

- di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicology Letters* 2000; 111(3):271-8.
- 7) Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. *Reproductive Toxicology* 1996;10(5): 365-72.
- 8) Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y. Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1996;31(2):170-6.
- 9) Gray LE, Jr., Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences* 2000;58(2): 350-65.
- 10) Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PM. Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1999; 156(2):81-95.
- 11) Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences* 2000;58(2): 339-49.
- 12) Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F. Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. *Toxicology Letters* 2006; 165(1):39-46.
- 13) Tyl RW, Myers CB, Marr MC, et al. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reproductive Toxicology* 2004;18(2):241-64.
- 14) Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reproductive Toxicology* 2003; 17(4):407-12.
- 15) Gray LE, Jr., Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicological Sciences* 2009; 110(2):411-25.
- 16) Bustamante-Montes LP, Hernandez-Valero MA, Flores-Pimentel D, et al. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(4).
- 17) Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. The association between some

- endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2012;47(13):2173-9.
- 18) Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009;35(1):14-20.
- 19) Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environmental Health Perspectives* 2006;114(2):270-6.
- 20) Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(2):303-7.
- 21) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *International Journal of Andrology* 2012;35(3):236-44.
- 22) Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(8):1056-61.
- 23) Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Human Reproduction* 2012;27(4):983-90.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

フタル酸エステル類曝露による先天異常への影響に関する文献レビュー

Ref. No.	著者, 国, 年	研究デザイン	対象者 サンプルサイズ	アウトカム	検体 (採取時期)	測定化合物 (曝露要因)	結果
a. 停留精巣との関連							
19	Main et al. デンマーク 2006	コホート内 症例対照 (Danish-Fin ish cohort)	フィンランド, デンマーク の各 1 大学病院 でリクルートされ た妊婦 症例: 停留精巣 児 <u>62</u> 名 対象: <u>68</u> 名 (ランダム抽出 or 母の属性, 在 胎週数などとマッ チング)	停留精巣 (出生時と生後 3 ヶ月に診断) (他, 児の血中 FSH, インヒビン B, LH, テストステロン, free-テストステロン, SHBG)	母乳 (産後 1-3 ヶ月)	MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP	症例群と対照群で代謝物濃度に有意差なし (p = 0.440–0.823) (症例 vs. 対照: 0.094 vs. 0.103 µg/L MMP; 0.898 vs. 0.976 µg/L MEP; 10.25 vs. 9.09 µg/L MBP; 1.25 vs. 1.20 µg/L MBzP; 10.55 vs. 10.51 µg/L MEHP; 98.52 vs. 91.75 µg/L MiNP)
b. 尿道下裂との関連							
20	Ormond et al. イギリス 2009	症例対照	症例: 尿道下裂 の児 471 名 対照: ランダム 抽出された健康 な児 490 名	尿道下裂	妊娠 3 ヶ月時点での就業形態(職位、 所属、主業務、) から job exposure matrix (Van Tongeren et al. 2002) をもちいて職業曝露の可能性を分類し、 整髪料、印刷インク、洗浄剤、 フタル酸エステル類などの曝露を 評価		妊娠中の整髪料 [曝露 vs. 非曝露, odds ratio (OR) = 2.39; 95% confidence interval (CI), 1.40–4.17]、およびフタル酸エステル類 (OR = 3.12; 95% CI, 1.04–11.46) の職業曝露が児の尿 道下裂のリスクを上げた
17	Choi et al. 韓国 2012	症例対照	尿道下裂児 対照児 (要旨しか入手 できず詳細不 明)	尿道下裂	母の尿 母体血 (時期不明)	フタル酸エステ ル: DEHP, DBP, MEHP, MBP, フェノール類: BPA, PA, n-NP, t-OP	尿中 DEHP (P = 0.006)、n-NP (P = 7.26e-6)、 および血中 PA (P = 0.009)、BPA (P = 7.22e-10) は有意に児の尿道下裂と関連があった。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

