調査</p>	<p>ディーゼル排ガス由来二次生成有機エアロゾル (SOA) が神経免疫系に及ぼす影響について検討する。</p>	<p>これまでに、SOA の単回点鼻投与では、マウスの脳に影響は認められなかったが、肺における炎症性サイトカインやそれに関わる転写因子、神経免疫反応に関わる神経栄養因子などの遺伝子発現を誘導することを見出している。本年度は、さらに、小児モデルマウスを用いて、SOA を週1回、計4回点鼻投与し、炎症性マーカーの発現等を調べる予定である。</p>
<p>(科研費・新学術、H20-24) エアロゾルによる生体影響の評価</p>	<p>微小粒子・エアロゾルに含有される多環芳香族炭化水素 (PAHs) およびその誘導体が、気道上皮細胞に及ぼす影響のメカニズムについて検</p>	<p>これまでに、PAHs およびその誘導体による免疫担当細胞と気道上皮細胞に対する毒性および活性化に関わる影響は、官能基の有無やその種類、ベンゼン環の数等の要因によって異なることを見出している。本年度は、影響が観察されている化学物質の作用メカニズムについて検討した結果、気道上皮細胞の IL-6 産生は、EGFR tyrosine kinase から p38 MAPK の活性化を介したシグナル伝達が主要な経</p>

	討する。	路であり、ある種の化学物質はそれらを促進すること、その一部に酸化ストレスが寄与している可能性があることを見出した。ひき続き、影響メカニズムの解明に向けて、シグナル伝達系やホルモンレセプター等との関連性について詳細な検討を進める予定である。
(科研費・基盤 A、H22-25) 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	これまでに検討した化学物質の脾細胞に対する作用メカニズムについて検討する。また、化学物質が骨髄由来樹状細胞(BMDC)に及ぼす影響においても、サブセット解析等を行う。	フタル酸エステルやベンゾ[a]ピレンが、脾細胞に及ぼす影響の作用メカニズムについて検討した結果、CD86 の発現強度の増加に、甲状腺ホルモン受容体等のホルモン受容体を介した反応の可能性が示された。また、当該化学物質に曝露した BMDC のサブセットについて検討した結果、強い抗原提示能を有し大多数を占める conventional DC (cDC) に対し、少数ではあるが感染時の生体反応における寄与が指摘されている plasmacytoid DC (pDC) も、わずかではあるが、増加する可能性が示された。いずれも、詳細については、現在検討中である。
(科研費・基盤 A、H24-26) 樹状ナノ粒子の生体影響評価に関する研究	ポリアミドアミン (PAMAM) の樹状(dendroliマー) ナノ粒子の生体影響について検討する。	医療用のドラッグデリバリー剤や電子デバイスの基盤などに多用されている PAMAM デンドリマーナノ粒子を対象とし、単回点鼻投与による、脳、肝、腎、生殖器等の主要臓器への分布について現在検討中である。
(科研費・基盤 B、H22-25) 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	中間周波電磁界の曝露が、脳神経系に及ぼす影響について検討する。	成獣マウスを用いた検討では、電磁界曝露による記憶関連遺伝子発現への影響は認められなかった。これより、妊娠マウスに電磁界曝露を実施し、仔マウスに対する中枢神経系への影響評価を検討する予定である。
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	酸化ストレスによって誘導される DNA 低メチル化の機序として、能動的脱メチル化経路の関与や、ヒストン修飾変化の関与を検討する。	マウスに酸化ストレスを誘導すると考えられている低メチル食を投与し、肝臓の能動的脱メチル化酵素遺伝子群の発現を検討した。その結果、低メチル食投与によって Tet2 および Tet3 遺伝子の発現が有意に増加することをみいだした。昨年度の結果とあわせて、低メチル食投与によって増加した酸化ストレスによって、Tet-thymine DNA glycosylase 経路が活性化し、能動的脱メチル化によって低メチル化が起こることが示唆された。さらにヒストン修飾変化との関連を検討している。

(H23-25) 文科省 科学研究費 基 盤研究 B (代表)		
ライブイメージ ングを利用した 新規試験法によ る発達神経毒性 評価と毒性発現 機序の解明 (H23-25) 文科省 科学研究費 基 盤研究 B (分担)	神経突起を指標にして、発達神経毒 性評価の作業効率向上が見込める 培養細胞を用いた新規試験法の開 発を行う。	神経突起形成に影響を及ぼす亜ヒ酸ナトリウムの毒性メカニズムを明らかにするための実験を 行っている。亜ヒ酸ナトリウムを曝露した神経細胞を採取し、神経突起形成に関わる細胞骨格（チュ ブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント、アクチン、等）の発現量を調べ、亜ヒ酸ナトリウム曝 露により発現量が変化することを明らかにした。
脳におけるレト ロトランスポゾ ン発現の性差と 生殖機 (H24-26) 科学研究費 基 盤研究 C (代表)	環境汚染物質曝露によって発現が 変化することが知られているレト ロトランスポゾン L1 の脳における 性差について検討する。	7週令のマウスの視索前野において、L1 mRNA の発現に雌雄差があることを定量 PCR 法により明らか にした。また、L1 がゲノムに再挿入されると蛍光蛋白 GFP が発現するように遺伝子工学的に操作さ れたマウスを導入し、脳における L1 のゲノム再挿入に関して検討を進めている。
ヒ素化合物の吸 収および排泄に 関する腸内細菌 の役割 (H23~24 年度) 文科省科 研費・若手(B)	引き続き生体試料中ヒ素化合物の 高感度一斉分析法の開発を行う。 各種ヒ素化合物と腸内容物との反 応性と反応生成物を比較し、腸内 細菌のターゲットヒ素化合物を検 索する。	各種ヒ素化合物と腸内容物との反応に関しては現在遂行中である。また、本研究のサブテーマのひ とつである「生体試料中ヒ素化合物の高感度一斉分析法の開発」の結果は小児・次世代環境保健研究 プログラム PJ1 のサブ 1、多成分一斉分析法の開発に活用出来るものと考えられる。
ヒト肝癌細胞株 におけるヒ素の エピジェネティ	ヒト尿路上皮細胞株において、がん抑制遺伝子 p16 ^{INK4a} がヒ素により減少するメカニズムをエピジェ	ヒトの尿路上皮細胞において、細胞周期測定から、ヒ素により p16INK4a が減少しているときに DNA 合成期である S 期が増加していることを明らかにした。また、p16INK4a プロモーター領域において転 写抑制型のヒストン修飾のレベルがヒ素により増加することを明らかにした。その他のエピジェネテ

