

201236011A

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

前向きコホート研究に基づく先天異常、免疫アレルギー
および小児発達障害のリスク評価と
環境化学物質に対する遺伝的感受性の解明

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

北海道大学環境健康科学研究教育センター

岸 玲子

研究分担者

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野

水上 尚典

札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科

遠藤 俊明

旭川医科大学医学部産婦人科学講座

千石 一雄

北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座腎泌尿器外科学分野

野々村克也

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座小児科学分野

有賀 正

福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学課

梶原 淳陸

いであ株式会社環境創造研究所

松村 徹

北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医科学講座毒性学分野

石塚真由美

北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門生命有機化学分野

松浦 英幸

北海道大学環境健康科学研究教育センター

安住 薫

北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野

佐々木成子

旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野

吉岡 英治

北海道大学環境健康科学研究教育センター

池野多美子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

荒木 敦子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

宮下ちひろ

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. はじめに	1
II. 総括研究報告書	
前向きコホート研究に基づく先天異常、免疫アレルギーおよび小児発達障害のリスク 評価と環境化学物質に対する遺伝的感受性の解明 (岸 玲子ほか)	2
III. 分担研究報告書	
1. 先天異常の発生状況 (岸 玲子, 水上 尚典, 遠藤 俊明, 千石 一雄ほか)	17
2. 妊婦の有機フッ素化合物 (PFCs) 濃度の経年変化: 2003-2011 年 (岸 玲子, 佐々木 成子, 松浦 英幸, 松村 徹, 池野 多美子, 宮下 ちひろほか)	27
3. 有機フッ素化合物 (PFCs) の胎児期曝露による出生時体重への影響 (岸 玲子, 佐々木 成子, 松浦 英幸, 松村 徹, 宮下 ちひろほか)	40
4. 有機フッ素化合物 (PFCs) の胎児期曝露による 1 歳までのアレルギー症状との関連 (岸 玲子, 佐々木 成子, 宮下 ちひろ, 松浦 英幸, 松村 徹ほか)	50
5. 微量ダイオキシン類、水酸化 PCB (OH-PCB) の測定法の開発 (梶原 淳睦ほか)	61
6. 水酸化 PCB (OH-PCB) 胎児期曝露による母児甲状腺機能への影響 (岸 玲子, 梶原 淳睦ほか)	68
7. 血液中のビスフェノール A (BPA) の分析 (松村 徹ほか)	75
8. 母体血と臍帯血中のビスフェノール A (BPA) 濃度の相関 (佐々木 成子, 松村 徹, 宮下 ちひろ, 岸 玲子ほか)	83
9. メチル水銀の胎児期曝露による出生時体格への影響 (宮下 ちひろ, 佐々木 成子, 池野 多美子, 岸 玲子ほか)	87
10. 環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクスに関する研究 (安住 薫, 岸 玲子ほか)	95
11. 胎児期環境化学物質曝露による注意欠損多動性障害 (ADHD) への影響 (池野 多美子, 岸 玲子ほか)	108
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	122

I はじめに

尿道下裂・停留精巣をはじめとする先天異常や ADHD など小児の軽度発達障害、あるいは小児アレルギーは、最近増加しているとの報告が発表されていますが、わが国では、地域の一定集団を対象に発生率やリスク要因を評価することがなされていませんでした。また、世界的にも環境化学物質の次世代への直接的な影響と因果関係は、未だ十分に解明されるには至っておりません。

本研究では2つの前向き研究を行っていますが、そのうち札幌市の1産院で説明と同意を得た妊婦さん514人の母体血とお子さんの臍帯血につきまして、これまでPCBs・ダイオキシン類、有機フッ素化合物（PFOS, PFOA）、農薬、およびビスフェノールAの測定を行いました。今後は北海道全域で進めています大規模コーホートで母子のペアの参加が2万人に達する23年度以降、有機フッ素化合物のPFOS, PFOAに加えてPFDA, PFNA, PFHxS, PFUnDAの測定分析を行い、アウトカムである出生時の児の異常の有無や胎児発育への影響を研究し、引き続き4歳児と7歳児の追跡により詳細な研究を進めていきます。

一方、環境化学物質の個体への影響の強さは、曝露された個体の異物（薬物）代謝酵素類の遺伝子多型や疾病感受性遺伝子によっても修飾されることが考えられますので、環境遺伝相互作用の検討を行っています。同じ曝露濃度でも遺伝的ハイリスク群である者には、より予防的な対応を進めるという意味で、こうした研究は重要であると思われま

す。本研究は北海道内の広範囲の産婦人科医療機関の御協力で進められております。今年度には、いよいよ2万人の参加者の登録が達成され、その数は20,940名になりました。本研究のように地域をベースに胎児期から立ち上げ、次世代の子どもへの種々の影響を大きなサンプルサイズで追跡し、先天異常をモニタリングしながら環境測定を行っている研究は世界的にも初めてです。北海道で、環境疫学（公衆衛生学、環境医学など）と臨床医学（産科、泌尿器科、小児科など）が共同で環境リスク評価を進めるこのような協力体制を続けることができましたならば、将来的には、生まれてくる児の早期医療など、予防医学的アプローチとQOLを一層高めるために有益になろうと思

います。最後に、多くの皆様の御協力により実施され、本年度報告書をこのようにまとめることができたことに対して、衷心より御礼申し上げます。

平成25年3月

研究代表者 岸 玲子

前向きコホート研究に基づく先天異常、免疫アレルギーおよび
小児発達障害のリスク評価と環境化学物質に対する遺伝的感受性の解明

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授

研究要旨

本研究は、妊娠中の環境化学物質曝露が胎児期および小児期に与える健康影響をリスク評価し、遺伝的感受性を含めて障害を予防することを目的とする。大規模コホート研究では、妊娠初期の12週までに同意を得た妊婦を対象に、母体血および臍帯血のPCBs・ダイオキシン類や有機フッ素化合物、ビスフェノールAなどの環境化学物質濃度を測定し、曝露による先天異常発生やアレルギー・小児発達への直接的因果関係を評価する。平成24年度に登録妊婦は20,940名に達した。これまで新生児個票が得られた19,680名（生産、死産、流産含む）のうち、先天異常総数は378件（1.92%）、そのうちマーカー異常266件、その他143件であった。最も頻度が高かったのは先天性心疾患で70件、うち心室中隔欠損症31件、心房中隔欠損症10件、肺動脈（弁）狭窄症6件であった。続いて頻度順にダウン症候群24件、口唇口蓋裂20件、多指症19件、水腎症15件、停留精巣・非触知精巣15件、尿道下裂9件、副耳12件、口蓋裂11件であった。また、札幌市内1産院514名の小規模コホートの児については、面接での詳細な発達調査を実施している。

有機フッ素化合物(PFCs)の影響については、大規模コホートを用いて2003年～2011年の濃度の経年変化をPFCsの一斉分析の測定系を確立し検討した。PFCs11種類

(PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoA、PFTrDA、PFTeDA、PFHxS、PFOS)を測定した結果、2003年から2011年で母体血中PFOS、PFOA濃度は有意に減少した一方で、PFNA、PFDA濃度は有意に上昇した。中央値はPFOS 3.83 ng/mL、PFOA 2.67 ng/mL、PFNA 1.36 ng/mL、PFDA 0.563 ng/mL、PFUnDA 1.50 ng/mL、PFDoA 0.188 ng/mL、PFTrDA 0.347 ng/mL、PFHxS 0.324 ng/mLであった。母体血中PFOS、PFOA濃度が出生時体重に与える影響を検討した結果、PFNA曝露レベルが高いほど出生時体重と身長が有意に低かった（per log₁₀-unit: β = -96.1 g、95%CIは -179.3 ~ -12.8 g、 p = 0.02 及び β = -0.685 cm、95%CIは -1.137 ~ -0.233 cm、 p = 0.003）。特に男児に影響が強かった。1歳までのアレルギー症状については、食物アレルギー（12.0%）、アトピー性皮膚炎（10.4%）、気管支喘息（10.5%）について検討した結果、有意な関連は認められなかった。

