

Environmental Epidemiology
Conference. Seattle, USA.
(2014.08.24-28)

- (2) 小林 祥子, 安住 薫, 宮下 ちひろ, 小林 澄貴, 佐々木 成子, 石塚 真由美, 岸 玲子; 環境化学物質の胎児期曝露が臍帯血 IGF2 DNA メチル化に及ぼす影響. 第 83 回日本衛生学会学術総会. 金沢. (2013.03.24-26)

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

参考文献

1. Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci* 2007;99(2):366-94.
2. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ Health Perspect* 2007;115(9):1298-305.
3. Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80(7):643-8.
4. Kudo N, Kawashima Y. Toxicity and toxicokinetics of perfluorooctanoic acid in humans and animals. *J Toxicol Sci* 2003;28(2):49-57.
5. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009;117(4):660-7.
6. Olsen GW, Butenhoff JL, Zobel LR. Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod Toxicol* 2009;27(3-4):212-30.
7. Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):668-73.
8. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):243-51.
9. Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(6):707-15.
10. Hackett JA, Surani MA. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013;368(1609):20110328.
11. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*

- 2005;102(30):10604-9.
12. Guerrero-Preston R, Goldman LR, Brebi-Mieville P, Ili-Gangas C, LeBron C, Witter FR, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. *Epigenetics* 2010;5(6):539-46.
 13. Kaku K, Osada H, Seki K, Sekiya S. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) and IGF2 receptor gene variants are associated with fetal growth. *Acta Paediatr* 2007;96(3):363-7.
 14. Bouwland-Both MI, van Mil NH, Stolk L, Eilers PH, Verbiest MM, Heijmans BT, et al. DNA methylation of IGF2DMR and H19 is associated with fetal and infant growth: the generation R study. *PLoS One* 2013;8(12):e81731.
 15. St-Pierre J, Hivert MF, Perron P, Poirier P, Guay SP, Brisson D, et al. IGF2 DNA methylation is a modulator of newborn's fetal growth and development. *Epigenetics* 2012;7(10):1125-32.
 16. Cianfarani S. Insulin-like growth factor-II: new roles for an old actor. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:118.
 17. Perkins E, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut J, Jirtle RL, Demark-Wahnefried W, et al. Insulin-like growth factor 2/H19 methylation at birth and risk of overweight and obesity in children. *J Pediatr* 2012;161(1):31-9.
 18. Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *Bioessays* 2010;32(6):473-80.
 19. Hoyo C, Murphy SK, Jirtle RL. Imprint regulatory elements as epigenetic biosensors of exposure in epidemiological studies. *J Epidemiol Community Health* 2009;63(9):683-4.
 20. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(44):17046-9.
 21. Haggarty P, Hoad G, Campbell DM, Horgan GW, Piyathilake C, McNeill G. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring. *Am J Clin Nutr* 2013;97(1):94-9.
 22. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One* 2009;4(11):e7845.
 23. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ, Breton CV, Mack TM, Siegmund KD, et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet* 2012;131(10):1565-89.
 24. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, et al. Ten

- years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile--updated 2013. *Environ Health Prev Med* 2013;18(6):429-50.
25. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, et al. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):611-8.
26. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2004;112(11):1204-7.
27. Nakata A SK, Iwasaki Y, Ito R, Kishi R, Nakazawa H. Determination of Perfluorinated Compounds in Human Milk and Evaluation of Their Transition from Maternal Plasma. *Bunseki Kagaku* 2009;58(8):653-9.
28. Murphy SK, Adigun A, Huang Z, Overcash F, Wang F, Jirtle RL, et al. Gender-specific methylation differences in relation to prenatal exposure to cigarette smoke. *Gene* 2012;494(1):36-43.
29. Bollati V, Baccarelli A, Hou L, Bonzini M, Fustinoni S, Cavallo D, et al. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. *Cancer Res* 2007;67(3):876-80.
30. Miller HC, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics* 1971;48(4):511-22.
31. Barnes SK, Ozanne SE. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;106(1):323-36.
32. Hoyo C, Fortner K, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Demark-Wahnefried W, et al. Association of cord blood methylation fractions at imprinted insulin-like growth factor 2 (IGF2), plasma IGF2, and birth weight. *Cancer Causes Control* 2012;23(4):635-45.
33. Huang RC, Galati JC, Burrows S, Beilin LJ, Li X, Pennell CE, et al. DNA methylation of the IGF2/H19 imprinting control region and adiposity distribution in young adults. *Clin Epigenetics* 2012;4(1):21.
34. Vanden Heuvel JP, Thompson JT, Frame SR, Gillies PJ. Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma, liver X receptor-beta, and retinoid X receptor-alpha. *Toxicol Sci* 2006;92(2):476-89.
35. Wakabayashi K, Okamura M, Tsutsumi S, Nishikawa NS, Tanaka T, Sakakibara I, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor alpha

- heterodimer targets the histone modification enzyme PR-Set7/Setd8 gene and regulates adipogenesis through a positive feedback loop. *Mol Cell Biol* 2009;29(13):3544-55.
36. Kjeldsen LS, Bonefeld-Jorgensen EC. Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013;20(11):8031-44.
37. Pathak S, D'Souza R, Ankolkar M, Gaonkar R, Balasinor NH. Potential role of estrogen in regulation of the insulin-like growth factor2-H19 locus in the rat testis. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314(1):110-7.
38. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2007;95(1):108-17.
39. Beeson S, Webster GM, Shoeib M, Harner T, Benskin JP, Martin JW. Isomer profiles of perfluorochemicals in matched maternal, cord, and house dust samples: manufacturing sources and transplacental transfer. *Environ Health Perspect* 2011;119(11):1659-64.
40. Choi JY, James SR, Link PA, McCann SE, Hong CC, Davis W, et al. Association between global DNA hypomethylation in leukocytes and risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 2009;30(11):1889-97.
41. Watkins DJ, Wellenius GA, Butler RA, Bartell SM, Fletcher T, Kelsey KT. Associations between serum perfluoroalkyl acids and LINE-1 DNA methylation. *Environ Int* 2014;63:71-6.
42. Leter G, Consales C, Eleuteri P, Uccelli R, Specht IO, Toft G, et al. Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Sperm DNA Global Methylation in Arctic and European Populations. *Environ Mol Mutagen* 2014.
43. Bastos Sales L, Kamstra JH, Cenijn PH, van Rijt LS, Hamers T, Legler J. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicol In Vitro* 2013;27(6):1634-43.
44. Tian M, Peng S, Martin FL, Zhang J, Liu L, Wang Z, et al. Perfluorooctanoic acid induces gene promoter hypermethylation of glutathione-S-transferase Pi in human liver L02 cells. *Toxicology* 2012;296(1-3):48-55.
45. Murphy SK, Huang Z, Hoyo C. Differentially methylated regions of imprinted genes in prenatal, perinatal and postnatal human tissues. *PLoS One* 2012;7(7):e40924.
46. Olsen GW, Lange CC, Ellefson ME, Mair DC, Church TR, Goldberg CL, et al. Temporal trends of perfluoroalkyl concentrations in American Red Cross adult blood donors, 2000-2010. *Environ Sci Technol* 2012;46(11):6330-8.