<p>クス作用を介した発癌メカニズムの解析 (H23-24) 文科省科研費 若手研究(B)</p>	<p>ネティクス作用に着目して検討する。</p>	<p>ニック因子については、現在解析中である。</p>
<p>酸化ストレスによる DNA 脱メチル化酵素の発現誘導メカニズムの解明 (H24~25 年度) 文科省科研費・若手(B)</p>	<p>酸化ストレスが能動的脱メチル化機構の活性化及び DNA のメチル化に関与するか検討する。</p>	<p>各種酸化ストレス剤により能動的脱メチル化に関与する遺伝子の発現が変動するか検討した。その結果、酸化ストレスを誘発する化学物質により DNA 脱メチル化に関与する酵素の遺伝子発現の増加が明らかになった。現在、これらの遺伝子の発現増加が DNA メチル化に影響するか否か、DNA メチル化レベルの解析を行っている。</p>
<p>エピジェネティック作用の修飾因子に関する研究 (H22-H25) 経常研究</p>	<p>前年度に発見した肝臓における DNA メチル基転移酵素 Dnmt3b 遺伝子の概日リズムに関して、肝臓内で概日リズムを形成する時計遺伝子との関連を検討する。</p>	<p>時計遺伝子 <i>Bmall</i> 欠損により Dnmt3b mRNA 発現に変化が生じることから <i>Bmall</i> が Dnmt3b mRNA 発現制御に関与する可能性が示された。また、<i>Bmall</i> 欠損による Dnmt3b mRNA 発現上昇は DNA メチル化レベルにも影響を及ぼしている可能性がある。</p>

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したい。

【大気汚染物質等の健康影響に関する疫学的研究】

微小粒子状物質（PM_{2.5}）環境基準設定の際に今後の課題とされた循環器疾患に関わる疫学研究や微小粒子状物質の成分濃度の異なる様々な地域を対象とした成分組成の相違に着目した疫学研究など、環境省が実施している研究に参画して、計画立案や調査実施やデータ解析に関わっていく中で、環境疫学研究手法の新たな展開や高度化を行っていく。また、越境大気汚染による健康影響など、今後さらに重要性を増すと考えられる環境汚染による健康影響に関する課題に疫学手法を用いた取り組みを継続していく必要がある。

【各種環境汚染物質の健康影響評価とその機構解明に関する実験研究】

環境化学物質の作用機序として、「DNAの塩基配列によらない遺伝子発現制御の仕組み」であるエピジェネティクスの関与を明らかにすることが求められている。この観点から、細胞株におけるヒ素のエピジェネティック作用を介した発癌メカニズムの解析や、主要なエピジェネティック修飾であるDNAメチル化を担当する酵素の制御機構に関して研究を行っているが、エピジェネティック作用に関わる新たな発想の研究も進めている。また、多くの化学物質の作用機序として、酸化ストレスの関与が考えられているが、酸化ストレスとエピジェネティック変化や、近年発見されたDNA脱メチル化酵素との関連を明らかにするための研究も進めるなど、「エピジェネティクス」を中心としてさらに影響発現機構解明に関するを展開していきたい。また、ライブイメージングを利用した発達神経毒性評価と毒性発現機序に関する研究では手法を確立したことから今後は応用をはかり、またヒ素が神経突起形成に及ぼす作用の機序の解明を行う予定である。

また、複数の科研費や環境研究総合推進費の課題において、環境化学物質（フタル酸エステル類、多環芳香族炭化水素類など）や微小粒子・エアロゾル（大気粒子、黄砂、樹状ナノ粒子、ディーゼル排ガス由来二次生成有機エアロゾル）、電磁波の生体影響について、免疫系、脳神経系を中心に、小児・次世代影響を含めて研究を進めているか、それらの成果を総合的に評価し、成果を内外に発信していきたい。

【震災対応研究】

東日本大震災に関わる環境汚染に関する問題については放射性物質への関心が高いことは当然であるが、放射性物質以外の汚染物質についても被災地でのモニタリングや環境試料の分析等を継続して、復興過程でのがれきの焼却に伴って発生する可能性のある大気汚染の状況を把握するなど、健康影響の未然防止の観点から調査研究に所内外の研究者と連携して取り組んでいきたい。

1.6 自己評価

疫学研究や関連する曝露評価に関わる研究では、所内外の研究者との共同研究などによって成果を上げていると考えているが、人員の不足もあり、行政上の貢献が期待されているものに十分に応えられていないというのが現状である。実験研究について、個々の研究課題では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できる。疫学研究と毒性学研究的知見は環境汚染物質の健康影響評価の両輪といえるものであり、研究者間の議論を密にして、新たな研究に発展させていく場ができつつあると考えている。

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	
2	15	0	19	10	0

(2) 研究プログラム「小児・次世代環境保健研究プログラム」の研究活動

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(主任研究員)、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)、柳澤利枝(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 | 中山祥嗣(室長)、佐藤ゆき(研究員)、鈴木弥生(特別研究員) |
| 環境疫学研究室 | 上田佳代(研究員)、道川武紘(研究員)、竹内文乃(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10月31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。

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」

- 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。
- 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。

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」

- 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 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 平成24年度の実施計画概要

プロジェクト1

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」

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のために、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推計手法について検討して、全国メッシュ別年度別平均濃度データベースを構築するとともに、放射線への曝露を例として複数の媒体を経由した曝露モデルについて基礎的検討を行う。また、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

分析法の開発のための基礎検討を行う。

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」

環境汚染物質の曝露経路として重要な食物摂取量の推計をするための調査手法のひとつとして、簡易な質問票（食物摂取頻度調査質問票）を作成するため、幼児を対象とした食事と食環境に関する予備調査を全国13都道県で開始する。

また、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

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」

マウス胎児期無機ヒ素曝露による後発的な肝癌増加の機序：胎生期から乳幼児期の環境からの悪影響は、小児に悪影響を及ぼすにとどまらず、後発的に成長後に悪影響が出現する例が、疫学研究や実験的研究で示されつつある。しかしその機序はほとんど明らかにされていない。本研究では、胎児期無機ヒ素曝露が後発的に肝癌を増加させるというマウスの実験系において、エピジェネティクスに関与を含め、機序の検討を行う。今年度は、癌遺伝子Ha-rasの変異を中心に検討する。

マウス胎児期無機ヒ素曝露が中枢神経系に及ぼす影響：マウスを用いて胎児期の無機ヒ素曝露が脳高次機能やその生物学的基盤となる神経細胞の生存や神経突起伸長にどのように影響を及ぼすのか、In vivo, In vitro 実験により明らかにする。