ダイオキシン類曝露について、これまで測定が難しかったOH-PCB類の一斉分析ができる簡便で分析精度の高い方法を開発し、信頼性を確認した。本法を用いて妊婦268名の血液中OH-PCB濃度の平均は40pg/g-wetであった。大規模コホートの臍帯血44件のPCB濃度を測定したところ総PCB濃度の平均は80ng/g lipidであった。OH-PCB濃度曝露が母児甲状腺機能に及ぼす作用を小規模コホートの母209名、児227名で解析を行った結果、母体血中 Σ OH-PCB濃度と母児甲状腺ホルモン値との間に有意な関連は認められなかった。今後、さらに大きなサンプルサイズで甲状腺ホメオスターシスへの影響を検討し、学童期まで追跡して神経発達へ及ぼす影響を解明していく。PCB濃度とOH-PCB濃度との関連も含めて代謝遺伝子多型の影響も検討する。

ビスフェノールA（BPA）の生殖系、内分泌系への健康リスクについて次世代影響を含

めた疫学研究を行うために微量試料中 BPA を迅速処理、高精度で測定する生体試料分析法の開発を行い、一部測定を行った。同位体希釈 LC/MS/MS 法を採用し、前処理方法と組合せて血中 BPA の分析方法を確立した。母体血 44 検体、臍帯血 57 検体について測定した結果、母体血中の濃度は ND~0.125ng/mL、臍帯血中の濃度は ND~0.175ng/mL であった。分析した血液全試料における回収率（クリーンアップスパイク内標準物質(BPA d-16)/シリンジスパイク内標準物質[BPA d-4])は 60~96%の範囲で良好な結果であった。操作ブランクの平均値は 1 回目 0.040ng/mL、2 回目 0.030ng/mL、3 回目 0.049ng/mL、4 回目 0.036ng/mL であった。母児の濃度相関を検討したところ、臍帯血の BPA 濃度は 0.061 ng/mL（中央値）で、母と同程度であったことから胎児への移行が示唆された。しかし、母・胎児の相関係数は $r=0.11$ と低く（ $p=0.414$ ）で有意な関連は認められなかった。

妊婦の魚介類摂取は胎児発育を促進させると共に、環境化学物質であるメチル水銀の主な曝露源である。メチル水銀の胎児期曝露が出生時体格に与える影響を、小規模コーホート母児 514 組で母親の PCB 濃度や魚摂取による影響を考慮して分析した結果、毛髪中の総水銀濃度と出生体重、身長、頭囲、胸囲との有意な関連は認められなかった。しかし、毛髪中の総水銀濃度が増加するほど、SGA（small for gestational age）リスクの有意な低下が認められた。母親の毛髪水銀の濃度増加に伴う SGA リスク低下は、魚摂取を調整しても有意であったので水銀と交絡する未知の要因（栄養素など）による胎児発育への促進効果を反映していることが疑われた。

環境化学物質の胎児期曝露による児の発育・発達、疾病に影響の解明に、最近、エピジェネティクスが注目されている。本研究では、胎児期環境化学物質曝露が児ゲノム DNA のメチル化に与える影響について、研究の現状と課題を把握することを目的とし、PubMed を用いて 2012 年までの先行研究を検索し内容を精査した。その結果、タバコ由来化学物質や多環芳香族炭化水素などの環境化学物質の胎児期曝露により、児ゲノム DNA のメチル化パターンが変動することが確認された。曝露要因の中では、喫煙曝露によるメチル化の変化が大きかった。DNA メチル化の変化は蓄積することによって遺伝子発現を変化させるため、胎児期の化学物質曝露によって生じる児ゲノム DNA メチル化の変化は、胎児の発育・発達への影響のみならず、出生後の児の健康リスクに影響を及ぼすことが示唆された。

小児の発達障害の中でも発症頻度の高い注意欠損多動性障害（ADHD）の原因として胎児期環境化学物質曝露が示唆されている。本研究では、妊娠中の胎児期喫煙曝露を母親血漿中コチニン測定で評価し、加えて発育過程の両親の喫煙による受動喫煙状況が、ADHD 関連症状に及ぼす影響を検討した。対象者は大規模コーホートで、アウトカムは 8 歳時調査に回答した 619 名について、ADHD 関連症状を Conners3 日本語版を用い、胎児期の母の喫煙状況、7 歳時の両親の喫煙状況を調べ、ストレスフルイベント数、養育環境得点の喫煙（受動喫煙）の影響を解析した。その結果、妊娠前及び妊娠中の喫煙者は ADHD 関連症状の各得点が高い傾向を示したが有意ではなかった。調査票による 7 歳時の母親または父親の喫煙状況が ADHD（注意欠損多動性障害）に影響を及ぼすことが示唆されたが、さらに社会的要因も考慮した多変量解析を行う必要がある。また生育環境としてストレスイベント数の多さが症状を強める可能性が示された。今後は 7 歳時の受動喫煙曝露を児の尿中コチニン測定で客観的に評価するとともに、他の環境化学物質曝露や社会的環境の要因を考慮したリスク評価が課題である。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