c. AGD との関連							
22	Swan et al. アメリカ 2005	前向き出生 コホート (SFF: Study for Future Families)	4 大学病院産科 でリクルートさ れた 18 歳以上の 妊婦 生後 2-36 ヶ月の 男児 85 名	AGI (anogenital index: AGD/body weight)	妊娠時の尿 (時期不明)	MMP, MEP, MiBP, MBP, MBzP, MCPP, MEHP, MEHHP, MEOHP	母の尿中 MBP, MBzP, MiBP の低濃度群に対し て、中濃度と高濃度群はそれぞれ予測 AGI よりも 実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[OR (95% CI): MBP: 中 3.8 (1.2-12.3), 高 10.2 (2.5-42.2); MBzP: 中 3.1 (1.002-9.8), 高 3.8 (1.03-13.9); MiBP: 中 3.4 (1.1-10.5), 高 9.1 (2.3-35.7)]. MEP は低濃度群に対して高濃度群で予測 AGI より も実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[4.7 (1.2-17.4)].
18	Huang et al. 台湾 2009	前向き出生 コホート	羊水穿刺で正常 と診断を受けた 妊婦から出生し た児 65 名 (男児:33 名, 女児: 32 名)	AGD, AGI-W (AGD/birth weight), AGI-L (AGD/birth length)	羊水 妊娠時の尿 (羊水: 時期不明/ 一般的には 15-20 週で行わ れる 尿: 羊水と同日)	MBP, MEHP, MEHP, MBzP, MMP	女児でのみ羊水 MBP 濃度と AGI-W, AGI-L との 間に有意な負の関連があった ($R^2 = -0.143$, $p=0.043$; $R^2 = -0.159$, $p=0.032$). 在胎週数で調整後は AGI-W でのみ有意な負の関 連 ($\beta = -2.73$, $p=0.041$). 尿中 MBP とは AGI-W, AGI-L との間に負の傾向 が見られた ($R^2 = -0.099$, $p=0.09$; $R^2 = -0.073$, $p=0.15$).
21	Suzuki et al. 日本 2012	横断	病院 1 施設から リクルートされ た妊婦とその新 生男児 111 名	AGD (肛門-性器間距 離) AGI	妊娠時の尿 (妊娠 9-40 週: 平 均 29 週)	MMP, MEP, MnBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP	MEHP と AGI との間に有意な負の相関が見られた ($\beta = -0.226$, $p=0.017$). non-smoker では同様の関連は強くみられた (β $= -0.246$, $p=0.011$).
16	Bustamente- Montes et al. メキシコ 2013	前向き出生 コホート	産科クリニック でリクルートさ れた 18 歳以上、 非喫煙、中級階 層の妊婦と 新生男児 73 名	AGD, 陰茎計測値 (全長, 幅, 周囲)	妊娠時の尿 (妊娠後期)	MEP, MBP, MBzP, MEHP (検出率 50% 以 下) total Phthalate (総フタル酸曝露 として代謝物の 総和)	MEHP と児の陰茎長との間に負の関連が見られ た ($\beta = -0.26$ mm per 1 $\mu\text{g/L}$, $P = 0.050$). total Phthalate は児の AGD ($\beta = -0.191$, $P =$ 0.037), 陰茎幅 ($\beta = -0.04$, $P = 0.050$), 陰茎長 (β $= -0.21$, $P = 0.034$) との間に負の関連が見られた。 *代謝物濃度が対数変換されていない

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

ビスフェノーA (BPA) 曝露による先天奇形への影響に関する文献レビュー

Ref. No.	著者, 国, 年	研究デザイン	サンプルサイズ	アウトカム	検体	測定化合物	結果
a. 停留精巣との関連							
19	Fenichel et al. フランス 2012	症例対照	症例：停留精巣児 <u>46名</u> 対照： <u>106名</u>	停留精巣	臍帯血 (出生時)	BPA, Estradiol, Estriol, Estrone, Testosterone, delta 4 andr, DHAS DHEAS, FSH, LH, AMH, Inhibin B	症例と対照群とで BPA 濃度に有意差なし (症例: 1.26 ± 1.13 ng/ml vs. 対照: 1.12 ± 0.86 ; $P=0.38$) 対照群では, 臍帯血中 BPA 濃度とインヒビン B($p<0.01$), 総テストステロン($p<0.05$), 母乳中 PCB138($p<0.03$)と相関あり。
b. 尿道下裂との関連							
17	Choi et al. 韓国 2012	症例対照	尿道下裂児 対照児 (要旨しか入手 できず詳細不 明)	尿道下裂	母体血 母の尿 (時期不 明)	フェノール類: BPA, n-NP, t-OP, PA フタル酸エステル: DEHP, DBP, MEHP, MBP,	血中 BPA ($P = 7.22e-10$)、PA ($P = 0.009$)、 および尿中 DEHP ($P = 0.006$)、n-NP ($P = 7.26e-6$) は有意に児の尿道下裂と関連があ った。