無機ヒ素によるリンパ球の増殖抑制機序：無機ヒ素による免疫抑制の原因となると考えられるリンパ球増殖抑制の機序に関して、細胞周期進行の調節に重要な役割を果たす retinoblastoma タンパクファミリーp130 への影響を中心に解析する。また p130 たんぱくとエピジェネティック関連因子の相互作用が報告されていることから、エピジェネティクスに関与について検討する。

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」

アレルゲンを経気道曝露することにより作製したアレルギー性喘息モデルマウスを用い、環境汚染物質の経気道曝露が免疫系、および脳神経系に及ぼす影響について検討する。H24年度は、若齢マウスに対し、プラスチックの可塑剤であるフタル酸ジイソノニル(DINP)を曝露し、肺における病理組織学的変化や、気管支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。加えて、肺および所属リンパ節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。また、乳児期曝露を中心に、次世代影響についても検討を開始する。

1.3 研究予算

(実績額、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	17	22				39
②総合科学技術会議が示した競争的資金	0	0				0
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	0	0				0
④その他の外部資金	0	0				0
総額	17	22				39

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

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

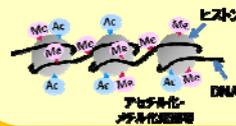


プロジェクト2(実験的研究)

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)

化学物質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
- 幼児を対象とした調査手法確立のための予備調査-

調査対象

全国13都道県に居住する2~6歳児



調査時期

参加者募集、説明会 H24.3~5月

春季 H24.3~6月

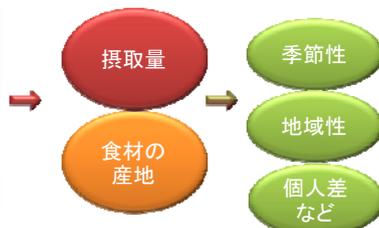
夏季 H24.7~9月

秋季 H24.10~11月

冬季 H24.12~H25.2月

方法

質問紙調査と秤量食事記録調査を3カ月毎に4回

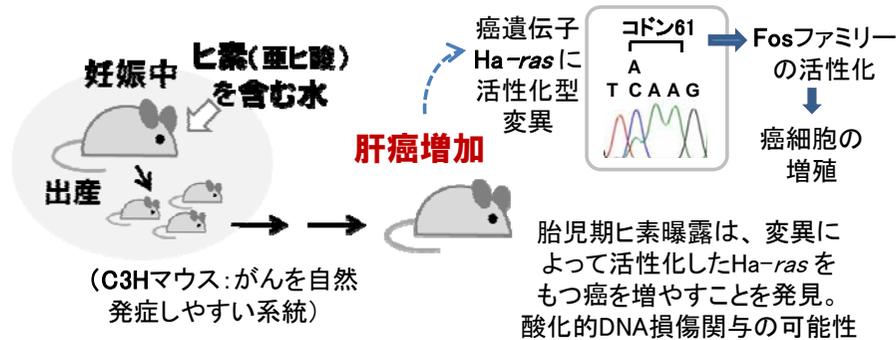


調査で得られる情報

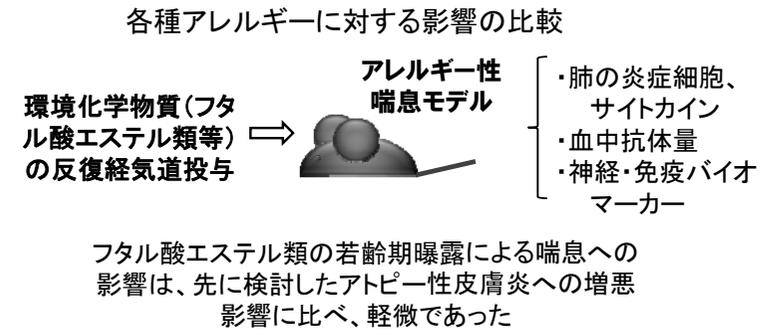
これまでの成果

参加者450名から、のべ4,084日分、16,336食の食事データが集積。(H24.10.22時点)
調査継続中。

<発達期無機ヒ素曝露の後発影響とその機序>



<低用量環境化学物質のアレルギー反応への影響>



PJ2: 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

- 主たる対象物質と問題点
- ・ 無機ヒ素 = 発達期曝露の後発影響とエピジェネティクスを含めた機序
 - ・ 環境化学物質(フタル酸エステル類等) = 低用量影響と機序

<環境化学物質の発達期曝露が脳・神経系に与える影響と機序の提示>

胎児期ヒ素曝露の行動影響評価



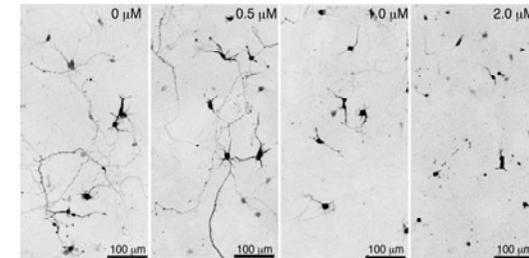
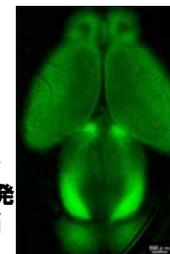
発達期無機ヒ素曝露が行動柔軟性や固執性といった高次機能に異常をもたらす可能性を発見

in vivo, in vitro 両面からの検討

初代培養細胞を用いたヒ素の影響機序の解析

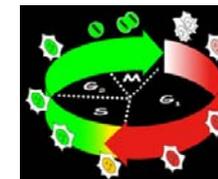
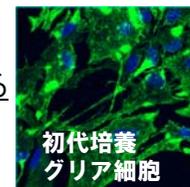
神経細胞