研究分担者

水上 尚典

（北海道大学大学院医学研究科生殖・発達
医学講座産科・生殖医学分野教授）

遠藤 俊明

（札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖
内分泌科准教授）

千石 一雄

（旭川医科大学医学部産婦人科学講座
教授）

野々村 克也

（北海道大学大学院医学研究科外科治療学
講座腎泌尿器科外科学分野教授）

有賀 正

（北海道大学大学院医学研究科生殖・発達
医学講座小児科学分野教授）

梶原 淳睦

（福岡県保健環境研究所保健科学部生活
化学課長）

松村 徹

（いであ株式会社環境創造研究所副所長）

石塚 真由美

（北海道大学大学院獣医学研究科環境獣
医学講座毒性学分野教授）

松浦 英幸

（北海道大学大学院農学研究院応用生命
科学部門生命有機化学分野教授）

安住 薫

（北海道大学環境健康科学研究教育セン
ター特任講師）

佐々木 成子

（北海道大学大学院医学研究科予防医学
講座公衆衛生学分野助教）

吉岡 英治

（旭川医科大学医学部健康科学講座地域
保健疫学分野准教授）

池野 多美子

（北海道大学環境健康科学研究教育セン
ター特任講師）

荒木 敦子

（北海道大学環境健康科学研究教育セン
ター特任講師）

宮下 ちひろ

（北海道大学環境健康科学研究教育セン
ター学術研究員）

研究協力者

Yila Thamar、伊藤 佐智子、金澤 文子

（北海道大学環境健康科学研究教育セン
ター）

馬場 俊明、Braimoh Titilola、
樫野 いく子、岡田 恵美子、小林 澄貴、
伊藤 久美子

（北海道大学大学院医学研究科予防医学
講座公衆衛生学分野）

櫻木 範明

（北海道大学大学院医学研究科生殖・発達
医学講座生殖内分泌・腫瘍学分野）

長 和俊

（北海道大学病院周産母子センター）

山田 俊

（北海道社会保険病院周産期医療センター）

白石 秀明

（北海道大学病院小児科）

馬場 剛

（札幌医科大学産婦人科学講座）

西條 泰明

（旭川医科大学健康科学講座）

宮本 敏伸

（旭川医科大学産婦人科学講座）

伊藤 善也

（日本赤十字北海道看護大学臨床医学
領域）

花岡 知之

（北海道療育園美幌療育病院）

平田 輝昭、千々和 勝己、黒川 陽一、
平川 博仙、堀 就英、中川 礼子、
芦塚 由紀、小野塚 大介、高尾 佳子、
飛石 和大、安武 大輔

（福岡県保健環境研究所）

戸高 尊

（九州大学医学部）

飯田 隆雄

（北九州生活科学センター）

山本 潤、菅木 洋一、水谷 太

（いであ株式会社 環境創造研究所）

中澤 裕之、斉藤 貢一、伊藤 理恵、
岩崎 雄介、中田 彩子、手塚 浩子
（星薬科大学薬品分析化学教室）

蜂谷 紀之

（環境省国立水俣病総合研究センター）

安武 章

（熊本大学大学院自然科学研究科）

研究協力機関

慶愛病院、えんどう桔梗マタニティクリニ
ック、白石産科婦人科病院、公立芽室病院、

青葉産婦人科クリニック、帯広協会病院、秋山記念病院、札幌医科大学附属病院、北海道大学病院、北見赤十字病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、朋佑会札幌産科婦人科、函館中央病院、町立中標津病院、はしもとクリニック、王子総合病院、旭川医科大学病院、札幌徳州会病院、旭川赤十字病院、市立稚内病院、釧路労災病院、札幌厚生病院、士別市立病院、室蘭日鋼記念病院、市立札幌病院、幌南病院、市立函館病院、道立紋別総合病院、天使病院、函館五稜郭病院、中村病院、勤医協札幌クリニック、北見レディースクリニック、帯広厚生病院、釧路赤十字病院、名寄市立総合病院、遠軽厚生病院、市立釧路総合病院、札幌東豊病院

A. 研究目的

北海道全域の 37 の地域病院の協力を得て母体血および臍帯血の採取保存、化学物質曝露量の測定を行い、前向きコホート研究を実施し、ヒトでの科学的な根拠が乏しかった PCBs・ダイオキシン類や有機フッ素化合物などの環境化学物質による先天異常や Small for Gestational Age (SGA) および低出生体重 (LBW)、免疫アレルギーや発達への影響について日本の疫学データをもって応える。

PFOS、PFOA に代表される有機フッ素化合物 (PFCs) は、絶縁性・撥水撥油性をはじめとする優れた特性を有することから、衣類・建材・界面活性剤など幅広い分野で使用されている。人は主に飲料水や赤肉、魚介類を通して曝露され、胎児への影響が懸念されているが、十分な研究が行われていない。わが国でも 2010 年に PFOS、PFOSF が化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の第一種特定化学物質（一部用途以外の製造・輸入禁止）に指定された。そこで PFOS、PFOA 以外の代替品で近年多用される長鎖の化合物を含めた PFCs の妊婦の曝露評価を行う

必要がある。本研究では、UPLC/MS/MS を用いた一斉分析法を確立して、11 種類の PFCs 濃度を測定し曝露評価を行い、PFCs 濃度の経年変化を検討する。また PFCs 胎児期曝露による出生児の体格への影響や PFCs 曝露とアレルギー症状との関連を検討する。

水酸化 PCB (OH-PCB) は、PCB が生体内で代謝を受け産生される物質である。近年 OH-PCB がその構造から人への影響が大きく PCB と同様に生体内に蓄積し、妊娠中の曝露により胎盤を透過して胎児へ移行することが報告されているが、母児甲状腺ホルモン値への影響はほとんど研究されていない。本研究では、ダイオキシン、PCB 類一斉分析法を改良し、同一試料から OH-PCB (5 異性体) も同時に測定できる分析法を開発し、測定を行う。今年度は本分析法の精度管理のため国内 4 分析機関で同一試料を用いたクロスチェック試験を実施し、本分析法の信頼性を検討した。また北海道コホートの微量化学物質分析の予備検討として、臍帯血中 PCB 濃度を測定した。母児甲状腺ホルモン値への影響について本研究では、札幌コホートの妊娠期母体血中 OH-PCB 曝露と母児甲状腺ホルモン値 (TSH、FT4) との関連を検討する。

ビスフェノール A (BPA) はポリカーボネートやエポキシ樹脂などの原料として使用されている化学物質である。ヒトは主に経口摂取によって曝露されるが、エストロゲン受容体が活性化することにより、エストロゲン類似作用やアンドロゲン阻害作用を表すことが示唆されている。近年、実験的に思春期早発や神経発達への影響が示唆されるが、生体試料中の BPA 濃度は極めて低いため、リスク評価の際は精確さの高いデータを用いる必要がある。本研究では、微量試料中 BPA の高精度測定法を開発して、ヒト血液 101 検体（母体血

44 検体及び臍帯血 57 検体) に適用し方法の精度を確認する。また開発した微量試料中 BPA の高精度測定法を用いて母体血および臍帯血中の BPA 濃度を測定し、次世代影響を検討する。

妊婦の魚介類摂取は胎児発育を促進させると共に、環境化学物質であるメチル水銀の主な曝露源である。一般環境で生活する集団について、極低濃度のメチル水銀の胎児期曝露が出生時体格に与える影響は明確になっていない。この理由の一つとして、母親が魚介類を摂取することによる胎児発育への利点が、メチル水銀による負の影響に交絡する可能性が示唆された。本研究ではメチル水銀の胎児期曝露による出生時体格への影響を、母親の魚摂取による影響を考慮した上で検討する。

環境化学物質の胎児期曝露による児の発育・発達、疾病への影響の作用機序の解明に、最近、エピジェネティクスが注目されている。本研究では、胎児期環境化学物質曝露が児ゲノム DNA のメチル化に与える影響について、研究の現状と課題を把握することを目的として先行研究を精査する。

児童の発達障害の中でも発症頻度の高い注意欠損多動性障害 (ADHD) のリスク要因として胎児期の環境化学物質曝露影響が示唆されている。本研究は、胎児期環境要因の一つとして喫煙曝露に注目し、妊娠中の母親血漿中コチニン測定による評価と、発育過程の両親の喫煙状況は調査票で聴取して、ADHD 関連症状に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

1. 先天異常の発生状況

平成 15 年から平成 24 年 12 月末までに、北海道内の 37 産科医療施設で妊婦健診を受け、本調査への参加に同意した妊婦

20,940 名のうち、新生児個票が平成 24 年 12 月末まで提出された 19,680 件（生産、死産、流産含む）を対象として先天異常の出産頻度を算出した。

2. 妊婦の有機フッ素化合物 (PFCs) 濃度の経年変化

対象者は、北海道全域 37 病院が参加している前向きコーホート研究において 2003～2011 年に登録した妊婦 20,737 名から 2 年ごとに 30 名をランダム抽出した 150 名である。妊娠 28～31 週の母体血血漿を分析試料とし、2003～2011 年における PFCs 11 化合物濃度の経年変化を検討した。