47. Okada E, Kashino I, Matsuura H,
Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J,
et al. Temporal trends of
perfluoroalkyl acids in plasma
samples of pregnant women in
Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ
Int* 2013;60:89-96.

Table 1. Concentrations of PFOS and PFOA (ng/mL) in the maternal sera (N = 235).

	Detection limit ^a	ND (%)	Mean	Geometric	Percentile				
			(±SD)	Mean	Minimum	25th	50th	75th	Maximum
PFOS	0.5	0 (0.0)	5.5 (±2.7)	4.8	1.4	3.3	5.0	6.8	16.2
PFOA	0.5	14 (4.3)	1.5 (±0.9)	1.2	ND	0.9	1.4	1.9	5.3

ND, nondetectable.

^aFor the subjects levels below the detection limit, we used a value equal to half of the detection limit.

Table 3. Effect of PFAA exposure on DNA methylation in cord blood according to multivariate linear regression models.

	<i>IGF2</i> methylation (%)		<i>H19</i> methylation (%)		<i>LINE1</i> methylation (%)	
	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>
PFOS (log₁₀)						
Crude	-1.69 (-3.45, 0.06)	0.059	0.00 (-1.19, 1.19)	0.996	-0.09 (-0.74, 0.56)	0.787
Adjusted ^a	-0.90 (-2.79, 0.98)	0.346	0.26 (-1.03, 1.54)	0.695	0.01 (-0.64, 0.67)	0.966
PFOA (log₁₀)						
Crude	-1.78 (-3.16, -0.40)	0.012*	-0.59 (-1.53, 0.35)	0.215	-0.03 (-0.54, 0.48)	0.905
Adjusted ^a	-1.53 (-2.93, -0.12)	0.033*	-0.56 (-1.52, 0.40)	0.249	-0.16 (-0.65, 0.33)	0.524

^aAdjusted for maternal age, maternal education, infant's sex, smoking during pregnancy, and blood sampling period

**p* < 0.05

Table 2. Maternal and infant characteristics and their relationships with PFAA concentrations (N=235).

	Mean ± SD N (%)	PFOS (ng/ml)		PFOA (ng/ml)	
		ρ		ρ	
		Mean (95% CI)	p	Mean (95% CI)	p
Maternal characteristics					
Maternal age (year) ^a	29.9 ± 4.8	ρ = -0.127	0.051	ρ = -0.055	0.405
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²) ^a	21.0 ± 2.9 [†]	ρ = -0.056	0.395	ρ = -0.109	0.097
Parity ^b					
Primiparous	122 (51.9)	6.14 (5.63, 6.66)	<.001**	1.86 (1.70, 2.02)	<.001**
Multiparous	113 (48.1)	4.74 (4.29, 5.19)		1.11 (0.98, 1.24)	
Educational level (year) ^b					
≤ 12	109 (46.4)	5.41 (4.92, 5.91)	0.913	1.41 (1.24, 1.58)	0.037*
> 12	126 (53.6)	5.51 (5.01, 6.02)		1.57 (1.43, 1.72)	
Smoking during pregnancy ^b					
No	196 (83.4)	5.54 (5.15, 5.93)	0.500	1.54 (1.41, 1.67)	0.093
Yes	39 (16.6)	5.1 (4.28, 5.91)		1.28 (1.05, 1.51)	
Alcohol consumption during pregnancy ^b					
No	159 (67.7)	5.54 (5.10, 5.98)	0.776	1.50 (1.35, 1.64)	0.798
Yes	76 (32.3)	5.32 (4.73, 5.92)		1.50 (1.31, 1.68)	
Blood sampling period ^c					
< 7 months	16 (6.8)	6.71 (5.54, 7.89)	<.001**	1.70 (1.27, 2.13)	0.029*
8 months ± 4 weeks	107 (45.5)	6.15 (5.62, 6.68)		1.65 (1.46, 1.84)	
> 9 months	54 (23.0)	4.67 (4.04, 5.30)		1.31 (1.08, 1.53)	
After delivery	58 (24.7)	4.61 (3.87, 5.34)		1.33 (1.16, 1.51)	
Infant characteristics					
Gestational age (week) ^a	39.4 ± 1.0	ρ = 0.030	0.651	ρ = 0.049	0.458
Sex ^b					
Male	106 (45.1)	5.63 (5.08, 6.17)	0.368	1.58 (1.41, 1.75)	0.11
Female	129 (54.9)	5.34 (4.87, 5.81)		1.43 (1.28, 1.58)	
Birth weight (g)	3122 ± 332	ρ = -0.106	0.107	ρ = -0.105	0.108
Birth length (cm)	48.4 ± 1.6 [‡]	ρ = 0.077	0.237	ρ = -0.004	0.947
Ponderal Index (kg/m ³)	27.5 ± 2.2 [‡]	ρ = -0.233	<.001**	ρ = -0.159	0.015*

[†]Data missing: pre-pregnancy BMI (N=1), fish consumption (N=14)

[‡]Data excluded: birth length (N=1), ponderal Index (N=1)

^a Spearman's correlation (ρ), ^b Mann-Whitney U-test, ^c Kruskal-Wallis test

p* < 0.05, *p* < 0.01

Table 4. Gender differences in the effects of PFAAs on DNA methylation according to multivariate linear regression models (N=235).

	N	<i>IGF2</i> methylation (%)		<i>H19</i> methylation (%)		<i>LINE1</i> methylation (%)	
		β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>
PFOS (log₁₀)^a							
Male	106	0.68 (-2.19, 3.55)	0.641	-0.99 (-2.93, 0.96)	0.316	0.00 (-0.93, 0.93)	0.997
Female	129	-2.30 (-4.92, 0.31)	0.084	1.08 (-0.68, 2.84)	0.226	-0.05 (-0.97, 0.87)	0.915
PFOA (log₁₀)^a							
Male	106	-1.96 (-4.31, 0.39)	0.101	-1.32 (-2.92, 0.28)	0.106	0.09 (-0.68, 0.86)	0.816
Female	129	-1.45 (-3.29, 0.39)	0.123	-0.29 (-1.53, 0.95)	0.642	-0.23 (-0.87, 0.42)	0.488

^a Adjusted for maternal age, maternal education, infant's sex, smoking during pregnancy, blood sampling period

Table 5. Effects of *IGF2* methylation on fetal growth (N=235).