神経突起伸張抑制を誘導する機序の解析



グリア細胞

細胞周期が蛍光検出できる Fucciマウスを用いた細胞増殖への影響評価



1.4 平成24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24年度の目標	平成24年度の成果（成果の活用状況を含む）
研究プログラム		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として、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乳幼児を対象とした調査手法確立のための予備調査を開始した。化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法の検討を行い、成果を得た。さらに、各データが経時的に測定・観察される場合は、線形回帰モデルでは因果関係の正確な定量ができないことから、適用可能な統計モデルの候補についてエコチル調査で収集されるデータを例に、解析上の問題点を整理した。プロジェクト2（実験的研究）では、発達期の無機ヒ素曝露の後発影響の機序、環境化学物質の発達期曝露が脳・神経系に与える影響と機序の提示、培養細胞を用いたヒ素の影響機序の解析、低用量フタル酸エステルのアレルギー反応への影響に関する検討を行い成果を得た。
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	多媒体曝露推計モデル開発を行う。 大規模疫学調査における化学物質曝露評価のための多成分一斉分析法開発を行う。	物質への曝露経路は、多岐の用途にわたって使用される化学物質が増え、複雑化している。そこで、人の特定の化学物質への曝露推計を行うために、大気、水、土壌、食物、室内環境等を総合した、曝露モデルの構築を進めている。本年度は福島第一原発事故による放射性物質汚染データを用いて、曝露推計モデルの構築およびその高度化を行った。本モデルは特定の集団の曝露分布を推計するもので、今後化学物質の曝露推計に広げていく予定である。 大規模疫学調査においては、試料数が非常に多数でかつ使用可能な試料量が限られているため、可能な限り少ない試料量でかつ多成分の化学物質を一斉分析できる分析法の開発が必須である。生体試料の複雑な分析前処理を自動化し、かつ従来別に分析が必要であった陽イオン性物質と陰イオン性物質を同時に分析する方法を開発した。また本分析法により、従来は1Lの試料が必要であったものを、1mLの試料で同等の感度を達成できるようになった。開発した分析法は、フタル酸エステル類および医薬品・生活用品類の2種類であり、今後同じ技術を用いて、その他の化学物質の分析法の開発も行っていく。フタル酸エステル類分析法は、エコチル調査のパイロット調査の尿試料について適用する予定である。

<p>サブテーマ2</p>	<p>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、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。</p> <p>成長発達過程における疫学調査データ解析に関する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>全国13都道府県内の2～6歳児を対象とした食事調査を実施。調査計画は、日間変動や季節性を考慮し、3日以上最大7日分の秤量食事記録法を3カ月毎の計4回（四季別）とし、平成24年3月から1回目調査（春期）を順次開始、現在、2回目調査が終了。調査期間は各調査地区の状況に合わせて設定した。現在、450名から、のべ4084日分の食事データが収集され、データ化に入った。子どもの食生活習慣、飲用水、料理水など食事（食物）由来の環境汚染物質曝露源を推定するために必要な情報を同時に収集している。10月から3回目調査（秋期）の準備段階に入り、平成25年2月には4回目調査（冬期）を実施予定。</p> <p>対象者が長期追跡され、原因・交絡因子・結果（疾患）が経時的に測定・観察される場合は、従来のシンプルな線形回帰モデルでは因果関係の正確な定量ができないことから、適用可能な統計モデルの候補についてエコチル調査で収集されるデータを例に、解析上の問題点を整理した。</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</p>	<p>①マウス胎児期無機ヒ素曝露による後発的な肝癌増加の機序の解明を進める</p> <p>②胎児期無機ヒ素曝露が中枢神経系に与える影響を <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> 両面から検討する</p> <p>③無機ヒ素によるリンパ球の増殖抑制機序をエピジェネティクスの関与を含め検討する</p>	<p>昨年度までの検討で、胎児期ヒ素曝露によって後発的に肝臓で酸化ストレスが増加し変異が増加する可能性が示唆されたことから、今年度は肝癌組織で癌遺伝子 Ha-ras の変異解析を行った。その結果、ヒ素曝露群では変異が入り活性化型となった Ha-ras をもった癌が増加することをみいだした。さらに Ha-ras の活性化で誘導される癌関連遺伝子 c-fos や fosb の発現上昇が検出され、これらの上昇が癌を促進することが強く示唆された。</p> <p>マウスにおいて胎児期の無機ヒ素曝露が中枢神経系に与える影響を <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> の両面から検討した。<i>In vivo</i> では全自動行動解析装置インテリケージを用いて、後発的に行動柔軟性や固執性に影響を及ぼすことを明らかにした。<i>In vitro</i> の研究では、特に胎児脳から作成した初代培養神経細胞で、ヒ素曝露で誘導される神経突起伸長の低下がグルタミン酸受容体 GluA1 の低下によっておこる可能性を明らかにした。</p> <p>マウス B リンパ球細胞株を用いて無機ヒ素による免疫抑制の原因となると考えられる増殖抑制の機序に関して検討した。その結果、無機ヒ素曝露によって retinoblastoma タンパクファミリー p130 のリン酸化が低下しユビキチン化-プロテアソーム分解が抑制されることによって p130 が蓄積し、細胞増殖を抑制することが明らかとなった。p130 とエピジェネティック関連因子の相互作用が報告されていることから、エピジェネティクスの関与について現在検討中である。</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. 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。 また、乳児期曝露 による影響評価も 開始する。</p>	<p>フタル酸ジイソノニル(DINP)の経気道曝露が、若齢期のアレルギー性喘息に及ぼす影響について検討した。その結果、肺局所への炎症細胞浸潤、炎症性因子のタンパク発現において、DINP 用量依存的な増悪傾向を示し、一部、所属リンパ節における抗原提示細胞の活性化も認められた。しかし、アレルゲン単独曝露との比較による有意な違いはなかった。また、脳神経系への影響に関しては、DINP 曝露により視床下部の TNFα および CCL2 の遺伝子発現が減少を認めた。以上の結果から、低用量 DINP の経気道曝露がアレルギー性喘息病態、および脳神経系に及ぼす影響は軽微であると考えられた。</p> <p>現在、若齢期曝露で増悪影響を認めたベンゾ[a]ピレンについて、乳児期曝露による仔のアレルギー性喘息に対する影響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では環境疫学の手法を用いて、環境汚染物質の曝露評価と統計解析手法の高度化に取り組んでいる。環境汚染物質の曝露経路として最も重要なものひとつである食事経由の曝露については、幼児を対象とした調査手法開発のために必要な基礎データを収集するための食事調査を開始した。食事調査については実施上の問題、地域間差、季節差も年齢によって摂取パターンが大きく変化するなど、多くの困難がある。すでに4季節の調査のうちの2回の調査を実施して、多数の食事記録データが収集された。収集したデータの解析を行って、幼児における標準的な食事調査手法の開発を目指したい。エコチル調査のような大規模疫学調査においては、多項目の環境汚染物質の曝露評価のために分析が必要な試料数は非常に多数でかつ使用可能な試料量が限られている。そのため、可能な限り少ない試料量でかつ多成分の化学物質を一斉分析できる分析法の開発が必須である。これについては、新しいアイデアに基づいた手法の開発に取り組んで、一部成果が出始めており、対象物質をさらに増やして行きたい。エコチル調査では子どもの成長・発達に関するデータが徐々に収集・蓄積されてきているが、原因・交絡因子・結果(疾患)が経時的に測定・観察される場合は、従来のシンプルな線形回帰モデルでは因果関係の正確な定量ができない。この問題の典型例は birth weight paradox と呼ばれるものであり、適用可能な統計モデルの候補についてエコチル調査で収集されるデータを例に、解析上の問題点を整理した。