前処理方法は、血漿 0.5 mL に安定同位体標識物質 PFHxA-¹³C₂、PFHxS-¹³C₃、PFOA-¹³C₄、PFNA-¹³C₅、PFOS-¹³C₄、PFDA-¹³C₂、PFUdA-¹³C₂ を各 2.5 ng 添加し、アセトニトリル溶液 2 mL を加えて攪拌、15 分間遠心分離した。液相を分取した後、Envi-carb 25 mg と酢酸 50 μL を添加し、攪拌、遠心分離を 15 分間行った。次に分取した液相を窒素気流下で乾固させメタノール 0.5 mL に再溶解したものを試料溶液とした。

LC 装置は Waters 製 ACQUITY UPLC system、MS/MS 装置は Waters 製 Micromass Quattro Premier を使用した。分析カラムは Ethylen-bridged (BEH) C18 column (1.7 μm、2.1 × 50 mm) を使い、リテンションギャップカラム BEH C18 column (1.7 μm、2.1 × 100 mm) を設置した。移動相には 2 mM 酢酸アンモニウムの水/メタノール混液を用いて、流量 0.3 mL/min で送液し、試料溶液 5 μL を UPLC/MS/MS に注入して PFCs 11 化合物の一斉分析を行った。

3. 有機フッ素化合物 (PFCs) の胎児期曝露による出生時体重への影響

大規模コホート研究において、2003年～2009年までに登録した母児17,869名から各年300名をランダム抽出し、UPLC/MS/MSを用いて2,095名の妊娠後期の母体血中PFCs 11化合物の一斉分析を行った。自記式質問票や出産時の医療記録から情報を得た。PFCsは、妊娠後期血漿を用いてUPLC/MS/MSにより測定を行った。統計解析は、PFCs濃度と出生児の体格との関連については重回帰分析を行った。母体血中のPFCsの濃度を常用対数に変換した。交絡因子の調整には、母親の出産時の年齢、妊娠前BMI、教育歴、血漿コチニン濃度、妊娠初期の飲酒歴、出産回数、出産児の性別、在胎週数、そして、各PFCの濃度を除いたその他10種類のPFCsの合計濃度で調整を行った。

4. 有機フッ素化合物（PFCs）の胎児期曝露による1歳までのアレルギー症状との関連

自記式調査票から妊婦とその配偶者の属性などを調査し、医療診療録から児の性別、出生時体重などを収集、1歳時の調査票から児の健康状態、母乳状況などを親の回答により収集した。独立変数を母体血中PFCs濃度、従属変数を児のアレルギー症状（食物アレルギー・アトピー性皮膚炎・気管支喘息）とし、母の年齢、出産経歴、母の教育歴、妊娠中のコチニン濃度、両親のアレルギー疾患既往歴、児の性別、母乳栄養期間、集団保育歴で調整後、多重ロジスティック回帰分析を行った。

5. 微量ダイオキシン類、水酸化PCB（OH-PCB）測定法の開発

妊婦の血液中OH-PCBを測定するため、より高感度にOH-PCBを検出できる改良として固相カラムによる精製を加えた。また、LC/MS/MSでOH-PCBを測定するた

め、分離用カラム、モニターイオンを検出した。分析対象は札幌市内一産科の妊婦268名の血液とした。妊婦の多くは（PCBの製造および使用が中止された）1970年以降に出生しており、血液中総PCB濃度平均は約0.3ppbで比較的低濃度であった。そこで血液中総PCB濃度の高い検体

（0.5ppb以上）のOH-PCB濃度を測定した。血液および母乳中PCBs・ダイオキシン類一斉分析方法ではOH-PCBは硝酸銀シリカゲルカラムに保持されていたため、50%ジクロロメタン-ヘキサンでOH-PCBを溶出した。さらに、OH-PCB画分を濃縮・乾固し、0.5mlメタノールに溶解した後、固相カラムをEnvi18カラムに変更した。精製した試料にシリンジスパイクを添加しLC/MS/MSで測定した。モニターイオンは従来最も強度の強いM⁺イオンを使用したが、塩素イオン（35）を使用しバックグラウンドの低い測定条件に変更した。本分析法の精度管理のため国内4分析機関で同一試料を用いたクロスチェック試験を実施した。本分析方法に従い、北海道コホート臍帯血44件について、臍帯血6gを用いて分析を行った。

6. 水酸化PCB（OH-PCB）胎児期曝露による母児甲状腺機能への影響

2003年～2005年に同一産科病院にて参加登録した母児514組のうち、母体血中OH-PCB濃度および甲状腺ホルモン値の両方が得られた母209名、児227名（うち男児108名、女児119名）を解析対象として重回帰分析を行った。

7. 血液中のビスフェノールA（BPA）の分析

開発した同位体希釈-液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計（以降ID-LC-MS/MS）をヒト血液試料101検体

（母体血 44 検体及び臍帯血 57 検体）に適用した。内標準物質として、BPA-d₁₆ をクリーンアップスパイク、BPA-2,2',6,6'-d₄（BPA-d₄）をシリンジスパイクとして用いた。また、固相充填済み樹脂製カートリッジカラムとして ISOLUTE マルチモード（500mg/3mL, Biotage 社製；904-0050-B）を用いた。

操作ブランク及び分析法の検出下限値（MDL：Method Detection Limit）を検討するため、ヒト血液試料 101 検体（母体血 44 検体及び臍帯血 57 検体）は、4 ロットにおいて BPA 測定分析を行い、各ロットについて操作ブランク試験をそれぞれ 5 回実施した。測定分析における品質管理の一環として 8 試料（全検体数の 7.9%）について二重測定を実施した。

測定における各試料の回収率（クリーンアップスパイク内標準物質（BPA d-16）/シリンジスパイク内標準物質（BPA d-4））の値を用い、回収率を計算した。装置の応答変動の確認のため、チェック用標準液（BPA 濃度 1.0ng/mL）を実試料 7～10 検体ごとに測定し、その相対感度係数（RRF）を検量線作成時の RRF と比較した。

8. 母体血と臍帯血中のビスフェノール A（BPA）濃度の相関

同位体希釈-液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計（ID-LC-MS/MS）をヒト血液試料に適用し血中 BPA 濃度を測定した。母児 BPA 濃度の関連を検討するため、出産時に母体血と臍帯血を採取して、同位体希釈 LC-MS/MS 法（検出下限値 0.048 ng/mL）で血中 BPA 濃度を測定した。自記式質問票で母親と配偶者の妊娠中の喫煙・飲酒状況、食生活や教育歴、世帯収入などを調査し、医療診療録から産科既往歴や分娩時所見などに関する情報を入手した。

9. メチル水銀の胎児期曝露による出生時体格への影響

本研究の対象者は 2002 年から 2005 年の間で札幌 1 産院コーホートに参加登録された母児 514 組である。妊娠中の自記式調査票から両親の属性、既往歴、喫煙や飲酒状況を、また分娩出生時の医療診療記録から出生時体格や在胎週数などを得た。母親の出産後 5 日以内に得られた食事摂取頻度調査票から妊娠中の魚摂取量を算出した。母親の毛髪を出産後 5 日以内に採取し、メチル水銀の曝露指標として毛髪中の総水銀濃度を酸化燃焼金アマルガム法で測定した。調査票と水銀の両方のデータが得られた母児 367 名について、毛髪中の総水銀濃度と魚摂取量は Log₁₀ 変換し重回帰分析で使用した。毛髪中の総水銀濃度と出生時体格との関連性は、交絡因子で調整された重回帰解析によって評価した。毛髪中の総水銀濃度と SGA との関連性は、交絡因子で調整したロジスティックス回帰分析によって評価した。

