

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 特別招へい教授

< 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環境-遺伝交互作用を含めてリスク評価し，障害を予防する方策を明らかにすることを目的とする。2つの前向きコホートのうち，地域ベースの37医療機関における大規模コホートでは，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(PFAAs)，ビスフェノールA(BPA)，フタル酸エステル類などの環境化学物質濃度を測定し，曝露による先天異常，Small for Gestational Age(SGA)および低出生体重(LBW)，免疫アレルギーへの影響と児の神経発達への直接的因果関係を評価する。平成25年度に登録妊婦は20,926名に達し，これまで新生児個票が得られた19,280名(多胎児含む)の妊娠転帰は，生産18,938名(98.24%)，死産(妊娠22週以降)64名(0.33%)，自然流産209名(1.08%)，人工流産56名(0.29%)であった。出生時から2016年9月までに回収された1歳から7歳までの調査票を集計したところ，先天異常総数は623件(3.2%)で出生時の約2倍であった。頻度の高い順に先天性心疾患186人(うち先天性心室中隔欠損101人)，停留精巣・触知精巣75人，および口唇・口蓋裂41人，染色体異常42人(うちダウン症26人)などであった。

コホート全体を追跡し，1歳，2歳，4歳，7歳時点のアレルギー・感染症罹患および体格(身長・体重)，1歳半，3歳，5歳，6歳，8歳でASD/ADHD等の神経行動発達を評価している。7歳10,408名のうち喘息(984例)，アトピー性皮膚炎(1439例)，および8歳7,042名からADHD疑い(579例)と化学物質の関連を検討する。12-13歳の児2156名を対象に，身長・体重，および女児では初潮の有無の調査票を郵送した。2016年10月までに644件を回収した(回収率30%)。今後，回収率を上げて化学物質の胎児期曝露による第二次性徴発来のタイミングへの影響を検討する。

胎児期のダイオキシン類曝露による児の免疫の影響について3.5歳の323名では母体血中ダイオキシン類濃度とアトピー性皮膚炎・喘息リスクとは関連はなかった。しかし7歳の252名では，母体血中ダイオキシン類濃度が増加するほど喘息リスクが有意に増加した。7歳の小児期は免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる時期であり，3.5歳の幼児期には明確でなかったダイオキシン類による影響が観察されやすくなった可能性が考えられた。

化学物質の胎児期曝露が脂質代謝に与える影響を検討するため，臍帯血中アディポネクチン(264名)，レプチン(257名)濃度を測定し，胎児のアディポサイトカイン濃度(代謝関連バイオマーカー)に影響するか，またアディポサイトカインの変化が出生時の体格，生後の発育にどのように関連するかを検討した。母体血中PFOS,PFOA濃度と，臍帯血中のアディポネクチン，レプチン濃度，出生体格の関連を曝露とアウトカムのそろそろ168名で検討した。PFOS濃度の増加は総アディポネクチン濃度の増加と関連し，逆に体格指数(ボンダラル指数)の低下と関連した。PFOA濃度の増加は，出生体重の低下と関連し，体格指数の低下傾向もみられたが，アディポネクチン，レプチン濃度とは関連しなかった。胎児期の有機フッ素化合物曝露による，代謝関連バイオマーカーへの影響が示唆された。

化学物質曝露評価と先天異常については，超微量血液からPCBs・ダイオキシン類・OH-PCB類の一斉分析ができる方法を開発し，分析精度の信頼性を確認した。ケースコホート研究で，尿道下裂・停留精巣をアウトカムに，PCBs・ダイオキシン類はケース61名コントロール122名合計183名で測定した。今後，尿道下裂・停留精巣のケース10名コントロール20名合計30名の測定を計画している。PFCs11種類(PFHxA,PFHpA,PFOA,PFNA,PFDA,PFUnDA,PFDoA,PFTrDA,PFTeDA,

PFHxS, PFOS) の一斉分析の測定系を確立した。尿道下裂・停留精巣をアウトカムに、有機フッ素化合物(PFAAs)はケース 72 名コントロール 144 名合計 216 名で測定中である。尿道下裂・停留精巣をアウトカムに、妊娠初期(器官形成期)のBPA・フタル酸エステル類はケース 79 名コントロール 158 名合計 237 名で測定した。さらに、化学物質を測定した尿道下裂・停留精巣のケースコホートの集団において、胎児期の性腺機能の指標となる臍帯血中の性ステロイドホルモンを 227 名で測定した。停留精巣のケース 57 名とコントロール 114 名で胎児期フタル酸エステル類曝露と停留精巣との関連を検討したが有意な関連は認められなかった。今後、引き続き曝露評価を継続しサンプルサイズを拡大する予定である。生後の曝露評価は、7 歳の 1,780 名から尿を回収して全件で尿中コチニン測定しており、フタル酸エステル類の曝露評価を実施中である。