プロジェクト2は実験的な手法を用いて、「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」に取り組んでいるが、この分野では、Developmental Origin of Health and Disease(DOHaD)学説においても指摘されるように、発達期への環境からの影響が後発的に健康影響をもたらすという現象が次々と報告され、その機序の解明が求められている。PJ2では、この現象に注目し、そのひとつとして胎児期曝露による後発影響が疑われている無機ヒ素を対象として、エピジェネティック作用を探っていきたい。若齢期曝露で影響がみられたベンゾ[a]ピレンを対象とし、乳児期曝露がアレルギー性喘息病態に及ぼす影響については、免疫系、脳神経系のパラメータを解析し、環境化学物質の次世代影響とメカニズムの解明を進めたい。

今後は、外部研究資金等による関連研究課題との相互の位置づけを明確にして研究を進めたい。

1.6 自己評価

プロジェクト1については昨年度食事調査の実施が遅れたという問題があったが、今年度は計画通り進んでいる。生体試料の分析方法やデータ解析の高度化については、エコチル調査の進捗と併行して研究をすすめることができた。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。

プロジェクト2については無機ヒ素の胎児期曝露影響に関するマウスでの研究においては、発癌や中枢神経系への影響に関して、新規性の高い知見を得ることができた。フタル酸エステル類の若齢期曝露の影響については、一部炎症を増強する傾向を示したものの、軽微な影響であることを見出し、詳細な解析を加え、成果をとりまとめている段階である。乳児期曝露の影響についても実験を開始しており、順調に進行している。

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	6	0	8	2	0

(3) 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』の研究活動

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、川本 俊弘

新田裕史（センター長代行）、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）、田村憲治（フェロー）、須田英子（特別研究員）

【総合影響評価研究室】

中山祥嗣（室長）、佐藤ゆき（研究員）、鈴木弥生（特別研究員）

【小児健康影響調査企画推進室】

成島克子（室長）、赤塚輝子（企画調整係長）、渡邊浩行（係員）、澤田史哉（係員）

【小児健康影響調査解析・管理室】

中山祥嗣（室長）、上田佳代（研究員）、道川武紘（研究員）、竹内文乃（研究員）、猪爪京子（データ管理専門職）

※所属・役職は10月31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

「子どもの健康と環境に関する全国調査」（以下、「エコチル調査」という。）は、環境省の作成する基本計画に基づく全国規模の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を開始する等、事業の推進を図る。

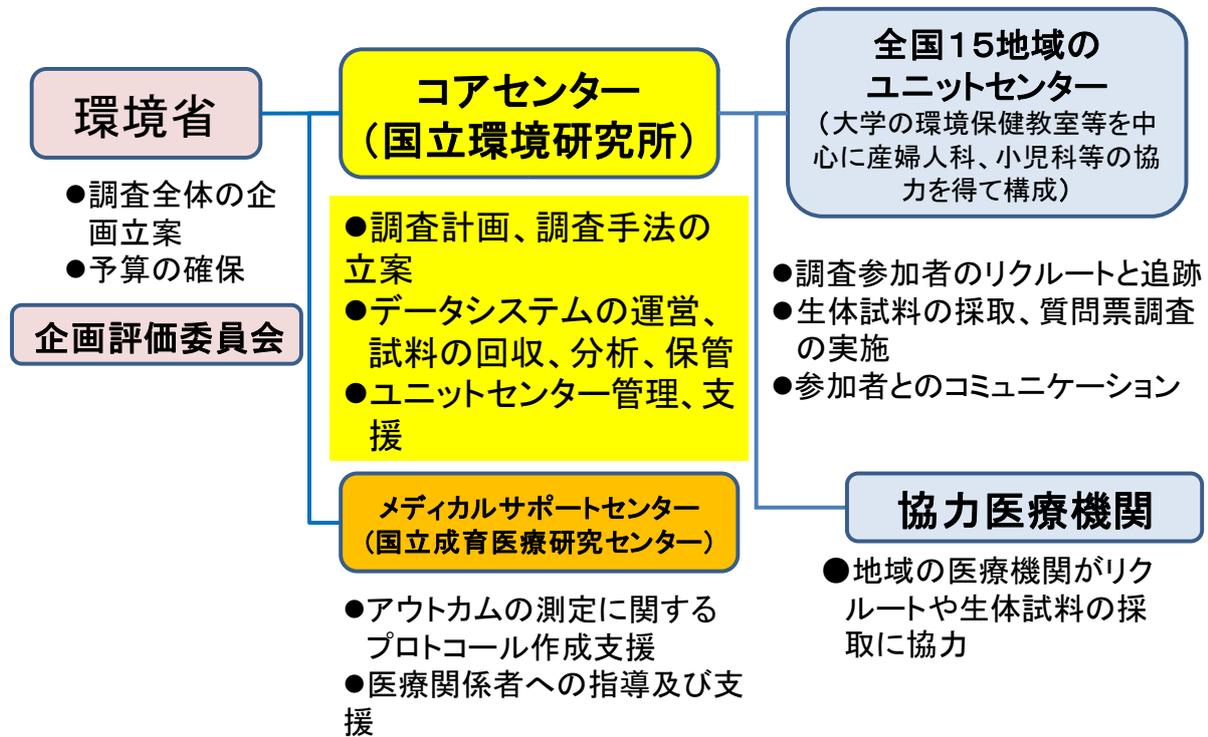
1.2 平成24年度の実施計画概要

平成24年度においては、引き続き参加者の募集、データ及び生体試料等の集積・保管業務を行うとともに、フォローアップ計画に基づく出生後の調査の実施、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。

環境要因の一つとして放射線の影響を検討項目に加えるとともに、福島における調査地区を県全域に拡大することを検討した。放射線の健康影響に関する従来の疫学知見に基づく、オッズ比が1.5以下の場合には福島地区の拡大の有無にかかわらず十分な統計的検出力を得ることは困難であると考えられたが、オッズ比が5を越えるような場合には福島地区を全県に拡大による調査対象者の増加によって一定の統計的検出力の確保が見込めると推計できることから、環境省による福島県担当部局並びに福島ユニットセンター（福島県立医科大学）との調整結果を踏まえ、研究計画書を改訂して、平成24年10月から福島における調査地区を県全域に拡大することとした。

- ① 調査内容、調査手法等の整備
- ② フォローアップ計画に基づく追跡調査の実施
- ③ データ及び生体試料等の集積・保管体制の整備
- ④ ユニットセンターにおける業務の支援
- ⑤ その他の調査管理業務