	<i>IGF2</i> methylation (%)					
	Overall (N = 235)		Male (N = 106)		Female (N = 129)	
	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>
Birth weight (g)						
Model 1	10.5 (-2.9, 23.9)	0.125	16.0 (-2.4, 34.5)	0.088	9.0 (-10.2, 28.2)	0.355
Model 2 [†]	10.2 (-3.1, 23.6)	0.132	16.2 (-3.2, 35.7)	0.1	6.4 (-12.7, 25.6)	0.509
Birth length (cm)[‡]						
Model 1	-0.06 (-0.12, 0.01)	0.074	-0.04 (-0.14, 0.06)	0.383	-0.05 (-0.13, 0.03)	0.241
Model 2 [†]	-0.05 (-0.12, 0.01)	0.118	-0.05 (-0.16, 0.06)	0.368	-0.05 (-0.14, 0.03)	0.199
Ponderal Index (kg/m³)[‡]						
Model 1	0.19 (0.10, 0.28)	<.001**	0.21 (0.09, 0.34)	0.001**	0.17 (0.03, 0.30)	0.014*
Model 2 [†]	0.18 (0.09, 0.27)	<.001**	0.22 (0.10, 0.35)	0.001**	0.15 (0.02, 0.29)	0.027*

[†]Data missing: pre-pregnancy BMI (N=1)

[‡]Data excluded: birth length (N=1), ponderal Index (N=1)

^a Model 1: adjusted for gestational age

^b Model 2: adjusted for gestational age, maternal age, pre-pregnancy BMI, Parity, maternal education, maternal smoking during pregnancy, and the infant's sex

p* < 0.05, *p* < 0.01

Fig 1. Dose-dependent effects of PFOA on *IGF2* methylation (N=235)

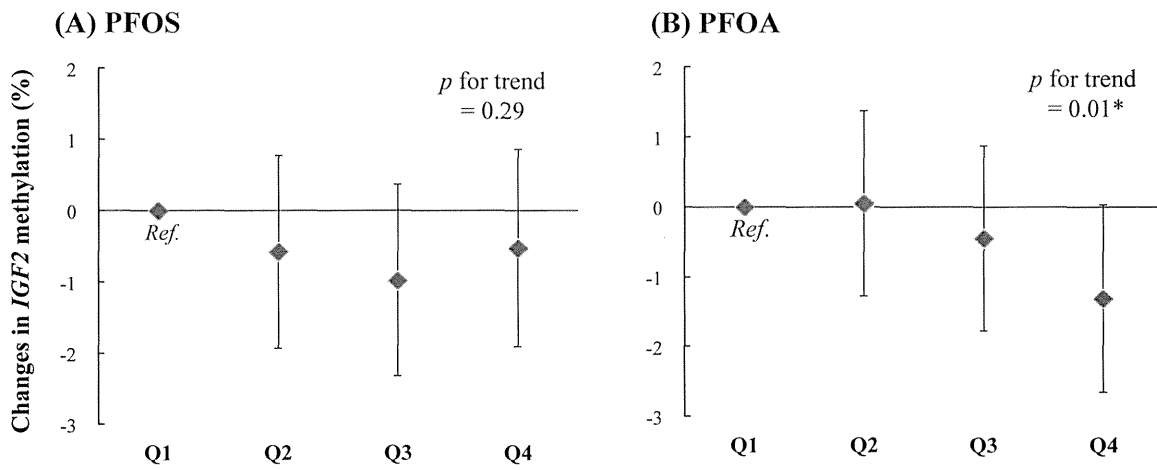


Fig 1. The bold line indicates the effects of PFOS (A) and PFOA (B) based on quartile (Q) splits. The square dots indicate the betas, and the error bars depict the 95% CIs. *IGF2* methylation began to decline in quartile 3. Only PFOA exhibited a significant decrease (p for trend = 0.01).
PFOS: Q1 (≤ 3.3 ng/mL), Q2 (3.3-5.0 ng/mL), Q3 (5.0-6.8 ng/mL), Q4 (> 6.8 ng/mL).
PFOA: Q1 (≤ 0.9 ng/mL), Q2 (0.9-1.4 ng/mL), Q3 (1.4-1.9 ng/mL), Q4 (> 1.9 ng/mL).
Adjusted for maternal age, maternal education, infant's sex, smoking during pregnancy and blood sampling period.

PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露による42か月児の認知発達への影響

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 池野多美子 北海道大学区環境健康科学研究教育センター 特任講師
研究分担者 宮下ちひろ 北海道大学区環境健康科学研究教育センター 特任講師

研究要旨

PCBs・ダイオキシン類は生体から検出される化学物質で、胎児期曝露による次世代影響が報告されている。一般環境での低濃度のPCBs・ダイオキシン類による発達への曝露評価は、中島らがPCBs・ダイオキシン類濃度と生後6ヶ月児のBSID-IIについて検討し、曝露濃度が高くなるほど運動発達、特に男児において有意な低下を認めた。本研究では、札幌コーホートにおいて、認知発達評価にK-ABCを用い、42か月時点の認知処理得点と習得度得点にPCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露が影響するか、生後の環境要因を考慮して解析を行った。その結果、習得度得点は種々の交絡要因で調整をしても、全てのダイオキシン類で曝露濃度が高いほど得点が上昇する結果が得られた。しかし胎児期のPCBs・ダイオキシン類曝露は、K-ABCの認知処理得点を上げるとは考えづらいので、最も認知処理得点を上げる方向で関連が強かった年収で層別化し、ダイオキシンの影響を検討したところ、年収500万円未満の群の曝露影響は消失した。しかし年収500万円以上の群で、Total PCDD濃度が高いほど習得度得点が高かった($B=36.1; p=0.029$)。この結果はK-ABCの習得度得点は、子供が生後、環境から獲得した知識や能力を指しており、生後早期（生後6か月のBayley IIテスト時点）に認められた胎児期曝露によるダイオキシン類の負の影響が、42か月の調査では収入や養育環境など出生後環境要因の影響により見えづらくなったと考えられた。しかし年収の高い群ではむしろダイオキシン類濃度が高いほどKABC得点をあげた原因としては、収入が高いほどダイオキシン類濃度が高く、一方、認知処理得点は、年収が多いほど、母親のWAIS-R短縮版得点が高いほど、養育環境得点が高いほど高い成績を示したので、ダイオキシン類の濃度が高い者ほど、母親の知能が高い、胎児期に神経発達にとって栄養的に有利な条件があったなど幾つかの重要な交絡要因が未だ絡んだまま、交絡が取り切れていない可能性がある。

研究協力者

中島そのみ（札幌医科大学保健医療学部作業療法学科）

A. 研究目的

PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露による催奇形や神経行動発達への次世代影響が

報告されたが、Walkowak J (2001) や Vregdenhil HJ (2002) は、乳幼児期の悪影響は、母乳保育や適切な家庭環境による知的な刺激により、学齢期には改善する傾向にあると示唆している。一般環境での低濃度のPCBs・ダイオキシン類による発達への曝露評価は、中島らがPCBs・ダイオキシン