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸玲子	市民協力による環境疫学研究～わが国で初の本格的出生コホート研究の経験から学ぶ～	責任編集 毛利 衛 進士 五十八	地球社会の環境ビジョン —これからの環境学— (日学新書3)	公益財団法人 日本学術協力財団	東京都港区	2013	80-91

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada E., Sasaki S., Kashino I., Matsuura H., Miyashita C., Kobayashi S., Itoh K., Ikeno T., Tamakoshi A., Kishi R.	Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood.	Environ Int.	65C	127-134	2014
Otake Y., Nakajima S., Uno A., Kato S., Sasaki S., Yoshioka E., Ikeno T., Kishi R.	Association between maternal antenatal depression and infant development: a hospital-based prospective cohort study.	Environ Health Prev Med.	19 (1)	30-45	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada T., Morikawa M., Yamada T., 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.	287 (1)	9-14	2013
Okada E., Kashino I., Matsuura H., Sasaki S., Miyashita C., Yamamoto J., Ikeno T., Ito M. Y., Matsumura T., Tamakoshi A., Kishi R.	Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011.	Environ Int.	60	89-96	2013
Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Okada E., Kobayashi S., Kashino I., Itoh K., Nakajima S.	The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.: Ten Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile - Updated 2013.	Environ Health Prev Med.	18 (6)	429-450	2013
Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Ban S., Miyashita C., Okada E., Limpar M., Yoshioka E., Kajiwara J., Todaka T., Saijo Y., Kishi R.	Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women.	Toxicol Lett.	219 (3)	269-278	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yila T. A., Sasaki S., Miyashita C., Braimoh T. S., Kashino I., Kobayashi S., Okada E., Baba T., Yoshioka E., Minakami H., Endo T., 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.	J Epidemiol.	22 (2)	91-102	2012
Okada E., Sasaki S., Saijo Y., Washino N., Miyashita C., Kobayashi S., Konishi K., Ito Y. M., 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.	112 (1)	118-125	2012
Kanazawa A., Miyashita C., Okada E., Kobayashi S., Washino N., Sasaki S., Yoshioka E., Mizutani F., Chisaki Y., Saijo Y., Kishi R.	Blood persistent organochlorine pesticides in pregnant women in relation to physical and environmental variables in The Hokkaido Study on Environment and Children's Health.	Sci Total Environ.	426	73-82	2012
Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Onozuka D., Sasaki S., Miyashita C., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Uchi H., Furue M.	Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan.	Chemosphere.	85 (11)	1694-1700	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki S., Braimoh T. S., Yila T. A., Yoshioka E., Kishi R.	Self-reported tobacco smoke exposure and plasma cotinine levels during pregnancy - A validation study in Northern Japan.	Sci Total Environ.	412-413	114-118	2011
Miyashita C., Sasaki S., Saijo Y., Washino N., Okada E., Kobayashi S., Konishi K., Kajiwara J., Todaka T., Kishi R.	Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy.	Environ Res.	111 (4)	551-558	2011
Kishi R., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Sata F., Saijo Y., Kurahashi N., Tamaki J., Endo T., Sengoku K., Nonomura K., Minakami H.	Hokkaido Study on Environment, Children's Health; Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan.	Int J Epidemiol.	40 (3)	611-618	2011
安住薫, 小林祥子, 岸玲子	環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエビジェネティクス研究.	北海道公衆衛生学雑誌	26 (2)	29-38	2012
池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明, 岸玲子	注意欠如・多動性障害(ADHD)の有病率と養育環境要因に関する文献 Review.	北海道公衆衛生学雑誌	25 (2)	53-59	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 鷺野孝揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 苮木洋一, 岸玲子	北海道の妊婦の全血中POPs系農薬の濃度 環境と子どもの健康に関する北海道研究.	日本衛生学雑誌	66 (1)	95-107	2011
小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, Limpar Mariko, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 西條泰明, 岸玲子	妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連.	北海道医学雑誌	88 (4-5)	145	2013
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	67 (1)	21	2012
宮下 ちひろ, 佐々木 成子, 西條 泰明, 鷺野 考揚, 岡田 恵美子, 小林 澄貴, 小西 香苗, 梶原 淳睦, 戸高 尊, 岸 玲子	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	87 (2-3)	78	2012
岸玲子	フタル酸エステル類の生態影響に関する世界の研究動向.	Endocrine Disrupter News Letter.	15 (1)	1	2012
岸玲子	生殖・次世代影響の今後の研究課題 環境と子どもの健康に関する北海道研究 先天異常・発達・アレルギーの到達点と課題.	日本衛生学雑誌	67 (2)	261	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡田恵美子, 佐々木成子, 西條泰明, 鷺野考揚, 宮下ちひろ, 小林澄貴, 小西香苗, 伊藤陽一, 伊藤里恵, 中田彩子	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	87 (4)	184-185	2012
岸玲子	環境と子どもの健康に関する北海道コホートの成果と今後の課題 (特集 地域における母子保健縦断調査の活用).	保健の科学	53 (2)	98-104	2011
岸玲子	スタートする「環境省エコチル調査」とその先駆けモデルとなった「北海道スタディ」について: これまでの成果と今後の課題.	北海道の公衆衛生	37	37-41	2011