10. 環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクスに関する研究

本研究では、胎児期環境化学物質曝露が児ゲノム DNA のメチル化に与える影響について、検索エンジンとして PubMed を使用して 2012 年までの先行研究を検索して報告内容を精査した。Key words は「DNA methylation exposure cord blood」および「methylation exposure (pregnancy OR birth)」で英文の原著論文を検索した。ヒットした多数の論文の中から、胎児期化学物質曝露の DNA メチル化への影響を調べた疫学研究（原著論文）を検討した。レビュー等は除いた。

11. 胎児期環境化学物質曝露による注意欠損多動性障害（ADHD）への影響

対象者は、大規模コーホートで8歳時調査票のデータが揃った619名である。化学物質としてまず胎児期喫煙曝露をとりあげ、喫煙曝露評価は、妊娠中母親血漿中のコチニン値を測定し、妊娠前、妊娠中、7歳時の喫煙状況は調査票により得た。ADHD関連症状はConners3の日本語版保護者用を使用し、ADHD主症状である「不注意」「多動性/衝動性（以下、多動衝動）」と「Conners総合指標」得点を用いた。3項目の得点は、いずれも年齢層別、男女別に分けてプロフィールでT得点化して解析した。その他の環境要因として、塩川宏郷のライフイベント質問票（25問）、養育環境調査票（HOME）を一部学童期に合うよう改変し用いた。

ADHD各得点と要因のカテゴリ一間の比較には、Man-WhitneyのU検定、またはKruskal-Wallis検定を用いた。連続変数の検定にはT検定を、ADHD各得点との関連はSpermanの相関係数を用いた。有意確率は5%とした。

倫理面への配慮

疫学調査は北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび大学院医学研究科医の倫理委員会の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮し、対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。すべての実験・研究は、「ヒト組織及び動物を用いた実験指針」に従った。以上のように、本研究は倫理面の十分な配慮のうえ行った。

C. 研究結果

1. 先天異常の発生状況

平成24年度に登録妊婦は20,940名で、新生児個票が得られた19,680名（生産、死産、流産含む）のうち、先天異常総数は378件（1.92%）、そのうちマーカー異常266件、その他143件であった。最も頻度が高かったのは先天性心疾患で70件、うち心室中隔欠損症31件、心房中隔欠損症10件、肺動脈（弁）狭窄症6件であった。続いて頻度順にダウン症候群24件、口唇口蓋裂20件、多指症19件、水腎症15件、停留精巣・非触知精巣15件、尿道下裂9件、副耳12件、口蓋裂11件であった。

2. 妊婦の有機フッ素化合物（PFCs）濃度の経年変化：2003-2011年

検出率は、PFHxA 13.3%、PFHpA 23.3%、PFDoA 73.3%、PFTrDA 97.3%、PFTeDA 28.0%、PFBS 14.0%、PFHxS 80.7%だった。母体血中濃度の中央値は、PFOA 1.35 ng/mL、PFNA 1.04 ng/mL、PFDA 0.51 ng/mL、PFUdA 1.23 ng/mL、PFDoA 0.15 ng/mL、PFTrDA 0.29 ng/mL、PFHxS 0.32 ng/mL、PFOS 3.55 ng/mL、 Σ PFCs（各PFCs濃度の合計）9.79 ng/mLだった。経年変化を見ると2003年から2011年で母体血中PFOS、PFOA濃度は有意に減少した。一方、PFNA、PFDA濃度は有意に上昇した。

3. 有機フッ素化合物（PFCs）の胎児期曝露による出生時体重への影響

PFNA曝露は、出生時体重（per log₁₀-unit: β =-96.1 g、95%CI、-179.3 to -12.8 g、p=0.02）と身長（ β =-0.685 cm、95%CI、-1.137 to -0.233 cm、p=0.003）で有意な負の関連がみられ濃度が高いほど体重も身長も減少した。その関係は、性別で層別した結果、男児の出生時体重と身長

において有意な負の関連が見られた（per log₁₀-unit: β =-136.4 g、95%CI、-253.8 to -19.2 g、p=0.02； β =-0.819 cm、95%CI、-1.472 to -0.166 cm、p=0.014）。また、PFUnDA 及び PFTrDA の母体曝露においては、女兒で出生時体重との弱い負の相関が見られた。一方で、他の PFCs 曝露と児の出生体格においては、減少させる方向であったが有意の関連は見られなかった（per log₁₀-unit: β =-96.8 g、95% CI、-194.9 to 1.3 g； β =-103.5 g、95% CI、-207.7 to 0.7 g）。

4. 有機フッ素化合物（PFCs）の胎児期曝露による1歳までのアレルギー症状との関連

1歳までのアレルギー症状の発症率は、食物アレルギー（12.0%）、アトピー性皮膚炎（10.4%）、気管支喘息（10.5%）だった。母体血中 PFCs 濃度は、諸外国および国内と比較して相対的に低い濃度であった（中央値 PFOS 3.44 ng/mL；PFOA 2.01 ng/mL；PFNA；1.15 ng/mL；PFDA 0.51 ng/mL；PFUDA 1.40 ng/mL）。PFCs 濃度と1歳までのアレルギー症状との間に有意な関連は認められなかった。今後、感染症を含め、アレルギー症状が明瞭になる学童期まで前向きに検討する必要がある。

5. 微量ダイオキシン類、水酸化 PCB（OH-PCB）の測定法の開発

これまでの測定の結果、血液中総 OH-PCB 濃度の平均は 40pg/g で血液中総 PCB 濃度の約 4% であった。本分析法の精度管理のため国内 4 分析機関で同一試料を用いたクロスチェック試験を実施した。各分析機関の OH-PCB 主要 6 種異性体の測定値の変動率（CV）は 9~17% で良く一致し、我々の一斉分析法の分析精度の信頼性は確保されたと考えられた。また、北海道コー

ホートの微量化学物質分析の予備検討として、臍帯血中 PCB 濃度を測定したところ総 PCB 濃度の平均は 80ng/g lipid であった。

6. 水酸化 PCB（OH-PCB）胎児期曝露による母児甲状腺機能への影響

妊娠期の母体血中 OH-PCB 曝露と母児甲状腺ホルモン値（TSH、FT4）との関連を検討した結果、母体血中 Σ OH-PCB 濃度と母児甲状腺ホルモン値との間に crude 解析、および交絡要因で調整を行った adjust model ともに有意な関連は認められなかった。今後、さらに大きなサンプルサイズで代謝遺伝子多型が及ぼす PCB 濃度と OH-PCB 濃度との関連も含めて甲状腺ホメオスターシスへの影響を検討し、学童期まで追跡して神経発達へ及ぼす影響も評価する必要がある。

7. 血液中のビスフェノール A（BPA）の分析

試料 101 検体は、4 ロットにわけて分析を行い、操作ブランク試験を実施した結果、操作ブランクの平均値は 1 回目 0.040ng/mL、2 回目 0.030ng/mL、3 回目 0.049ng/mL 及び 4 回目 0.036ng/mL と 0.1 ng/mL 未満であった。また 4 回の操作ブランク試験の結果より計算された MDL は 1 回目 0.032ng/mL、2 回目 0.015ng/mL、3 回目 0.048ng/mL 及び 4 回目 0.045ng/mL であった。操作ブランク及び MDL は、0.1ng/mL 未満で、二重測定における差は 5.3~20% であった。

ヒト血液試料 101 検体（母体血 44 検体及び臍帯血 57 検体）について、血液中の BPA 濃度は、ND ~ 0.18ng/mL（平均値 0.075ng/mL、中央値 0.069ng/mL）であった。