類濃度と生後 6 ヶ月児の BSID-II について検討し、母体血中の PCBs・ダイオキシン類の異性体及び Total, TEQ の濃度が高くなると PDI (運動尺度得点) が有意に低くなる、特に男児で低下することを報告した (2006)。また龍田らは、CBCL を用いて 31.6±1.7 か月児で評価した結果、PCBs 曝露と出生順が影響していたことを報告した (2012)。本研究では、札幌コーホートにおける 42 か月時点の認知発達について K-ABC を用い、妊娠中の母親の喫煙や飲酒、魚摂取頻度、養育環境などを調整して、ダイオキシン類の胎児期曝露が幼児期にも影響を及ぼすか評価することを目的とした。

B. 研究方法

対象者は 2002 年 7 月から 2005 年 10 月の間に札幌市の一産科医療機関を受診した妊娠 23 週から 35 週の妊婦で、インフォームドコンセントが得られ、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」に参加登録した母児 514 組であった。

曝露評価は、妊婦 426 名について、妊娠 23 週から 35 週に採血した母体血中ダイオキシン類濃度 PCDD s (7 異性体), PCDF s (10 異性体), ダイオキシン様 PCB s (12 異性体) を、高分解能マスマスペクトロメーター (HRGC/HRMS 法) で測定した。認知発達は the Kaufman Assessment Battery for Children (以下 K-ABC) で評価した。K-ABC は対面調査で認知能の認知処理過程と習得度をみている。

調整因子は、水銀を分娩後 5 日以内に採取した 430 名の母親の毛髪中総水銀濃度 (Hg) を酸化燃焼金アマルガム法 (AAS 法) で測定した。母の認知能は WAIS-R 簡略版を用い 161 名に実施した。自記式調査票から、母親の年齢、家族構成、両親の社会経済的要因、飲酒・喫煙、魚類の摂取など生活習慣、分娩時の児の情報、産後 1 か月の母親抑うつ状態 (エジンバラ産後うつ)、養育環

境 (安梅, 1997) を聴取した。

分析対象者は、双胎 6 名を除き、K-ABC を実施出来た 151 名である。PCBs・ダイオキシン類は正規分布していないため、重回帰分析では log 変換して用いた。年収により層別化して解析を行った。すべてノンパラメトリック法で検定し、有意水準は 5% とした。統計ソフトは SPSS for Windows Ver. 22 を用いた。

C. 研究結果

PCBs・ダイオキシン類の測定結果がそろった 422 名の濃度 (中央値) はそれぞれ Total PCDD=7.25 TEQ pg/g lipid, Total PCDF=2.55 TEQ pg/g lipid, Total Non Ortho PCB=4.53 TEQ pg/g lipid, Total Mono Ortho PCB=0.37 TEQ pg/g lipid, Total Dioxine=14.70 TEQ pg/g lipid であった (Table1)。Figure 1 にはそれぞれの濃度分布を示した。

42 か月時点で児の K-ABC を測定完了できた解析対象者は 151 名で、コーホート全体 514 名より少ないため、母児の属性について K-ABC 検査未実施者と比較した (Table2)。解析対象者は、K-ABC 検査未実施者 (N=355 名) より、母の出産時年齢が高く (p=0.010)、高い年収の割合が多く (p=0.001)、教育歴の長い割合が多かった (p=0.005)。妊娠中の喫煙者は少なく (p=0.003)、母体血清中コチニン値も有意に高かった (p=0.011)。PCBs・ダイオキシン類濃度はいずれも有意に高かった (p=0.000~0.046)。

解析対象の基本属性は、男児 72 名 (47.7%)、第 1 子 76 名 (50.3%) であった。年収によって K-ABC の得点に大きな違いが認められたので、以下の解析は年収 500 万以上と 500 万円未満で層別化して行った。層別化した母児の属性比較を Table3 に示した。低収入群の方が、母親の年齢が若く (p=0.000)、初産が半数以上を占め (p=0.046)、母親の WAIS-R 短縮版の得点が低く (p=0.024)、喫煙経験者の割合が多か

った ($p=0.041$)。養育環境の要因では低所得群の方が家族人数は少なく ($p=0.001$)、養育環境得点が低かった ($p=0.048$)。妊娠中の魚摂取は、近海魚、遠洋魚とも頻度の差は認められなかった。K-ABC の認知処理得点、習得度得点とも、低所得群の方が有意に低かった ($p=0.014$; $p=0.015$)。PCBs・ダイオキシン類濃度においては、いずれの物質濃度も低所得群は低い結果であった ($p=0.021\sim 0.055$)。

児のK-ABC各得点と要因の関連をTable 4に示した。解析対象者全体では、認知処理得点は、年収が多いほど、母親のWAIS-R短縮版得点が高いほど、養育環境得点が高いほど高かった (年収と認知処理 $p<0.014$; 母親WAIS-Rと認知処理 $p<0.000$; 養育環境得点と認知処理 $p<0.019$)。習得度得点も年収、母親のWAIS-R短縮版得点、養育環境得点が高いほど得点が高かった (年収と習得度 $p<0.014$; WAIS-Rと習得度 $p<0.026$; 養育環境得点と習得度 $p<0.029$)。過去に喫煙したことがないと習得度得点が高かった

($p=0.046$)。魚摂取頻度によるK-ABCの各得点に差はなかった。化学物質との関連では、すべての物質濃度が習得度得点と強い正相関を認めた ($p=0.000\sim 0.013$)。

Table 5に年収で層別したK-ABC各得点と要因の関連を示した。年収500万円未満の低収入群において、母親の年齢が高いほど認知度得点が低く ($p=0.000$)、母親のWAIS-R短縮版得点と養育環境得点が高いほど、認知処理得点が高かった (WAIS-Rと認知処理 $p<0.004$; 養育環境得点と認知処理 $p<0.048$)。化学物質との関連では習得度得点とTotal Non Ortho PCB以外の物質で濃度が高いほど得点が正相関していた ($0.009\sim 0.016$)。一方、高収入群は、母児の属性や養育環境と有意な関連は認められなかった。化学物質との関連において、Total PCDDにのみ有意な正相関が認められた