■ 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



1.3 研究予算

(実績額、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	2,819*				7,264
②総合科学技術会議が示した競争的資金	0	0				0
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	0	0				0
④その他の外部資金	0	0				0
総額	4,445	2,819				7,264

注1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

*ユニットセンターの業務費を、国立環境研究所からユニットセンターへの委託から、環境省からユニットセンターへの委託に変更としたために、見かけ上減額となった。

1.4 平成24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24年度の目標	平成24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	<p>調査の進捗に合わせた各種調査実施マニュアル等の改訂、質問票等の作成、並びにフォローアップ計画立案等に伴う説明文書・同意文書の改訂、並びに研究計画書の改訂を行う。</p> <p>放射線の健康影響に関して、調査方法の検討を行う</p>	<p>環境省が作成した基本計画に基づいて、平成23年度に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が、その後の調査の進捗に合わせて、研究計画書等の改訂や新たな調査内容の検討を行った。改訂作業や種々の検討にあたっては、コアセンターに設置した運営委員会の下に、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、以下のような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。また、倫理的課題に関する検討のために、外部委員で構成される倫理問題検討委員会を設置した。各委員会は概ね年4～5回の会合を行っている。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現行の研究計画書について、全体調査フォローアップ計画の内容を反映させるとともに、福島第一原子力発電所事故の発生に伴い、放射線の健康影響に関する国民の不安が高まっていることを踏まえ、環境要因の一つとして放射線の影響の検討を行った。放射線の健康影響に関する従来の疫学知見に基づく、オッズ比が1.5以下の場合には福島地区の拡大の有無にかかわらず十分な統計的検出力を得ることは困難であると考えられたが、オッズ比が5を越えるような場合には福島地区を全県に拡大による調査対象者の増加によって一定の統計的検出力の確保が見込めると推計できることから、環境省による福島県担当部局並びに福島ユニットセンター（福島県立医科大学）との調整結果を踏まえ、研究計画書を改訂して、平成24年10月から福島における調査地区を県全域に拡大することとした。 • 説明文書及び同意文書について、研究計画書の改訂内容を反映させるとともに、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進行管理マニュアルを中心として記載内容の修正や追加を行った。 <table border="1" data-bbox="817 1149 1944 1407"> <thead> <tr> <th data-bbox="817 1149 1281 1193">マニュアルの名称</th> <th data-bbox="1281 1149 1944 1193">内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="817 1193 1281 1324">進行管理マニュアル</td> <td data-bbox="1281 1193 1944 1324">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="817 1324 1281 1407">リクルートマニュアル</td> <td data-bbox="1281 1324 1944 1407">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> </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）
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）
		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）

- 平成23年度末に作成した6歳までの追跡調査の内容、スケジュール、及び調査手法等に関する全体調査フォローアップ計画を実行に移すために、平成23年度まで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、出産時診察記録票、妊婦健診転記票、出生後1か月質問票、6か月質問票に加えて、出生後1歳、1歳半質問票を作成した。さらに、質問票への病歴記載内容を確認するための医療機関への二次調査方法の検討を行った。
- 全体調査参加者の一部を対象として実施する詳細調査におけるアウトカム測定や環境測定手順に関する検討を行い、詳細調査計画素案を作成した。
- 全体調査及び詳細調査を立案するにあたって、それぞれの調査内容に関するパイロット調査を実施した。

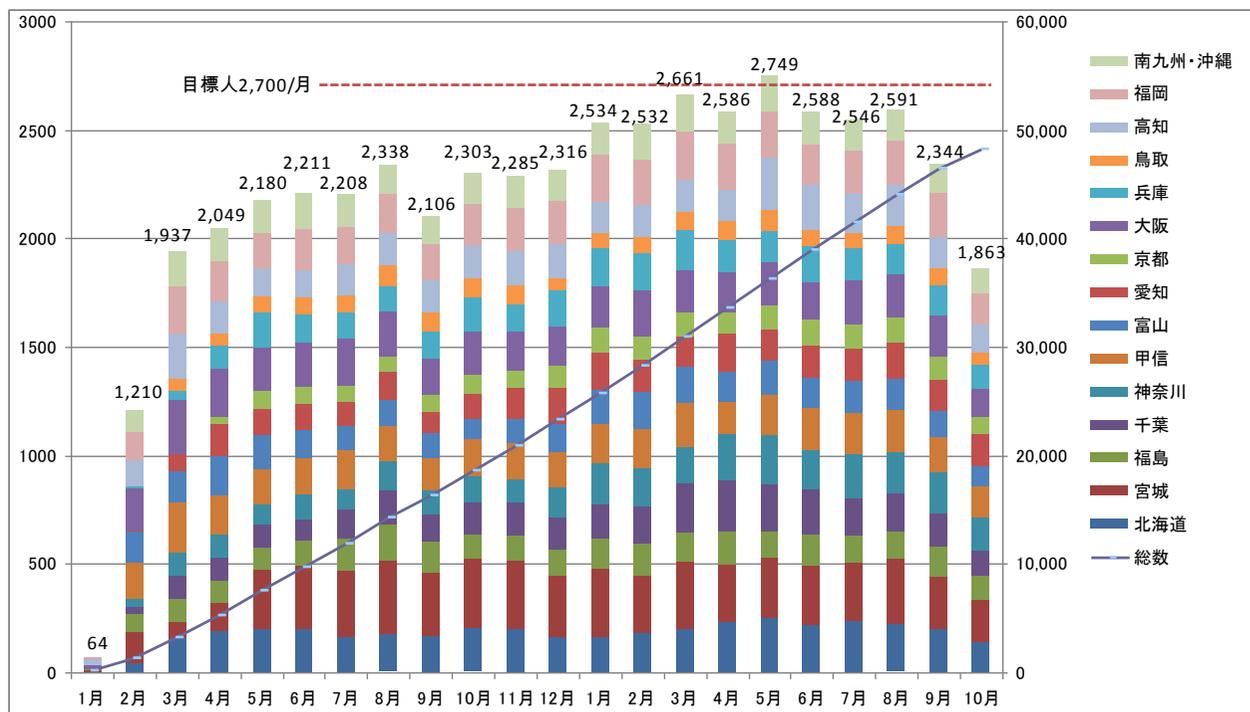
データ及び生体試料等の集積・保管体制の整備	生体試料が適切に収集、分析、保管されるように管理を十分に行うとともに、化学物質分析法について段階的に開発を行う。データ管理システムの整備、運営を行う。	<ul style="list-style-type: none"> • 民間の検査会社に委託して実施している生体試料の回収、生化学項目等の検査、化学分析や長期保管のための試料の分注操作、並びに化学物質分析用試料（分析前保管試料）の保管については、その管理体制に関する検討を引き続き行い、試料数の増加に伴って、入出庫管理システム、化学分析や長期保管施設の整備・拡充のための検討を行った。 • 遺伝子解析用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℃）での保管を引き続き実施した。 • 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。 • 生体試料（血液、尿、母乳、毛髪）中の各種化学物質の測定法に関する検討を引き続き行った。 • 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、データ入力業務量の増大等に応じて増設を行った。 • 調査の進捗に伴い必要となったシステムの拡充を行うとともに、出生後 6 か月毎に実施される質問票の作成にあわせて、入力インターフェースの追加を行った。
ユニットセンターにおける業務の支援	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。	<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。 • 各地域でリクルートを担当するエコチル調査リサーチコーディネーターを対象として、いくつかのユニットセンター独自の取り組みを紹介して、意見交換を行う交流会を東京と大阪において開催した。 • 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・同意・システム登録、生体試料採取・回収等に関わる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 24 年 10 月 30 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）48,201 名、父親は 22,643 名となった。母親同意率は約 78%である。