検体の測定における各試料の回収率は

60～96%の範囲であった。装置の応答変動の確認のため、チェック用標準液（BPA濃度 1.0ng/mL）を実試料 7～10 検体ごとに測定し、その相対感度係数（RRF）を検量線作成時の RRF と比較した。各測定におけるチェック標準液の RRF は、4 回の分析ロットで 89～101%の範囲であった。また、測定ごとの RRF（平均）は、0.98、0.99、0.98 及び 0.98 であり、測定間の差がないことが確認された。

8. 母体血と臍帯血中のビスフェノール A（BPA）濃度の相関

母児の母体血中 BPA 濃度は 0.047 ng/mL、また、臍帯血中 BPA 濃度は 0.055 ng/mL で、母と同程度であったことから胎児への移行が示唆された。濃度に関係する要因を検討すると、世帯収入が年間 500 万円未満では、臍帯血中 BPA 濃度が有意に高かった（ $p=0.021$ ）。しかし、母・胎児の相関係数は $r=0.11$ （ $p=0.414$ ）で統計的に有意な関連は認められなかった。

9. メチル水銀の胎児期曝露による出生時体格への影響

毛髪中の総水銀濃度と出生時体格との関連について、魚摂取量を含めた交絡要因を調整した多変量解析で検討した結果、毛髪中の総水銀濃度と出生体重、身長、頭囲、胸囲との有意な関連は認められなかった。しかし、毛髪中の総水銀濃度が増加するほど、SGA リスクの有意な低下が認められた。本研究では、一般環境レベルでのメチル水銀の胎児期曝露は出生時体格に悪影響を及ぼさない可能性が示唆された。また本研究は 1 つの可能性として、母親の毛髪水銀の濃度増加に伴う SGA リスク低下は、魚摂取で調整しても有意に予防効果が見られたので、水銀や魚摂取とさらに交絡している他の要因（栄養素など）による胎児発育へ

の促進効果を反映している可能性がある。

10. 環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクスに関する研究

胎児期化学物質曝露の DNA メチル化への影響を調べた疫学研究の英語原著論文は 19 報あった。曝露要因としては、妊娠中の喫煙が 10 報と最も多く、喫煙以外の曝露では、多環芳香族炭化水素（PAHs）が 3 報、有機フッ素化合物（PFCs）、有機塩素系化合物（DDE）が各 1 報、天然由来のヒ素（3 報）および鉛があった。19 報の疫学研究のうち、ゲノム全体のメチル化状態を調べたものが 11 報と一番多く、ELISA 法でゲノム全体のメチル化率を調べる方法や、LINE-1、Alu などの反復配列（ゲノムの半分以上を占める、遺伝子をコードしていない領域）のメチル化率をゲノム全体のメチル化率の指標として測定する方法が用いられていた。DNA メチル化解析の対象組織については、19 報の内 10 報で、臍帯血の DNA メチル化を測定し、胎児期曝露の影響を評価していた。

11. 胎児期環境化学物質曝露による注意欠損多動性障害（ADHD）への影響

ADHD 関連症状得点と調査票による喫煙の有無については、妊娠前に喫煙している群は、「多動衝動」得点が有意に高く（ $p=0.009$ ）、他の 2 得点も高い傾向を示した。7 歳時の母親の喫煙状況は、「不注意」「多動衝動」「Conners 総合指標」すべての得点が、喫煙している群で有意差が認められた（ $p=0.032\sim 0.006$ ）。父親の喫煙状況は「多動衝動」「Conners 総合指標」得点に差があった（ $p=0.014\sim 0.010$ ）。母親、父親とも、非喫煙者より喫煙しているほうが、また途中禁煙しても ADHD 関連症状の各得点が高い結果であった。

その他の連続変数で表される要因と

ADHD 得点との相関では、「不注意」得点は、家族人数が多いほど、養育環境得点が高いほど、ライフイベント数が多いほど「不注意」得点が高かった（それぞれ $r=-0.146$ 、 $p<0.001$ 、 $r=-0.291$ 、 $p<0.001$ 、 $r=0.354$ 、 $p<0.001$ ）。「多動衝動」得点は、とライフイベント数が多いほど（ $r=0.271$ 、 $p<0.001$ ）、養育環境得点が高いほど（ $r=-0.172$ 、 $p<0.001$ ）「多動衝動」得点が高かった。「Conners3 総合指標」得点も、ライフイベント数が多いほど（ $r=0.354$ 、 $p<0.001$ ）、養育環境得点が高いほど「Conners 総合指標」得点は高かった（ $r=-0.270$ 、 $p<0.001$ ）。

D. 考察

本研究で示した先天異常発生状況のデータは、わが国における初めての大規模な地域病院ベースの情報である。日本で唯一の全国規模調査である「日本産婦人科医会先天異常モニタリング（JAOG）」と比較すると、先天異常の出産頻度は 1.80%と近似していた。しかし、形態異常ごとの頻度をみると、水頭症、消化管閉鎖、二分脊椎症、複雑な心奇形等、胎児期に診断され、出生直後に集中的な対応が要求される重篤な形態異常については、JAOG 調査よりも低い傾向がみられた。その理由として、JAOG 調査の協力施設は主に大学病院や地域の大規模病院であり、胎児期から出生直後に集中的治療を行う必要がある重篤疾患が集積する傾向があるのに対して、本研究の協力医療機関は、北海道全域を網羅し大学および大規模病院、専門病院から開業産科クリニックまでさまざまな規模の施設が含まれていることから、一般的な地域の傾向を JAOG よりよく反映しているためと考えられる。

有機フッ素化合物（PFCs）については、日常生活レベルの PFCs 曝露では、より炭

素鎖長の長い PFCs の曝露と出生時体格の間に負の関連がみられた。動物実験から、炭素鎖の短い PFCs はきわめて早く尿中から排泄されるのに対して、PFOA より長い炭素鎖を持つ PFCs は、クリアランス値が低く、より高い残存性と毒性を示す傾向があることが示唆されている。さらに、PFNA（C9）の腎排泄率が性別により違いがあり、男児ではより腎排泄率が低いことも示されている。また、より長い炭素鎖を持つ perfluorinated carboxylic acids（PFCAs）では、PFOA より低い濃度で生物学的な反応を起こすことが知られていることから本研究結果はこれらの研究結果を反映している。

POPs 条約に含まれたため PFOS、PFOA の使用は抑制されているが、代替化合物の使用が増えていることが危惧される。2003～2011 年の濃度の変化は、PFOA 33.5%、PFHxS 23.5%、PFOS 48.9%、 Σ PFCs は 26.2%減少した。一方で PFNA 14.3%、PFDA 8.6%上昇した。この結果は、PFOS、PFOA 濃度は規制により、ヒト血中濃度も減少したことが示唆された。また、我が国においても、蓄積性が高いことが報告されている PFNA、PFDA、PFUdA などの長鎖の PFCs 濃度の上昇が認められていることから、今後これらの化合物についてもリスク評価を行う必要があることが示唆された。

アレルギーについては、今後、母児 2,095 組について、引き続き母体血中 PFCs 濃度と 2 歳・4 歳のアレルギー疾患および感染症との関連を検討し、胎児期 PFCs 曝露が出生後の免疫アレルギーへ及ぼす影響について明らかにする予定である。

微量ダイオキシン類、水酸化 PCB（OH-PCB）の一斉分析法は、分析精度の信頼性が確保されたと考えられた。母体血中 Σ OH-PCB 濃度と母児甲状腺ホルモン

値との間に有意な関連は認められなかったが、さらに大きなサンプルサイズで代謝遺伝子多型が及ぼす PCB 濃度と OH-PCB 濃度との関連も含めて甲状腺ホメオスターシスへの影響を検討し、学童期まで追跡して神経発達へ及ぼす影響も評価する予定である。