($p=0.046$)。なお、魚摂取とK-ABCの獲得点には低収入群、高収入群とも関連は認めなかった。

Table 6にPCBs・ダイオキシン類濃度の影

響についてK-ABCの認知処理得点、習得度得点を従属変数とした重回帰分析の結果を示した。Model 1では、K-ABC得点に影響する要因として母親年齢、児の性別、在胎日数、初産か否か、母親毛髪水銀量、年収 (年収別重回帰分析では除外)、母親WAIS-R短縮版得点、産後1か月うつを投入した。Model 2では曝露物質に影響する要因として、出産順 (第1子=0)、喫煙状況、採血時期 (妊娠中採血=0)、近海魚摂取頻度または遠洋魚摂取頻度 (PCDD, PCDF, Dioxineは近海魚、他は遠洋魚)を投入した。Model 3では母親毛髪水銀で調整した。その結果、認知処理尺度得点では、有意な関連は認められなかったが、習得度得点においてすべての物質で、調整後も物質濃度が高いほど得点を上げる結果となった。年収で層別して解析した結果 (Table 7)、低収入群では解析対象者全員で認められた有意な影響は認められず、Total PCDFがcrudeで有意であったが、Model 1で関連は消失した。高収入群ではPCDDダイオキシンの濃度が高いほど習得度得点の成績がよかったが、他のダイオキシン類の影響は有意でなくなった ($p=0.029$)。

D. 考察

PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露は、6ヶ月時点の神経行動でPCDFs, PCBs異性体で、特に男児において顕著に表れていたが (Nakajima et al, 2006)、臍帯血PCBs曝露と2歳、4歳の認知能には関連しない (Forns et al, 2012)、PCBs低濃度曝露では2歳児の精神運動発達への影響はない

(Lynch, 2012)との報告がある。本研究では、認知能をK-ABCの認知処理得点、習得度得点を用いて検討した結果、認知処理得点には有意な関連は認められず、習得度得点に対して一見、PCBs・ダイオキシン類曝露濃度が高いほど、得点が高いさらに関連を示した。しかし、母親の年齢が高いほど、収入が高く、曝露濃度も高いことから、年

収で層別化して解析した結果、K-ABC 得点を有意にあげた要因は、母親の年齢と母親の WAIS-R 短縮版得点、養育環境得点のみであった。すなわち養育環境が良いほど認知処理得点が高く、さらに母親の知能が高いと認知処理得点、習得度得点とも高かった。一方高収入群では、K-ABC の得点との関連は認められなかった。

多変量解析で、K-ABC 得点に関連する交絡要因で調整した結果、crude で認められた関連が消失し、唯一 Total PCDD のみ、高収入群で影響が残ったが、回帰係数は減少した。胎児期の PCBs・ダイオキシン類曝露は、K-ABC の認知処理得点を上げるとは考えづらいので、最も認知処理得点を上げる方向で関連が強かった年収で層別化し、ダイオキシンの影響を検討したところ、年収 500 万円未満の群の曝露影響は消失した。しかし年収 500 万円以上の群で、Total PCDD 濃度が高いほど習得度得点が高かった

($B=36.1$; $p=0.029$)。この結果は K-ABC の習得度得点は、子供が生後、環境から獲得した知識や能力を指しており、生後早期（生後 6 か月の Bayley II テスト時点）に認められた胎児期曝露によるダイオキシン類の負の影響が、42 か月の調査では収入や養育環境など出生後環境要因の影響により見えづらくなったと考えられた。しかし年収の高い群ではむしろダイオキシン類濃度が高いほど KABC 得点をあげた原因としては、収入が高いほどダイオキシン類濃度が高く、一方、認知処理得点は、年収が多いほど、母親の WAIS-R 短縮版得点が高いほど、養育環境得点が高いほど高い成績を示したので、ダイオキシン類の濃度が高い者ほど、母親の知能が高い、胎児期に神経発達にとって栄養的に有利な条件があったなど幾つかの重要な交絡要因が未だ絡んだまま、交絡が取り切れていない可能性がある。

K-ABC の習得度は、情報を処理して新しい課題を解決する認知処理能力をもとに、子供が環境から獲得した知識や技能を指す。すなわち、経済社会的要因を背景に、生後の養育環境が、妊娠中の曝露より習得度得点に寄与すると考えられる。Ornoy は、発達問題(障害)のハイリスクを持つ子供は、環境が子ども達の知的能力に強く影響するものの、運動スキルや注意範囲には影響せず、両親の恵まれた社会経済的環境のほうが有利に作用する可能性を示唆している(2003)。PCBs・ダイオキシン類曝露の神経発達への影響については、Sietske らが最近 10 年間の研究を概観した結果、負の影響、正の影響など一致していないと報告されている。その原因として、幅広い神経発達機能の評価指標が評価時期や評価する機能により異なるため、結果の比較が難しいこと、神経発達には化学物質だけでなく社会経済的要因や遺伝的素因も影響していること、性差や研究対象の曝露濃度の違いなどをあげている。

本研究の限界をあげると、解析対象者が、すなわち K-ABC 検査を完了できた集団は、K-ABC 検査未実施者より、PCBs・ダイオキシン類濃度が高く、年収や母親の教育歴が高い傾向があり、非喫煙または禁煙率の高い集団であったため、喫煙群や年収が低い群は、検査をより少ない人数しか受けていない。またより貧困な年収 300 万未満は解析人数が少なく、解析することができなかった。従って今回の結果は、年収が低い群については影響を過小評価する可能性があり、人数を増加して検討する必要がある。今後、いわゆる問題行動 (Child Behavior Checklist; CBCL) については、解析対象が 325 人と、今回の解析 151 人の倍になるため、年収が低い階層も含めることができる。サンプルサイズも大きく検討を進める予定

である。

E. 結論

胎児期の PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露による 42 か月児の認知発達への影響を、K-ABC を用いて検討した結果、認知処理得点との関連は認められなかった。習得度得点には、曝露濃度が高いほど得点が高まる影響が見られたが、母の年齢や曝露物質と強く関連がある年収で層別化した結果、年収 500 万円未満の群では有意差が消失した。年収 500 万円以上の群でも Total PCDD 以外で関連は消失した。胎児期の PCBs・ダイオキシン類曝露より、認知能の発達には社会経済要因や出生後の環境要因のほうが影響する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表 なし

2) 学会発表

1. 池野多美子¹、小西香苗²、中島そのみ³、喜多歳子¹、小林澄貴⁴、馬場俊明⁴、岸玲子。胎児期ダイオキシン類曝露が 3 歳半の発達に及ぼす影響—「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」。第 23 回日本疫学会学術総会。大阪府。2013. 1. 25. -1. 26.

参考文献

- 1) Vregdenhil HJ, et al. Effects on perinatal exposure to PCB and dioxin on play behavior in Dutch children school age. *Environ Health Perspect.*;110:A593-A598. 2002.
- 2) Walkowak J ,et al. Environmental

exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psycho development in early childhood. *Lancet.* 358:1602-1607. 2001.