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23年度～25年度 総合研究報告書

別冊 【 研究成果の刊行物 】

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 淳睦

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

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

宮下ちひろ

平成26(2014)年3月

別冊【研究成果の刊行物】

目 次

<書 籍>

岸玲子; 市民協力による環境疫学研究～わが国で初の本格的出生コーホート研究の経験から学ぶ～. 地球社会の環境ビジョン —これからの環境学— (日学新書 3) [新書]. 80-91, 2013. ---1

<原著論文、総説等>

Okada E., Sasaki S., Kashino I., Matsuura H., Miyashita C., Kobayashi S., Itoh K., Ikeno T., Tamakoshi A., Kishi R.; Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int.* 65C:127-134, 2014. ---7

Otake Y., Nakajima S., Uno A., Kato S., Sasaki S., Yoshioka E., Ikeno T., Kishi R.; Association between maternal antenatal depression and infant development: a hospital-based prospective cohort study. *Environ Health Prev Med.* 19 (1):30-45, 2014. --15

Yamada T., Morikawa M., Yamada T., 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.* 287 (1):9-14, 2013. --31

Okada E., Kashino I., Matsuura H., Sasaki S., Miyashita C., Yamamoto J., Ikeno T., Ito M. Y., Matsumura T., Tamakoshi A., Kishi R.; Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int.* 60:89-96, 2013. --37

Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Okada E., Kobayashi S., Kashino I., Itoh K., Nakajima S.; The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.; Ten Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile - Updated 2013. *Environ Health Prev Med.* 18 (6):429-450, 2013. --45

Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Ban S., Miyashita C., Okada E., Limpar M., Yoshioka E., Kajiwara J., Todaka T., Saijo Y., Kishi R.; Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women. *Toxicol Lett.* 219 (3):269-278, 2013. --67

Yila T. A., Sasaki S., Miyashita C., Braimoh T. S., Kashino I., Kobayashi S., Okada E., Baba T., Yoshioka E., Minakami H., Endo T., 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. *J Epidemiol.* 22 (2):91-102, 2012. --77

- Okada E., Sasaki S., Saijo Y., Washino N., Miyashita C., Kobayashi S., Konishi K., Ito Y. M., 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.* 112 (1):118-125, 2012. -89
- Kanazawa A., Miyashita C., Okada E., Kobayashi S., Washino N., Sasaki S., Yoshioka E., Mizutani F., Chisaki Y., Saijo Y., Kishi R.; Blood persistent organochlorine pesticides in pregnant women in relation to physical and environmental variables in The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ.* 426 73-82, 2012. -97
- Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Onozuka D., Sasaki S., Miyashita C., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Uchi H., Furue M.; Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere.* 85 (11):1694-1700, 2011. -107
- Sasaki S., Braimoh T. S., Yila T. A., Yoshioka E., Kishi R.; Self-reported tobacco smoke exposure and plasma cotinine levels during pregnancy - A validation study in Northern Japan. *Sci Total Environ.* 412-413 114-118, 2011. -114
- Miyashita C., Sasaki S., Saijo Y., Washino N., Okada E., Kobayashi S., Konishi K., Kajiwara J., Todaka T., Kishi R.; Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res.* 111 (4):551-558, 2011. -119
- Kishi R., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Sata F., Saijo Y., Kurahashi N., Tamaki J., Endo T., Sengoku K., Nonomura K., Minakami H., Hokkaido Study on Environment, Children's Health; Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol.* 40 (3):611-618, 2011. -127
- 安住薫, 小林祥子, 岸玲子; 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研究. *北海道公衆衛生学雑誌* . 26 (2):29-38, 2012. -135
- 池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明, 岸玲子; 注意欠如・多動性障害 (ADHD) の有病率と養育環境要因に関する文献 Review. *北海道公衆衛生学雑誌.* 25 (2):53-59, 2011. -145
- 金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 鷲野孝揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 菅木洋一, 岸玲子; 北海道の妊婦の全血中 POPs 系農薬の濃度 環境と子どもの健康に関する北海道研究. *日本衛生学雑誌.* 66 (1):95-107, 2011. -152
- <解説、その他>
- 小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, Limpar Mariko, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 西條泰明, 岸玲子; 妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連. *北海道医学雑誌.* 88 (4-5):145, 2013. -165
- 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.* 67 (1):21, 2012. -166