炭素鎖が長いために半減期が長く生体影響が持続すると考えられる PFAAs の代替物質の影響も含めて、胎児期 PFAAs 曝露が出生後の 4 歳のアレルギー症状および感染症発症リスクとの関連を 2003 年～2009 年に登録した母児 1,558 名について検討した。母体血中 PFDoDA, PFTrDA 濃度は高いほど 4 歳児のアレルギー発症リスクが量反的に低下することを示した。性別で層別化して解析したところ男児のみで有意な関連が認められた。さらに、母体血中 PFOS, PFHxS 濃度が高いほど 4 歳の感染症リスクが増加した。長鎖の PFAAs の胎児期曝露は児の免疫アレルギーに対して抑制的に作用し、性別で異なる影響を及ぼす可能性が示唆された。

母体血中有機塩素系農薬 29 種類(ジクロロジフェニルトリクロロエタン類 6 種、ドリノール類 3 種、クワロルデン類 5 種、ヘプタクロル類 3 種、ヘキサクロロシクロヘキサン類 4 種、マイレックス, トキサフェン 6 種、ヘキサクロロベンゼン)を測定したところ、国内で使用実績のない農薬マイレックス, トキサフェン(Parlar-26, Parlar-50)が検出され、輸入工業製品や生活環境からの曝露が示唆されることを既に報告した。神経行動発達への影響について、生後 6 か月、18 か月時の BSID-II 運動発達スコアとの間に有意な関連は認められず、本研究の曝露レベルでは影響が低い可能性がある。

甲状腺ホルモンへの影響については、濃度が増加するほど母の FT4 が有意に低下し(o,p'-DDE: $= -.03, p < .05$, o,p'-DDT: $= -.06, p < .05$, Dieldrin: $= -.08, p < .05$)、新生児の FT4 は有意に増加したことから(cisNonachlor: $= .04, p < .05$, p,p'-DDT: $= .04, p < .05$, Parlar50: $= .04, p < .05$)、母児で異なった影響を受ける可能性がある。出生時体重については全体では有意でなかったが、男女で層別化した解析で女兒にのみ Parlar26 と負の関連が認められ($= -169, CI: -319 -19, p < 0.05$)、性別による影響の違いが示唆された。男児では、母体血中の農薬濃度が増加するほどテストステロン、インヒピン B、プロラクチンが低下した。一方女兒では DDE および DDT 濃度が高いとエストラジオールが低く、T/E2 比が増加した。これら胎生期の性腺機能への影響が、その後の性役割行動などの性分化や第二性徴発達のタイミングなどの性機能にも影響を与えるのか、ヒトの疫学研究で明らかにすることが必要である。

微量血液試料中 BPA を迅速処理、高精度で測定する生体試料分析法を同位体希釈 LC/MS/MS 法を開発確立した。さらに BPA フリー体の分析方法を開発し、保存中の血液試料からは BPA フリー体は検出されなかったため、試料採取から保存までの操作における試料のコンタミネーションはなかったと考えられた。胎児期の BPA の曝露が、児の甲状腺ホルモンや神経行動発達に与える影響を、甲状腺ホルモン濃度と 6, 18 か月ベイリーテストのスコアを用いて検討した。胎児期の BPA 曝露は児の甲状腺ホルモン濃度(TSH, FT4)や 6, 18 か月での神経行動発達には有意な影響を与えていなかったが、女兒では 6 か月の MDI スコアと、TSH レベルで BPA 濃度と負の関連がみられた。臍帯血 IgE および乳幼児期のアレルギー症状、感染症との関連を検討した。臍帯血中 IgE 濃度との関連は認められなかったが、男児では、臍帯血中 BPA 濃度が約 2.7 倍になると、生後 18 か月までの中耳炎のオッズ比が 6.53 (95% CI: 1.35, 31.57) と有意に上昇した。