- 3) Nakajima S, et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect.* 114:773-778. 2006.
- 4) Tatsuta N, et al. Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environ Health Perspect.* 114:47-52.2012
- 5) Joan Forns, et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environment International.* 45:72-77.2012
- 6) Joan Forns, , et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neuropsychological development in 4-year-olds: An analysis per congener and specific cognitive domain. *Science of the Total Environment.* 432:338-343.2012
- 7) Lynch CD, Jackson LW, Kostyniak PJ, McGuinness BM, Buck Louis GM. 2012. The effect of prenatal and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neurodevelopment at age twenty for months. *Reprod Toxicol.* 34(3):451-456.2012
- 8) Sietske A. Berghuis, Arend F. Bos, Pieter J.J.Sauer, Elise Roze. 2015. Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Arch Toxicol.* Published on line.
- 9) A.Ornoy. 2003. The impact of

intrauterine exposure versus
postnatal environment in
neurodevelopmental toxicity:
long-term neurobehavioral studies in

children at risk for developmental
disorders. *Toxicology Letters*.
140-141.

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

Table1 Level of dioxine like compounds and dioxines (TEQ pg/glipid) in maternal blood N=422

	N	Mean	Min	Percentile			Max
				25th	50th	75th	
Total PCDD-TEQ(05)	422	7.25	1.65	5.01	6.83	9.03	20.81
Total PCDF-TEQ(05)	422	2.55	0.64	1.79	2.38	3.04	7.77
Total Non-ortho PCBs-TEQ(05)	422	4.53	0.65	2.62	4.20	5.83	17.37
Total Mono-ortho PCBs-TEQ(05)	422	0.37	0.05	0.23	0.33	0.46	1.09
Total Dioxin-TEQ(05)	422	14.70	3.17	9.90	13.86	18.08	43.35

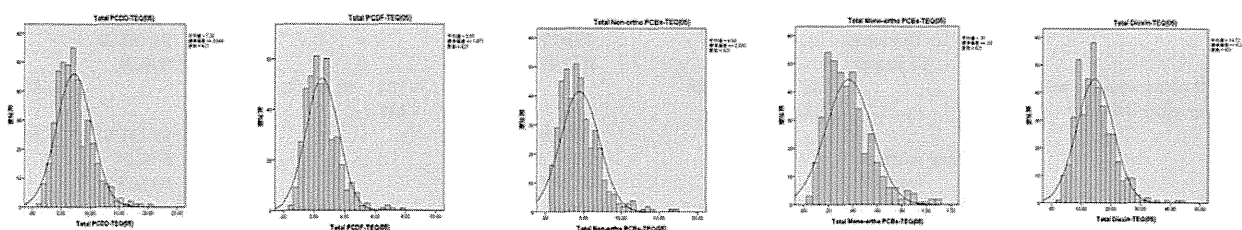


Figure1 解析対象者のPCBs・ダイオキシン類の濃度分布 (N=147)

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

Table 2 K-ABC検査未実施者と解析対象者の母児属性の比較

	K-ABC検査未実施者 ¹⁾			解析対象者 ²⁾			p ³⁾
	N	Mean± SD / Mean(Min-Max)	n (%)	N	Mean± SD / Mean(Min-Max)	n (%)	
Maternal characteristic							
Age (years)	355	30.4 ± 4.9		151	31.7 ± 4.7		0.01*
Delivery order	355			151			0.242
			first child			76 (50.3)	
			second child over			75 (49.7)	
Annual income	352			151			0.001**
			under 3,000,000			18 (11.9)	
			3,000,000~5,000,000			68 (45.0)	
			5,000,000~70,000,000			38 (25.2)	
			7,000,000~10,000,000			23 (15.2)	
			7,000,000 over			4 (2.6)	
Educational level	355			151			0.005**
			9 years			1 (0.7)	
			10-12years			51 (33.8)	
			13-16 years			94 (62.3)	
			17 years-			5 (3.3)	
WAIS-R short-version score	22	20.7 ± 3.8		137	21.0 ± 4.1		0.830
Working after delivery	196			147			
			no			87 (57.6)	0.465
			temporary working			6 (4.0)	
			working			54 (35.8)	
Fish intake during pregnancy							
Inshore fish	354			151			0.207
			never			5 (3.3)	
			1~2 times/month			86 (57.0)	
			1~2 times/week			54 (35.8)	
			3~4 times/week			6 (4.0)	
			almost everyday			0 (0.0)	
Deep-sea fish	355			151			0.214
			never			4 (2.6)	
			1~2 times/month			66 (43.7)	
			1~2 times/week			77 (51.0)	
			3~4 times/week			4 (2.6)	
			almost everyday			0 (0.0)	
Caffeine in take during pregnancy (mg/day)	361	152.0 ± 127.1		151	132.6 ± 86.6		0.312
Alcohol intake during pregnancy (mg/day)	361	1.9 ± 11.3		151	1.0 ± 2.5		0.882
Blood cotinin before pregnancy (ng/ml)	334	24.7 ± 65.8		151	10.9 ± 39.6		0.011*
Smoking in during pregnancy	355			151			
			never			75 (49.7)	0.003**
			quit before noticing pregnant			30 (19.9)	
			quit after pregnant			33 (21.9)	
			Smoking			13 (8.6)	
Child Characteristic							
Sex	351			151			
			male			72 (47.7)	0.497
			female			79 (52.3)	
Gestational age (weeks)	351	39.0(31.0-41.0)		151	39.0(31.0-41.0)		0.813
Birthweight (g)	351	3050.0(794.0-4292.0)		151	3088.0(1700.0-4138.0)		0.135
Birthlength (cm)	351	48.0(33.0-53.0)		151	48.2(40.5-52.8)		0.490
Birth chest (cm)	351	31.5(17.5-36.5)		151	31.5(26.5-36.0)		0.395
Hed circumference (cm)	351	33.0(23.5-37.0)		151	33.5(28.0-36.5)		0.258
Nursary Environment							
Family member	354	3.0(1.0-7.0)		151	3.0(2.0-7.0)		0.673
Index of Child Care Environment	196	27.0(17.0-34.0)		147	27.0(18.0-34.0)		0.598
Duration of breastfeeding(mnoths)	126	13.8(0.0-42.0)		100	13.0(0.0-37.0)		0.633
Mother's Depression after 1M of delivery	296	3.0(0.0-23.0)		146	3.0(0.0-26.0)		0.504
Attend to kindergarten at 42 month of age	184			143			
			No			62 (0.4)	0.150
			Yes			81 (0.5)	
K-ABC at 42 month of age							
Mental processing sacle	—			151	103.2 ± 12.8		—
Achievement scale	—			151	99.9 ± 14.0		—
The level of PCBs/Dioxins							
Total PCDD-TEQ(05)	274	6.97(1.65-18.48)		147	7.73(1.69-20.81)		0.020*
Total PCDF-TEQ(05)	274	2.42(0.64-7.06)		147	2.76(0.80-7.77)		0.004**
Total Non-ortho PCBs-TEQ(05)	274	4.14(0.65-17.37)		147	5.16(0.65-16.75)		0.000***
Total Mono-ortho PCBs-TEQ(05)	274	0.35(0.05-1.7)		147	0.39(0.05-1.09)		0.046*
Total Dioxin-TEQ(05)	274	13.88(3.17-43.35)		147	16.04(3.35-42.93)		0.001**