- 宮下 ちひろ, 佐々木 成子, 西條 泰明, 鷺野 考揚, 岡田 恵美子, 小林 澄貴, 小西 香苗, 梶原 淳睦, 戸高 尊, 岸 玲子; 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. 87 (2-3):78, 2012. -167
- 岸玲子; フタル酸エステル類の生態影響に関する世界の研究動向. Endocrine Disrupter News Letter. 15 (1):1, 2012. -168
- 岸玲子; 生殖・次世代影響の今後の研究課題 環境と子どもの健康に関する北海道研究 先天異常・発達・アレルギーの到達点と課題. 日本衛生学雑誌. 67 (2):261, 2012. -169
- 岡田恵美子, 佐々木成子, 西條泰明, 鷺野考揚, 宮下ちひろ, 小林澄貴, 小西香苗, 伊藤陽一, 伊藤里恵, 中田彩子; 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. 87 (4):184-185, 2012. -170
- 岸玲子; 環境と子どもの健康に関する北海道コホートの成果と今後の課題 (特集 地域における母子保健縦断調査の活用) . 保健の科学. 53 (2):98-104, 2011. -171
- 岸玲子; スタートする「環境省エコチル調査」とその先駆けモデルとなった「北海道スタディ」について : これまでの成果と今後の課題. 北海道の公衆衛生. 37 37-41, 2011. -178

市民協力による環境疫学研究

——我国で初の本格的出生コーホート研究の経験から学ぶ——



岸 玲子

環境疫学（市民協力による科学的エビデンスの収集）の重要性

疫学とは、人集団における病気の分布と頻度、およびそれらに影響を与える要因に注目して、健康障害の原因について、人びとを直接対象にしてその原因を解明する科学的な方法である。古くは1854年にロンドンで起こったコレラの対策から、チェルノブイリでの放射線被ばくががんの關係まで、すべて疫学という方法論が用いられてきた。

19世紀から20世紀の半ばまでは、当時の流行病（感染症）の原因や予防法の発見に疫学研究が応用された。一方、20世紀半ば以降はあらゆる疾病と健康障害の原因の解明に用いられ、証拠を見出すよ

うになった。特に、20世紀後半にはがんや環境化学物質や放射線など低濃度環境汚染と人の健康への影響の研究が進み、また、Evidence based medicineの普及から臨床疫学の発展が目覚ましい。このように疫学は私たちの生活に密着した健康リスクとその原因の解明に用いられるようになった。近年は、遺伝子解析研究が進み、健康障害を引き起こすリスクの高い人に対して、そのリスクを軽減できるよ

うに働きかけるための科学的な知識を蓄積することもなされている。その結果、水質汚染や大気・土壌の汚染など環境が引き起こす健康障害を予防し、がん、心臓や呼吸器の病気や感染症などの病気の発症を予防し、発症を遅らせ、あるいは病気の悪化を防ぎ、良好な健康維持に役立てることができるようになった。

環境と健康に関わる様々な疫学研究があるが、私自身は対象を既に特定の病気を有している患者さんではなく、むしろ、予防医学の視点から地域に住む一般の人々や産業職場で働く人々として生活や労働の場で研究を進めてきた。そうした意味で、疫学研究によって確立しようとする科学的なエビデンスは、一人一人の市民や働く人の参加と協力によって成し得た成果ともいえる。