フタル酸エステル類の DEHP の胎児期曝露と、新生児の甲状腺ホルモン濃度(FT4, TSH)、6, 18 か月における精神運動発達との関係を 328 名で検討した。甲状腺濃度、精神運動発達ともに胎児期の DEHP 曝露との関連は認められなかった。

環境化学物質に対するハイリスク群を明らかにするため環境-遺伝交互作用について、Fluidigm 社 EP1 システムを用いて化学物質の代謝酵素 (CYP2A6, UGT1A1 等), 核内受容体 (PPAR, CAR 等)・疾患感受性関連 (DRD4, DAT1 等) の遺伝子領域の母児の遺伝子多型, および QIAGEN 社パイロシークエンサーを用いて, 胎児期発育に必須であるインスリン様成長因子遺伝子 *IGF2* 等の臍帯血 DNA メチル化と内分泌かく乱物質の曝露濃度との関連を網羅的に解析し環境遺伝交互作用を明らかにした。また, 臍帯血 DNA (N=292) の Illumina 社 HumanMethylation450 BeadChip を用いた網羅的 DNA メチル化解析を行い, 胎児期 PFAAs 曝露による児のエピゲノム変化の全容を明らかにした。

多環芳香族炭化水素 (PAHs) の代謝に関わる芳香族炭化水素受容体 (AHR) やシトクロム P450 (CYP) 1A1 遺伝子多型, および DNA 修復に関わる X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) 遺伝子多型について, これらの遺伝子型の違いによる妊娠中コチニン値と出生時体格との関連について検討した。母児 3,263 名を対象に, 妊娠後期の母体血漿コチニン値を低濃度側から Level 1 から Level 5 に分けた。重回帰分析を使って, 母の遺伝子型で層別し, 胎児期の母体血漿コチニン値と出生時体格との関連を検討した。その結果, 出生体重の減少は妊娠中の母体血漿コチニン値と用量反応関係を示した (P for trend < 0.001)。本研究の結果は, 化学物質の代謝や DNA 修復遺伝子がたばこ煙の化合物との反応で, 胎児発育の際に大きな役割を果たすことを示唆すると考えられた。妊婦の喫煙状況において, 非喫煙者の児と比較して, 喫煙者の児では, 出生体重が 71g 有意に小さかった (95%CI; -103, -40; P < 0.001)。さらに, 妊婦の遺伝子多型と喫煙状況の組合せにおいて, AHR(G>A, Arg554Lys)-GA/AA 型, CYP1A1-(A>G, Ile462Val)-AA 型でかつ XRCC1(C>T, Arg194Trp)-CC 型をもつ非喫煙者の児と比較して, AHR-GG 型, CYP1A1-AG/GG 型でかつ XRCC1-CT/TT 型をもつ喫煙者の児では, 出生体重が 145g 有意に小さかった (95%CI; -241, -50; P = 0.003)。AHR-GG 型, CYP1A1-AG/GG 型および XRCC1-CT/TT 型をもつ妊婦では, (BPDE) 代謝物や BPDE-DNA 付加体が, それぞれの Reference 群よりも多く生成されると予想される。そして, これらの遺伝子多型と妊娠中の喫煙が組合わさると出生体重の平均が 145g 小さくなる可能性が示唆された。