エコチル調査 リクルート者数の推移(母親)

(月別人数)

(総数)



平成24年10月30日時点のデータシステム登録者数(9~10月は集計中)

その他の調査管理・運営業務

参加者全体に向けた広報活動を行う。

- 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」の 2 号、3 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。
- 昨年度策定したデータ利用と成果発表の基本ルールの改訂を行った。また、成果発表リスト及び執筆責任

		<p>者の指名に向けた検討を行った。</p> <ul style="list-style-type: none">• これまで、最初のデータ固定時期を参加者の全出産が完了した後としていたものを変更し、出産までは1年ごとにデータの一部固定を行って、必要に応じて研究成果を発信していくこととしたことに伴い、平成23年12月末までに出産した参加に関わるデータのクリーニング作業を開始した。
--	--	---

1.5 今後の研究展望

平成23年度第2回外部研究評価委員会では放射線被曝の健康影響に関する対応、及び調査事務局としての運営・管理体制等に関する指摘をいただいた。

放射線被曝の健康影響については、環境省による福島県担当部局並びに福島ユニットセンター（福島県立医科大学）との調整結果を踏まえ、研究計画書を改訂して、平成24年10月から福島における調査地区を県全域に拡大することとした。今後、福島県が県民健康管理調査で実施している放射線被曝量の推計データの利用、他の地域を含めた放射線被曝量推計モデルの構築などに取り組む必要がある。

平成24年10月時点で、予定されたリクルート期間の半分が経過し、母親のリクルート数は5万人に達しようとしている。同時に、出産件数は2万を越え、子どものフォローアップ調査も開始されている。このような調査フェーズが転じた状況のもとで、調査の円滑かつ適切に進めるために、ユニットセンターとのコミュニケーションを綿密にして、管理運営体制を充実させる必要がある。また、研究成果を積極的に発信していく観点から、データの偏りなどに配慮しながら、一部データを用いた集計・解析を行うとともに、生体試料中の汚染物質に関する分析についてもできる限り前倒して、成果発表を行っていく予定である。また、エコチル調査に関わる研究分野は環境関係だけではなく、産科、小児科、小児神経精神発達などの医学分野まで幅広いため、研究所内外のさまざまな分野の研究者と連携しながら調査を進める必要がある。さらに、文部科学省や厚生労働省が中心となった国家プロジェクトとしてのゲノム疫学研究推進の動きがあり、エコチル調査についてもこれらの事業との連携が求められている。多分野の研究者を巻き込んだ研究活動や他省庁の連携をどのように展開していくかについては今後の課題である。

1.6 自己評価

3年間で母親参加者10万人という目標ペースは若干下回っているが、多くのユニットセンターのリクルート者数は昨年度よりも上向いており、調査参加同意者数は着実に伸びてきていると評価している。目標を下回っているいくつかのユニットセンターについてはその要因を調査・分析した上で改善策について協議して、目標達成に向けた改善を行う必要がある。

また、調査を円滑に進める上で必要なコアセンターとユニットセンターとのコミュニケーションやデータの質を担保するために必要な調査方法の標準化などの重要性に関する調査関係者の理解はより充実してきたと考えている。予算・人員の効率的な配分に十分に配慮しつつ、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

ここでは件数のみで、詳細は様式5の研究分野業績リストに記載する。

(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	
2	1	0	1	1	0

(4) 研究分野業績リスト

1. 誌上発表 (査読あり)

(当該分野の研究活動)

- 1) Win-Shwe T.T., Nakajima D., Fujimaki H. (2012) Involvement of TLR4 in Diazinon-Induced Neurotoxicity in Mice. *Journal of UOEH(産業医大誌)*, 34 (1), 1-13
- 2) Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S., Fujitani Y., Hirano S., Fujimaki H. (2012) Nanoparticle-rich diesel exhaust affects hippocampal-dependent spatial learning and NMDA receptor subunit expression in female mice. *Nanotoxicology*, Aug;6, 543-553
- 3) Sone H., Win-Shwe T.T., Qin X.Y., Akanuma H., Imanishi S. (2012) Environmental Chemical Substances in Relation to Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Literature Review. In: Wichian Sittiprapaporn 著, *Learning Disabilities, InTech*, 313-342
- 4) Akanuma h., Qin X.Y., Nagano R., Win-Shwe T.T., Imanishi S., Zaha H., Yoshinaga J., Fukuda T., Osako S., Sone H. (2012) Identification of Stage-Specific Gene Expression Signatures in Response to Retinoic Acid during the Neural Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells. *Frontiers in Genetics*, 3 (141), 1-12
- 5) Ueda K., Shimizu A., Nitta H., Inoue K. (2012) Long-range transported Asian Dust and emergency ambulance dispatches. *Inhalation Toxicology*, 24 (12), 858-867
- 6) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H., Fujitani Y., Hirano S. (2012) Novel object recognition ability in female mice following exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 262, 355-362
- 7) Win-Shwe T.T., Kunugita N., Nakajima D., Yoshida Y., Fujimaki H. (2012) Developmental stage-specific changes in immunological biomarkers in male C3H/HeN mice after early life toluene exposure. *Toxicol Lett.* 208(2):133-41.
- 8) Koike E., Yanagisawa R., Takigami H., Takano H. Brominated flame retardants stimulate mouse immune cells in vitro. *J. Appl. Toxicol.* (In press).
- 9) Yanagisawa R., Warabi E., Inoue K.I., Yanagawa T., Koike E., Ichinose T., Takano H., Ishii T. Peroxiredoxin I null mice exhibits reduced acute lung inflammation following ozone exposure. *J. Biochem.* (In press).
- 10) Kamouchi M., Ueda K., Ago T, Nitta H., Kitazono T.; for the Fukuoka Stroke Registry Investigators.(2012) Relationship Between Asian Dust and Ischemic Stroke: A Time-Stratified Case-Crossover Study. *Stroke*. In press.
- 11) Michikawa T, Nishiwaki Y, Asakura K, et al. Sunlight exposure may be a risk factor of hearing impairment: A community-based study in Japanese older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012 Apr 6 [Epub ahead of print].
- 12) Turin T.C., Kita Y., Rumana N., Nakamura Y., Ueda K., Takashima N., Sugihara H., Morita Y., Ichikawa M., Hirose K., Nitta H., Okayama A., Miura K., Ueshima H. (2012) Ambient Air Pollutants and Acute Case-Fatality of Cerebro-Cardiovascular Events: Takashima Stroke and AMI Registry, Japan (1988-2004). *Neuroepidemiology. Cerebrovasc Dis.*;34(2):130-9
- 13) Kato Y., Nakashima S., Maekawa F., Tsukahara S. (2012): Involvement of postnatal apoptosis on sex difference in number of cells generated during late fetal period in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in rats. *Neurosci. Lett.* 516, 290-5
- 14) Suzuki K., Maekawa F., Suzuki S., Nakamori T., Sugiyama H., Kanamatsu T., Tanaka K., Ohki-Hamazaki, H. (2012) Elevated expression of brain-derived neurotrophic factor facilitates visual imprinting in chicks. *J. Neurochem.* (in press).
- 15) Yada T., Kohno D., Maejima Y., Sedbazar U., Arai T., Toriya M., Maekawa F., Kurita H., Nijima A., Yakabi K.: Neurohormones, Rikkunshito and hypothalamic neurons interactively control appetite and anorexia. *Curr. Pharm. Des.* (in press)