これまで実施した数多くの環境疫学研究の中から、ここでは妊婦と子どもを対象とした我が国で初の本格的な前向き出生コーホート研究（環境と子どもの健康に関する北海道スタディ：先天異常・発達・アレルギー）を紹介する。

出生コホート研究が盛んになった背景

環境要因が子どもの健康に与える影響、とりわけ環境化学物質の胎児期曝露による影響についての世界的な関心の背景として、1996年発刊のColbornらによる「奪われし未来(Our Stolen Future)」において、環境化学物質の内分分泌攪乱作用の影響は胎児期が最も感受性が高いとされたこと、翌年1997年の8カ国環境大臣会合において「マイアミ宣言」が採択され、子どもの環境保健は環境問題の最優先事項であり、政策の実施が緊急の課題となったことがあげられる。一方、疾病の胎児期起源説(Fetal origins hypothesis)として循環器疾患やII型糖尿病などへの罹患しやすさが胎児期の低栄養等の影響を受けるとするBarker仮説(1986)によれば胎児期に過酷な環境に適応し「儉約型」体質にプログラミングされ小児期の肥満や成人期疾患につながる懸念があることが指摘されている。さらに「Developmental Origins of Health and Diseases (DOHAD)」概念に発展し、胎児期から成人期までライフコースアプローチによる生涯を通じた疫学研究が大きな関心を持たれるようになったことも挙げられる(Kishi, Sasaki, Yoshioka, 2010)。現在、子どもの健康に与える環境要因を解明するために、世界中の国と地域で出生コホート研究が実施されている。

北海道コホート研究と環境省エコチル調査の関係

我が国では、1990年代には出生後の乳幼児を追跡する調査が幾つかの地域で実施されていたが、胎児期曝露に焦点をあて、出生前から追跡した研究はほとんど存在しなかった。そこで著者らは厚生労働省および文部科学省の研究助成を受け、2001年から「環境と子どもの健康に関する北海道研究(北海道スタディ)」(Kishi et al, 2010)を立ち上げた。胎児期の母親の血液、分娩時の臍帯血などを長期保存し、先天異常、出生時体格、神経発達、アレルギー疾患など種々のアウトカムについて、環境化学物質の実測値に基づく暴露リスク評価をこれまで約10年間にわたって調査してきた。この北海道スタディは、①500人規模の札幌市内産科コホートと、②北海道全域での2万人の大規模コホートの二つで、地域の母と子のサンプルから多くの科学的な成果が生まれ、海外でも評価されるコホートとなっている。

2011年の2月から全国で始まった環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」の基本設計では、その先駆的な研究として北海道コホートから多くの関係資料を提供し、北海道コホートはその原型(計画のモデル)ともなった。そこで、次に、北海道スタディの概要と最近の科学的知見を紹介し、最後に地域における子どもの健康と環境に関する今後の調査研究のあり方や課題についても述べることにする。

「環境と子どもの健康に関する北海道研究」の概要

(1) 研究デザインの特徴

「環境と子どもの健康に関する北海道研究：先天異常、発達、免疫アレルギー（北海道スタディ）」（英語正式名称 The Hokkaido Study of Environment and Children's Health, malformation, development & allergy）の1つは行動発達を詳しく調べる小規模コホートで、他の1つは先天異常あるいはADHDなど比較的発症頻度の少ない疾病を調べる大規模コホートで構成される。特徴は、1) 低濃度の環境要因の影響解明に焦点を当てたこと、2) 前向き研究として母体血および臍帯血の採取保存により、器官形成期など胎児期の環境要因について曝露測定を行ったこと、3) 先天異常、体格、神経行動発達、甲状腺機能、免疫機能など種々のアウトカムを対象に、4) リスク評価を行い予防対策に結びつけ、さらに、5) 個人の感受性要因に着目し、環境と遺伝の交互作用を解明する目的で、化学物質代謝酵素・Ahレセプター・神経伝達物質受容体等の遺伝子多型も考慮したハイリスク群の発見とEpigenetics（後天的遺伝子修飾）の検討を行っていることである。

具体的には「札幌市内1産院コホート」では、妊娠週数23～35週の妊婦514人とその出生児を前向きに追跡し、児の神経発達への影響を測るために詳細な対面調査を実施している。BSID-IIを6ヶ月時と18ヶ月時に実施、Fagan Testを7ヶ月時に、日本版DDSTを18ヶ月時に、42ヶ月