1) K-ABCを実施していない、もしくは完了できなかったがPCBs・ダイオキシン類を測定済

2) K-ABC完了かつPCBs・ダイオキシン類濃度を測定

3) χ^2 検定またはMan-Whitney検定

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

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

Table3 解析対象者 (n=151) を世帯年収で層別化した母児の属性の比較

	Annual income <5,000,000			Annual income 5,000,000 ≥			p ¹⁾
	N	Mean± SD / Mean(Min-Max)	n (%)	N	Mean± SD / Mean(Min-Max)	n (%)	
Maternal characteristic							
Age (years)	86	30.3 ± 4.2		65	33.4 ± 4.7		0.000**
Delivery order	86			65			
first child			49 (57.0)			27 (41.5)	0.043*
second child over			37 (43.0)			38 (58.5)	
Educational level	86			65			
9 years			1 (1.2)			0 (0.0)	0.064
10-12years			35 (40.7)			16 (24.6)	
13-16 years			49 (57.0)			45 (69.2)	
17 years			1 (1.2)			4 (6.2)	
WAIS-R short-version score	75	20.1 ± 4.0		62	22.1 ± 4.0		0.004**
Working after delivery	86			62			
no			53 (61.6)			34 (54.8)	0.516
temporary working			4 (4.7)			2 (3.2)	
working			28 (32.6)			26 (41.9)	
Fish intake during pregnancy							
Inshore fish	86			65			
never			3 (3.5)			2 (3.1)	0.426
1~2 times/month			44 (51.2)			42 (64.6)	
1~2 times/week			35 (40.7)			19 (29.2)	
3~4 times/week			4 (4.7)			2 (3.1)	
Deep-sea fish	86			65			
never			4 (4.7)			0 (0.0)	0.247
1~2 times/month			34 (39.5)			32 (49.2)	
1~2 times/week			46 (53.5)			31 (47.7)	
3~4 times/week			2 (2.3)			2 (3.1)	
Caffeine in take during pregnancy (mg/day)	86	132.2 ± 84.6		65	133.3 ± 89.8		0.952
Alcohol intake during pregnancy (mg/day)	86	1.0 ± 2.5		65	0.9 ± 2.5		0.842
Blood cotinin before pregnancy (ng/ml)	86	14.7 ± 49.7		65	5.7 ± 17.0		0.386
Smoking in during pregnancy	86			65			
never			36 (41.9)			39 (60.0)	0.015*
quit before noticing pregnant			15 (17.4)			15 (23.1)	
quit after pregnant			24 (27.9)			9 (13.8)	
Smoking			11 (12.8)			2 (3.1)	
Child Characteristic							
Sex	86			65			
male			40 (46.5)			32 (49.2)	0.745
female			46 (53.5)			33 (50.8)	
Gestational age (weeks)	86	39.0(35.0-41.0)		65	39.0(31.0-41.0)		0.398
Birthweight (g)	86	3095.0(2112.0-4138.0)		65	3078.0(1700.0-3916.0)		0.924
Birthlength (cm)	86	48.2(42.5-52.0)		65	48.2(40.5-52.8)		0.718
Birth chest (cm)	86	31.5(27.0-36.0)		65	31.5(26.5-35.0)		0.659
Head circumference (cm)	86	33.5(30.5-36.0)		65	33.5(28.0-36.5)		0.434
Nursary Environment							
Family member	86	2.0(2.0-7.0)		65	3.0(2.0-7.0)		0.001**
Index of Child Care Environment	84	26.5(18.0-34.0)		65	28.0(18.0-34.0)		0.048*
Duration of breastfeeding(mnonths)	60	13.0(3.0-37.0)		40	13.0(0.0-30.0)		0.714
Mother's Depression after 1M of delivery	82	3.0(0.0-13.0)		64	2.0(0.0-26.0)		0.134
Attend to kindergarden at 42 month of age	82			61			
No			39 (45.3)			23 (35.4)	0.317
Yes			42 (48.8)			38 (58.5)	
K-ABC at 42 month of age							
Mental processing scale	86	101.0 ± 13.2		65	106.1 ± 11.6		0.014*
Achievement scale	86	97.1 ± 12.7		65	103.5 ± 15.0		0.015*
The level of PCBs/Dioxines							
Total PCDD-TEQ(05)	83	7.34(3.16-17.32)		64	8.30(1.69-20.81)		0.033*
Total PCDF-TEQ(05)	83	2.61(0.95-7.77)		64	3.00(0.80-6.99)		0.023*
Total Non-ortho PCBs-TEQ(05)	83	4.89(0.65-16.75)		64	5.68(0.65-13.18)		0.053
Total Mono-ortho PCBs-TEQ(05)	83	0.37(0.05-1.09)		64	0.43(0.10-0.92)		0.055
Total Dioxin-TEQ(05)	83	15.20(4.81-42.93)		64	17.42(3.35-39.64)		0.021*