(研究プログラム)

- 1) Kurogi T., Inoue H., Guo Y., Nobukiyo A, Nohara K., Kanno M. (2012) A Methyl-Deficient Diet Modifies Early B Cell Development. *Pathobiology*, 209-218
- 2) Maekawa F., Shimba S., Takumi S., Sano T., Suzuki T., Bao J., Ohwada M., Ehara T., Ogawa Y., Nohara K. (2012) Diurnal expression of Dnmt3b mRNA in mouse liver is regulated by

- feeding and hepatic clockwork. *Epigenetics*, 1046-1056
- 3) Win-Shwe T.T., Yanagisawa R., Koike E., Nitta H., Takano H. Expression levels of neuroimmune biomarkers in hypothalamus of allergic mice after phthalate exposure. *J. Appl. Toxicol.* (In press).
 - 4) Aung K.H., Kurihara R., Nakashima S., Maekawa F., Nohara K., Kobayashi T., Tsukahara S. (2012) : Inhibition of neurite outgrowth and alteration of cytoskeletal gene expression by sodium arsenite. *Neurotoxicology* (in press)
 - 5) Nohara K., Tateishi Y., Suzuki T., Okamura K., Murai H., Takumi S., Maekawa F., Nishimura N., Kobori M., Ito T.: Late-onset increases in oxidative stress and other tumorigenic activities and tumors with a Ha-ras mutation in the liver of adult male C3H mice gestationally exposed to arsenic. *Toxicol. Sci.* (in press)
 - 6) Suzuki T., Nohara K.: Long-term arsenic exposure induces histone H3 Lys9 dimethylation without altering DNA methylation in the promoter region of p16INK4a and down-regulates its expression in the liver of mice. *J. Appl. Toxicol.* (in press)

(環境研究の基盤整備)

- 1) Strynar M.J., Lindstrom A.B., Nakayama S.F., Egeghy P.P., Helfant L.J. (2012) Pilot scale application of a method for the analysis of perfluorinated compounds in surface soils. *Chemosphere*, 86 (3), 252-257

2. 誌上発表(査読なし)

(当該分野の研究活動)

- 1) 上田佳代, Ng Chris Fook Sheng, 新田裕史 (2012) 光化学オキシダントの健康影響～20 都市研究の結果と海外の知見～. *大気環境学会誌*, 47 (1), A9-A11
- 2) 前川文彦, 鳥谷真佐子, 前島裕子, 矢田俊彦 (2012) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) による摂食調節機構. *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 34, 59-64

(環境研究の基盤整備)

- 1) 新田裕史 (2011) エコチル調査の計画と今後の展開. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 47 (4), 741-743
- 2) 新田裕史 (2012) 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の概要と目的. *周産期医学*, 42 (7), 927-930

3. 書籍

0件

4. 口頭発表

国外: 19件(うち招待講演2件)
国内: 46件(うち招待講演8件)

(招待講演・国外)

- 1) NAKAYAMA S.F. (2011) A new approach to evaluate chemical mixtures in the environment using accurate mass and ms/MS technology. Opening ceremony for collaboration laboratory in Beijing between Shimadzu China and National Research Center for Environmental Analysis and Measurement in China, -
- 2) Nakayama S.F., Marfil-Vega R., Mills M.A. (2011) Effect-directed analytical chemistry: A new stream of environmental research. Chinese 1st International Workshop on Environment and Health, -

(招待講演・国内)

- 1) 野原恵子 (2012) : 無機ヒ素による発癌への変異とエピ変異の関与 第7回環境エピゲノミクス研究定例

会、東京

- 2) 小林弥生, Elgazali A.A., Raab A., Torres P.D., Brownlow A., Feldmann J., Krupp M. E. (2012) パイロットクジラ中の水銀の測定 第3回メタロミクス研究フォーラム、町田市
- 3) 中山祥嗣 (2011) 精密質量分析による新しい環境分析—ターゲット分析とノンターゲット分析. 「2011 分析展」「アジレントVIPセミナー」、なし
- 4) 中山祥嗣 (2011) What's hot on environmental research?. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 公衆衛生学分野特別講演, なし
- 5) Koike E., Yanagisawa R., Takano H. (2012) Immunological effects of phthalates and other chemicals in consumer products, The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology, 37 (Suppl. II) (2012年7月, 仙台)
- 6) 新田裕史 (2011) 子どもの健康と環境: エコチル調査と大震災. 第82回日本衛生学会学術総会, 同予稿集
- 7) 新田裕史 (2011) 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の概要. 第46回富山県公衆衛生学会, 同講演要旨集, 5-7
- 8) 新田裕史 (2012) 親子保健の次なる展開: 出生コホート研究の意義と現状. 第71回日本公衆衛生学会総会, 同抄録集, 59(10), 87

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。