時には日本版K-ABCと母親のWAI-S-Rを、43ヶ月時にはCBCLを実施し、就学時以降は児の行動発達調査を実施している。臍帯血^①や出生後の感染症、アレルギーなど免疫系への影響を調べている。環境要因としてはPCB・ダイオキシン類、PFOS・PFOA、水銀の測定を行い、農薬、ビスフェノールA、OHPCBなどの測定も進み、アウトカムとの関係を既に報告している。

「大規模コホート」は、全道の30の産科施設に協力をいただき器官形成期にあたる時期に母体血の採取と質問票の回収を行い、臍帯血を採取し、マーカー奇形55種を調べ、生後は、発育とアレルギー、行動発達に関し環境要因との関係を追跡している。20,000人を目標に研究を進め、2012年4月には妊婦約20,800名が参加し、現在も縦断的な調査を継続している。

(2) これまで得られた成果

環境化学物質の次世代影響

1) PCBダイオキシン類と出生時体格

PCDDs、PCDFsおよびPCBsは親油性、かつ、難分解性の有機塩素化合物で、環境中に広範囲に分布し、おもに食物連鎖を介してヒトの体内に蓄積される。生体内の半減期が長く体内に長期に蓄積され、また、母乳および臍帯を介して母親から児へ移行する。高精度のGC/MS分析を用

いて、世界で初めて母体血中のPCDDs、PCDFsの同族異性体分析およびdioxin-like PCBs濃度を測定し、また、WHOが設定したTEFを用いてダイオキシン類(29種類)の毒性等価量(TEQ)の算出を行い、交絡要因を調整した結果、総PCDFs濃度、総PCDFs/TEQ濃度と出生体重との間に有意な負の関連を認めた。男児では総PCDDs濃度、総TEQレベルが高いほどリスクを上げ出生時体重が低かった(log10-unit: $\beta = -256.4g$, 95%CI: -448.6 to -64.2)。性差があり女児ではそのような傾向は認められなかった(Konishi et al, 2009)。

2)有機フッ素系難燃剤PFOS、PFOAと出生時体格

1950年頃から難燃剤として世界で使用されてきたPFOS、PFOAの濃度と出生体重との関連を調べたところ、母体血清PFOS濃度は出生体重との間に負の関連を認めた(log10-unit: $\beta = -148.8g$, 95%CI: -297.0 to -0.5)。しかし、PFOAの影響は見られなかった。PFOS、PFOAはPOPs条約に含まれ規制がはじまり、現在、代替物質について影響を子細に検討している。

3)ダイオキシン・PCB類の児の神経発達に与える負の影響

児の神経発達に与える負の影響が示された。PCDFとPCDDの異性体濃度が高くなると生後6ヶ月時のBSID-IIの得点が低くなる負の関連が、特に、運動発達に顕著に見られた。Total TEQ値もBSID-IIの得点と有意な負の関連が運動発達で見られ低い得点と有意に関連した(Nakajima,

Saito, Kato et al, 2006)。

4)免疫・アレルギーへの影響

母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血IgEレベルが低下した。18ヶ月までのアレルギー症状および感染症との関連を検討したところ、アレルギーとの有意な関係は認められなかったが、ダイオキシンレベルは中耳炎と関連が認められた。TEQ値はPCDFsが1増加すると中耳炎オッズ比が1.36倍と有意に増加した。男児のみ母体血中ダイオキシンレベル増加に伴い中耳炎ORの有意な増加が認められ、女児では有意な関連が認められなかった。

遺伝的感受性素因によるハイリスク群の存在

母親のCYP1A1遺伝子、AhrR遺伝子、およびGSTM1についてみると、AhrR遺伝子とCYP1A1遺伝子の特定の組み合わせで体重への影響がマイナス315gと最も低かった。CYP1A1遺伝子TC/CC型ではTT型よりも酵素活性が上昇しているため、中間代謝物であるジオールエポキシドなどの発がん性物質の生成が促進され影響に個体差がみられたと考えられる。

発癌物質ニトロソアミン類代謝活性化に関与するNQO1遺伝子の多型の検討も行った。喫煙母親のNQO1遺伝子多型がCT/TT型では体重が77g低いものに対して、CC型では体重低下がマイナ