1) 年取 2 群間の比較は、 χ^2 検定または、Man-Whitney 検定、Kruskal-Wallis 検定
*p<0.05, **p<0.01

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

Table4 児のK-ABC scoresと関連する要因	(N=151)			
	Mental processing scale		Achievement scale	
	Mean±SD, r ¹⁾	p	Mean±SD, r ¹⁾	p
Maternal characteristic				
Age (years)	r=-0.106	0.196	r=0.155	0.058
Delivery order				
first child	103.1±12.1	0.842	99.8±13.9	0.963
second child over	103.3±13.4		99.9±14.3	
Annual income				
under 5,000,000	101.5±13.6	0.014*	97.1±12.7	0.015*
5,000,000 over	106.1±11.6		103.5±15.0	
Educational level				
~12years	103.3±12.4	0.911	98.9±14.9	0.526
13years~	103.1±13.0		100.4±13.6	
WAIS-R short-version score	r=0.341	0.000***	r=0.190	0.026*
Fish intake during pregnancy				
Inshore fish				
0~2 times/month	103.8±12.7	0.646	99.7±13.9	0.783
1time over/week	102.3±12.9		100.1±14.3	
Deep-sea fish				
0~2 times/month	103.3±13.4	0.942	100.5±14.9	0.709
1time over/week	103.1±12.3		99.3±13.4	
Alcohol intake during pregnancy (mg/day)	r=-0.008	0.924	r=0.020	0.809
Blood cotinin before pregnancy (ng/ml)	r=-0.014	0.870	r=-0.104	0.211
Smoking in during pregnancy				
never	102.8±13.1	0.827	102.0±13.7	0.046*
quit or smoking	103.6±12.5		97.7±14.2	
Child Characteristic				
Gestational age (weeks)	r=0.097	0.237	r=0.027	0.740
gender				
male	104.0±12.8	0.656	99.0±14.5	0.357
female	102.4±12.7		100.7±13.7	
Birthweight (g)	r=0.069	0.401	r=0.011	0.891
Birthlength (cm)	r=0.150	0.066	r=0.039	0.635
Birth chest (cm)	r=-0.018	0.83	r=-0.048	0.555
Hed circumference (cm)	r=-0.033	0.689	r=-0.117	0.154
Nursary Environment				
Index of Child Care Environment	r=0.194	0.019*	r=0.186	0.029*
Duration of breastfeeding(months)	r=-0.022	0.831	r=-0.069	0.498
Mother's Depression after 1M of delivery	r=0.067	0.424	r=0.105	0.205
Attend to kindergarden				
No	103.3±11.2	0.294	100.7±15.0	0.402
Yes	103.3±13.6		99.4±13.0	
The level of PCBs/Dioxines				
Total PCDD-TEQ(05)	r=0.014	0.869	r=0.292	0.000***
Total PCDF-TEQ(05)	r=0.032	0.697	r=0.287	0.000***
Total Non-ortho PCBs-TEQ(05)	r=-0.031	0.707	r=0.205	0.013*
Total Mono-ortho PCBs-TEQ(05)	r=-0.012	0.888	r=0.250	0.002**
Total Dioxin-TEQ(05)	r=-0.011	0.891	r=0.273	0.001**

1) r=Spearman Correlation

2) p: 連続変数はSpearmanの相関係数を、カテゴリー間の検定にはMan-Whitney検定またはKruscal-Wallis検定を用いた

Mental processing scale: 認知処理得点、Achievement scale: 習得度得点

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

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

	Mental processing scale				Achievement scale			
	Income <5,000,000 (N=86)		Income 5,000,000> (N=65)		Income <5,000,000 (N=86)		Income 5,000,000> (N=65)	
	Mean±SD, r ¹⁾	p	Mean±SD, r ¹⁾	p	Mean±SD, r ¹⁾	p	Mean±SD, r ¹⁾	p
Maternal characteristic								
Age (years)	r=-0.383	0.000***	r=0.069	0.583	r=0.098	0.432	r=0.140	0.265
Delivery order								
first child	100.8±12.9	0.882	107.1±9.5	0.501	96.1±12.4	0.432	106.6±14.1	0.162
second child over	101.2±13.7		105.3±13.0		98.5±13.2		101.3±15.4	
Annual income								
under 5,000,000	—		—		—		—	
5,000,000 over	—		—		—		—	
Educational level								
~12years	100.6±12.7	0.661	109.6±9.3	0.113	95.2±13.5	0.192	107.4±14.8	0.187
13years~	101.3±13.7		104.9±12.1		98.6±12.0		102.2±15.0	
WAIS-R short-version score	r=0.332	0.004**	r=0.241	0.059	r=0.270	0.019*	r=0.001	0.997
Fish intake during pregnancy								
Inshore fish								
0~2 times/month	101.5±13.2	0.805	106.3±11.8	0.938	97.1±12.4	0.883	102.5±15.1	0.465
1time over/week	100.4±13.4		105.7±11.6		97.2±13.2		105.6±15.0	
Deep-sea fish								
0~2 times/month	102.0±13.8	0.514	104.8±12.9	0.434	98.1±12.5	0.548	103.5±17.1	0.803
1time over/week	100.2±12.8		107.3±10.3		96.4±13.0		103.5±12.9	
Alcohol intake during pregnancy (mg/day)	r=-0.005	0.966	r=-0.028	0.824	r=-0.013	0.907	r=0.051	0.686
Blood cotinin before pregnancy (ng/ml)	r=-0.015	0.888	r=0.018	0.891	r=-0.075	0.49	r=-0.114	0.378
Smoking in during pregnancy								
never	99.2±14.3	0.393	106.1±11.1	0.909	98.5±11.7	0.281	105.3±14.6	0.210
quit or smoking	102.3±12.3		106.1±12.6		96.2±13.4		100.7±15.4	
Child Characteristic								
Gestational age (weeks)	r=0.164	0.132	r=0.061	0.627	r=-0.096	0.379	r=0.224	0.073
gender								
male	102.9±13.8	0.374	105.5±11.5	0.599	97.4±14.2	0.962	100.9±14.7	0.108
female	99.4±12.6		106.7±11.9		96.9±11.4		106.0±15.0	
Birthweight (g)	r=0.121	0.266	r=0.044	0.728	r=-0.078	0.474	r=0.133	0.289
Birthlength (cm)	r=0.139	0.203	r=0.174	0.165	r=-0.113	0.3	r=0.190	0.129
Birth chest (cm)	r=-0.023	0.835	r=0.014	0.914	r=-0.092	0.398	r=0.004	0.977
Hed circumference (cm)	r=-0.002	0.986	r=-0.027	0.829	r=-0.132	0.225	r=-0.054	0.671
Nursary Environment								
Index of Child Care Environment	r=0.216	0.048*	r=0.034	0.789	r=0.143	0.194	r=0.143	0.265
Duration of breastfeeding(months)	r=-0.069	0.598	r=0.104	0.525	r=-0.184	0.16	r=0.104	0.524
Mother's Depression after 1M of delivery	r=0.171	0.125	r=0.018	0.886	r=0.091	0.417	r=0.175	0.166
Attend to kindergarden								
No	102.9±11.0	0.171	103.9±11.6	0.470	98.3±13.4	0.467	104.7±17.1	0.566
Yes	99.8±14.9		107.0±11.0		97.3±12.4		101.6±13.5	
The level of PCBs/Dioxines								
Total PCDD-TEQ(05)	r=-0.053	0.631	r=0.017	0.893	r=0.286	0.009**	r=0.251	0.046*
Total PCDF-TEQ(05)	r=-0.058	0.604	r=0.056	0.663	r=0.305	0.005**	r=0.194	0.124
Total Non-ortho PCBs-TEQ(05)	r=-0.126	0.258	r=0.050	0.685	r=0.200	0.070	r=0.159	0.210
Total Mono-ortho PCBs-TEQ(05)	r=-0.086	0.442	r=0.016	0.902	r=0.272	0.013*	r=0.163	0.199
Total Dioxin-TEQ(05)	r=-0.118	0.288	r=0.059	0.645	r=0.264	0.016*	r=0.214	0.089

1) r=Spearman Correlation

2) p: 連続変数はSpearmanの相関係数を、カテゴリ間の検定にはMan-Whitney検定またはKruskal-Wallis検定を用いた

Mental processing scale: 認知処理得点、Achievement scale: 習得度得点

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001