血液中の BPA は、開発した血液中のビスフェノール A (BPA) の測定分析方法としては完成したものとする。妊娠中の母親血液と臍帯血の相関は認められなかった。今後は濃度に関係する要因をさらに検討するとともに、胎児も成人と同レベルの曝露であるので、発達などへの影響を検証する必要がある。

一般環境で生活する集団について、メチル水銀の胎児期曝露が出生時体格に与える影響について、妊娠中の魚摂取量を考慮して検討したが、母親毛髪中の総水銀濃度と出生体重、身長、頭囲、胸囲との有意な関連は認められなかった。一般環境レベルでのメチル水銀の胎児期曝露は出生時体格に悪影響を及ぼさない可能性が示唆された。しかし、毛髪中の総水銀濃度が増加するほど、SGA リスクの有意な低下が認められ、魚摂取による胎児発育への促進効果を反映していることが疑われた。

胎児期環境化学物質曝露が児ゲノム DNA のメチル化に与える影響について、先行研究を精査した結果、タバコ由来化学物質や多環芳香族炭化水素などの環境化学物質の胎児期曝露により、児ゲノム DNA のメチル化パターンが変動することが確認された。曝露要因では、喫煙曝露によるメチル化の変化が大きかった。DNA メチル化の変化は蓄積することによって遺伝子発現を変化させるため、胎児期の化学物質曝露によって生じる児ゲノム DNA メチル化の変化は、胎児の発育・発達への影響のみならず、出生後の児の健康リスクに影響を

及ぼすことが示唆された。

胎児期の喫煙曝露がリスク要因としてあげられる注意欠損多動障害 (ADHD) は、7 歳時の母親または父親の喫煙状況の影響が強い可能性が示された。ストレスフルライフイベントなど生育過程の環境要因の影響も示唆された。今後は多変量解析により、胎児期喫煙曝露を評価すると共に、7 歳時調査で採取した尿のコチニン値を測定し、生活環境での受動喫煙曝露影響を確認する予定である。さらには ADHD 発症に関連する遺伝子と環境の交互作用を解明することで、予防策につながる環境要因を明らかにしていく。

E. 結論

本コホート参加妊婦で 20,940 人のうち、新生児個票が得られた 19,680 名（生産、死産、流産含む）のうち、先天異常総数は 378 件（1.92%）であった。今後は、PCBs・ダイオキシン類、PFOS 等の有機フッ素化合物 (PFCs) およびビスフェノール A 曝露の影響について先天異常、SGA、免疫アレルギー等について出生コホート内症例対照研究の形で検討する。さらに、先天異常、発育など次世代影響の重要な交絡要因となる母体血中葉酸濃度や葉酸サプリメント摂取、母の能動および受動喫煙の有無、代謝酵素遺伝子多型を考慮して、先天異常および胎児発育や乳幼児期の発達、免疫アレルギーなど環境化学物質による次世代影響について微量分析を確実にを行うことにより、世界的にも初めて人の疫学研究で実証的に解明することが可能となるであろう。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Yamada T, Morikawa M, Kishi R, Sengoku K, Endo T, Saito T, Cho K,

- Minakami H: First-trimester serum folate levels and subsequent risk of abortion and preterm birth among Japanese women with singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2013, 287(1):9-14.
2. 荒木敦子, 金澤文子, 河合俊夫, 永滝陽子, 森本兼囊, 中山邦夫, 柴田英治, 田中正敏, 瀧川智子, 吉村健清, 力寿雄, 西條泰明, 岸玲子: 戸建て住宅における微生物由来揮発性有機化合物曝露と居住者のアレルギーとの関連. *北海道医学雑誌* 2012, 87(6):286.
 3. 岡田恵美子, 佐々木成子, 西條泰明, 鷺野孝揚, 宮下ちひろ, 小林澄貴, 小西香苗, 伊藤陽一, 伊藤理恵, 中田彩子, 岩崎雄介, 斉藤貢一, 中澤裕之, 岸玲子: 有機フッ素化合物の胎児期曝露と乳幼児のアレルギー症状および感染症との関連. *北海道医学雑誌* 2012, 87(4-5):184.
 4. アイツバマイゆふ, 荒木敦子, 岸玲子: 室内空気質中フタル酸エステル類曝露とアレルギーへの影響. *Endocrine Disrupter News Letter* 2012, 15(1):2.
 5. Takigawa T, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, Kishi R: A longitudinal study of aldehydes and volatile organic compounds associated with subjective symptoms related to sick building syndrome in new dwellings in Japan. *Sci Total Environ* 2012, 417-418:61-67.
 6. 宮下ちひろ: 胎児期ダイオキシン類曝露が乳幼児のアレルギーおよび感染症リスクに与える影響. *北海道医学雑誌*. vol. 87; 2012: 78.
 7. 那須民江, 岸玲子: 胎生期低栄養と小児の健康. *日本衛生学雑誌*, 2012, 67(1):21.
 8. Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, Braimoh TS, Kashino I, Kobayashi S, Okada E, Baba T, Yoshioka E, Minakami H, Endo G, Sengoku K, Kishi R: Effects of Maternal 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms and Tobacco Smoking on Infant Birth Weight in a Japanese Population. *Journal of Epidemiology*, 2012, 22(2):91-102.
 9. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, Konishi K, Ito YM, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012, 112(1):118-125.
- 2) 学会発表
1. Okada E, Kashino I, Matsuura H, Yamamoto J, Sasaki S, Miyashita C, Matsuura T, Kishi R: Levels of perfluorinated chemicals in plasma samples of pregnant women from 2003-2011 in Hokkaido Japan. In: *BiCCA. Taipei*; 2012.
 2. Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Okada E, Kobayashi S, Baba T, Kajiwara J, Todaka T, Iwasaki H, Nakazawa H, Hachiya N, Yasutake A, Kishi R: Dioxins, Perfluorooctane sulfonate, Perfluorooctanoic Acid in the Blood, and Mercury

- Concentrations in the Hair During Perinatal Period in Japan. In: ISES. Seattle; 2012.
3. Miyashita C, Ikeno T, Sasaki S, Okada E, Kobayashi S, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R: Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on infant health. In: BiCCA. Taipei; 2012.
 4. Kishi R: Health Effect of prenatal persistent organic pollutant exposure focused on PCDD/PCDF, dioxin-like PCB and PFOS and PFOA. In: BiCCA. Taipei; 2012.
 5. Kishi R: Cohort Profile of the Hokkaido Study of Environment and Children's health on malformation, development, and allergy in Japan. In: BiCCA. Taipei; 2012.
 6. Araki A, Miyashita C, Ikeno T, Sasaki S, Okada E, Ait Bamai Y, Tajima S, Cong S, Ukawa S, Kawai T, Tsuboi T, Kishi R: Research plan for 7-year old survey of the Hokkaido Study. In: BiCCA. Taipei; 2012.
 7. Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Ait Bamai Y, Takeda T, Yoshioka E, Shuji T, Ukawa S, Cong S, Kishi R: Determination of Phthalate Metabolites in Urine of Children and Their Family-Exposure Assessment to Plasticizer and Flame Retardants and Their Risk on Children. In: ISES. Seattle; 2012.
 8. Araki A: Determination of phthalate metabolites in urine of children and their family -Exposure assessment to plasticizer and flame retardants and their risk on children (3)-. In: ISES. Seattle; 2012.
 9. 多島秀司, 荒木敦子, 坪井樹, 河合俊夫, 斎藤育江, アイツバマイゆふ, 竹田智哉, 鶴川重和, 吉岡英治, 岸玲子: ハウスダスト中に含まれるリン酸トリエステル類の濃度と住居環境. In: 第64回北海道公衆衛生学会. 札幌; 2012.
 10. 多島秀司, 荒木敦子, 坪井樹, 河合俊夫, アイツバマイゆふ, 吉岡英治, 岸玲子: 小型携帯サンプラーによる個人を対象とした化学物質の曝露測定について-小学生個人を対象とした測定事例の紹介. In: 第92回北海道医学大会 産業衛生分科会. 札幌市; 2012.
 11. 岸玲子: Well-beingの追求と健康政策: 歴史と21世紀の公衆衛生像を見据えて. In: 日本公衆衛生学会. 山口県; 2012.
 12. 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 岸玲子: 有機フッ化合物 N-EtFOSEの胎児期曝露による雌雄における胎盤遺伝子発現量の変化. In: 第82回日本衛生学会学術総会. 京都; 2012.
 13. 岸玲子: 第14回日本衛生学会学会賞受賞講演: 「出生コーホート研究による次世代影響解明など生涯を通じた人々の健康増進のための環境疫学研究」. In: 第82回日本衛生学会学術総会. 京都; 2012.
 14. 池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明, 岸玲子: 注意欠損・多動性障害 (ADHD) の文献 Review(1)-有病率と発生に関する要因. In: 第82回日本衛生学会学術総会. 京都; 2012.
 15. 小林澄貴, 池野多美子, 馬場俊明, 岸玲子: 注意欠損・多動性障害 (ADHD) の

文献 Review(2)－環境要因と遺伝要因，
その交互作用. In: 第82回日本衛生学会
学術総会. 京都; 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

16. 宮下ちひろ, 佐々木成子, 岡田恵美子,
小林澄貴, 蜂谷紀之, 岩崎雄介, 中澤裕
之, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子: 妊婦血
と毛髪環境化学物質に関連する要因
－環境と子どもの健康北海道スタディ
ー. In: 第82回日本衛生学会学術総会.
京都; 2012.

17. 宮下ちひろ, 佐々木成子, 岡田恵美子,
小林澄貴, 蜂谷紀之, 岩崎雄介, 中澤裕
之, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子: 妊婦血
と毛髪環境化学物質に関連する要因
－環境と子どもの健康北海道スタディ
ー. In: 第82回日本衛生学会学術総会.
京都; 2012.

先天異常の発生状況

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授
研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野教授
研究分担者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科准教授
研究分担者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座教授

研究要旨

国際先天異常モニタリングセンター（Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG）報告によると、わが国の先天異常の発生率は1997年から画像診断による心臓血管形態異常把握開始により、若干の増加を示し約1.7～2%前後となり、その後大きな変動はみられていない。JAOG登録施設は大学病院や地域基幹病院中心であるため、選択バイアスの問題が指摘されている。本研究では北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の施設で妊婦を対象とした前向きコホート研究の一環として北海道における先天異常発生状況を調査している。平成15年から平成24年12月末までに、北海道内の36産科医療施設で妊婦健診を受け、本調査への参加に同意した妊婦20,940名のうち、新生児個票が平成24年12月末まで提出された19,680名（生産、死産、流産含む）を対象として先天異常の出産頻度を算出した。先天異常のある児の総数は378件、マーカー異常266件、その他の異常143件で、先天異常を有する児の出産頻度は1.92%であった。また、JAOG分析基準の在胎22週以降では、出産数19,409名、先天異常のある児は328件で、出産頻度1.69%であった。

研究協力者

伊藤 久美子、馬場 俊明、檉野 いく子、
岡田 恵美子、小林 澄貴
（北海道大学大学院医学研究科予防医学講座
公衆衛生学分野）
長 和俊（北海道大学病院周産母子センター）
山田 俊
（北海道社会保険病院周産期医療センター）
馬場 剛（札幌医科大学産婦人科学講座）
宮本 敏伸（旭川医科大学産婦人科学講座）
吉岡 英治（旭川医科大学健康科学講座）

研究協力機関

慶愛病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、白石産科婦人科病院、公立芽室病院、青葉産婦人科クリニック、帯広協会病院、秋山

記念病院、札幌医科大学附属病院、北海道大学病院、北見赤十字病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、朋佑会札幌産科婦人科、函館中央病院、町立中標津病院、はしもとクリニック、王子総合病院、旭川医科大学病院、札幌徳州会病院、旭川赤十字病院、市立稚内病院、釧路労災病院、札幌厚生病院、士別市立病院、室蘭日鋼記念病院、市立札幌病院、幌南病院、市立函館病院、道立紋別総合病院、天使病院、函館五稜郭病院、中村病院、勤医協札幌クリニック、北見レディースクリニック、帯広厚生病院、釧路赤十字病院、名寄市立総合病院、遠軽厚生病院、市立釧路総合病院、札幌東豊病院

A. 研究目的

わが国の先天異常発生のモニタリングは、1972年より日本産婦人科医会による全国規模の先天異常モニタリングが実施され、その後、国際先天異常モニタリングセンター（Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG）が実施している。JAOGは全国270施設が登録し、国際的な先天異常モニタリングシステムであるInternational Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research（ICBDSR）に報告を行っている。JAOG報告によると、わが国の先天異常の発生率は1997年から画像診断による心臓血管形態異常把握開始により、若干の増加を示し約1.7～2%前後となり、その後、大きな変動はみられていない（平原史樹, 2007）。しかし、JAOG報告は特定の36疾病の発生状況であり、登録施設は大学病院や地域基幹病院中心であるため、選択バイアスの問題が指摘されている（湯浅ら, 2009; 篠崎ら, 2010）。本研究は、平成15年から現在進行中の前向きコホート研究によって、北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の参加施設の協力のもと、北海道における先天異常発生状況を調査することを目的にしている。

B. 研究方法

1. 対象

平成15年から平成24年12月末までに、北海道内の36産科医療施設で妊婦健診を行い、本調査への参加に同意した妊婦は20,940名である。参加登録妊婦が出産した場合、出産施設に「新生児個票」への記載を依頼し、平成24年12月末までに受け付けた新生児個票19,680件について先天異常発生状況を集計した。

2. 方法

参加登録妊婦が出産した場合には、出産施設に新生児の健康状態を7日間観察し、研究班作成の「新生児個票」に記入後、郵送による返送を依頼した。「新生児個票」の質問項目は、出産日、在胎週数、出生時体重、児性別、単・多胎、生・死・流産、妊娠中の疾患、先天異常の有無、先天異常内容などである。先天異常の内容は、先天異常発生に環境要因の関与が考えられる先天性心疾患、口唇口蓋裂、停留精巣などの奇形55種をマーカー奇形として設定し、その他の先天奇形については自由記載とした。提出された全新生児個票（流産、死産含む）から先天異常の発生状況を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

C. 研究結果

1. 出産報告の概要

本研究への出産報告数を地域別でみると、最も報告数の多い地域は道央圏39.6%で、そのほとんどは札幌地区である。次いで十勝圏28.2%、道南圏19.5%と続く（図1）。施設の規模別では、最も多いのは産科病院32.2%で、次に産科クリニック23.2%であった。NICUを持つ地域周産期母子医療センター、総合周産期母子医療センター、道内3大学附属病院は合わせて26.5%であっ