胎児期のエピゲノム変化が出生時のみならず長じて小児期から成人期へどのような影響を与えるか懸念されている。そこで, エピゲノム解析は PFAAs の胎児期曝露による児の発達への影響に DNA メチル化変化が関与しているかを検討した。札幌の一産科病院でリクルートし, 同意を得た妊婦 514 名のうち, 初期調査票・出産時カルテ情報, 臍帯血 DNA, 母体血中 PFAAs 濃度のそろった母児ペア (N=177) を対象とした。Insulin-like growth factor 2 (*IGF2*), *H19*, および long interspersed element 1 (*LINE1*) 遺伝子領域の臍帯血メチル化をパイロシークエンス法を用いて定量し, 得られた DNA メチル化率と PFAAs の血中濃度との関連を重回帰分析で解析, 媒介分析により, PFAAs 曝露と出生時体格との関連にメチル化が介在しているかを検討した。交絡因子調整後, PFOA 濃度と *IGF2* メチル化との間に有意な負の関連が見られた。次に, *IGF2* メチル化と出生時体格との関連を検討した結果, *IGF2* メチル化とボンデラル指数との間に有意な正の相関が認められ, さらに媒介分析の結果, *IGF2* メチル化が PFOA 曝露によるボンデラル指数の減少を仲介しており, その影響の 20%を説明できることが示された。以上の結果は, PFAAs 曝露は, DNA メチル化への影響を介して, 胎児の成長に影響を与えていることを示唆すると考えられた。胎児期環境化学物質曝露が影響を与えるメチル化部位のさらなる特定のため, HumanMethylation450 を用いた網羅的 DNA メチル化解析を実施している。これまでに, G&G 社にて解析された札幌コーホート臍帯血 DNA での網羅的メチル化データ (N=292) の前処理・バッチ間の補正, および robust linear regression を用いて PFAAs 濃度との関連を解析した。今後は網羅的解析でスクリーニングされた PFAAs 濃度と関連の見られたメチル化変化について, 北海道コーホートで再現性を確認するとともに, 生後のアウトカムとメチル化変化の関連の詳細を検討する。その他, PCBs・ダイオキシン, 水銀等の環境化学物質曝露が影響をおよぼすメチル化部位, その変化に伴う成長発育・アレルギー・神経発達等のアウトカムとの関連を明らかにする。

< 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，
特任教授

馬場 剛

札幌医科大学医学部産科周産期科・
生殖内分泌器科，講師

千石 一雄

旭川医科大学医学部産婦人科学講
座，教授

有賀 正

北海道大学大学院医学研究科・小児
科学分野，特任教授

篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究科・腎泌
尿器外科学，教授

梶原 淳睦

福岡県保健環境研究所保健科学部，
部長

松村 徹

いであ株式会社環境創造研究所、常
務取締役

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，准教
授

石塚 真由美

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，教授

花岡 知之

北海道大学環境健康科学研究教育セ
ンター，客員教授

佐田 文宏

中央大学保健センター市ヶ谷分室，
医療管理者

荒木 敦子

北海道大学環境健康科学研究教育セ
ンター，准教授

宮下 ちひろ

北海道大学環境健康科学研究教育セ
ンター，特任准教授

池野 多美子

北海道大学環境健康科学研究教育セ
ンター，客員研究員

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，朋佑会札幌産科婦人科，札幌東豊病
院，五輪橋産科婦人科小児科病院，はし
もとクリニック，旭川医科大学病院，函
館中央病院，王子総合病院，町立中標津
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，市立士別総合病院，日鋼記念病院，
市立札幌病院，幌南病院，市立函館病院，
道立紋別病院，天使病院，函館五稜郭病
院，中村病院，勤医協札幌病院，北見レ
ディースクリニック，遠軽厚生病院，釧
路赤十字病院，名寄市立総合病院，帯広
厚生病院

A．研究目的

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（PFAAs）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た
めに，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する。本
研究に参加同意した妊婦 20,926 名につ
いて追跡する。

環境遺伝(エピゲノム)交互作用を調べ、ハイリスク群を明らかにすると共に、環境化学物質の生体影響の分子生物学的機序を明らかにする。PCBs・ダイオキシン類を代表とする残留性有機汚染物質は人体への健康影響が懸念され、胎児期曝露による低出生体重、ホルモン値の変動、精神行動発達などの関連が示されてきた。先天異常については、動物実験においてダイオキシン類の胎児期曝露が心奇形を引き起こすことが報告された(Kopf et al. 2009)。日本の疫学研究においては、母親がゴミ焼却炉から 2km 以内に居住する場合、その母親から生まれた先天性疾患を伴う児の死亡リスクが増加した(Tango et al. 2004)。フランスでは、妊娠初期のダイオキシン濃度が高い群で停留精巣リスクが増加(Cordier et al. 2010)、デンマーク・フィンランド研究でも尿道下裂・停留精巣発症群の曝露濃度が対照群より高い傾向を認めた。しかし、これまでの疫学研究は、生体試料を用いた胎児期の曝露評価が不十分で、異性体レベルで測定した研究もなかった。特に、生体影響が PCBs より高いと懸念される OH-PCB に関する疫学報告は内外でほとんどない。

一方、PFOS、PFOA に代表される有機フッ素化合物(PFAAs)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、PFOA 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 以外の代替品で長鎖の化合物を

含めた PFAAs 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 PFAAs 濃度を測定し曝露評価を行い、先天異常、成長発育、免疫、神経行動発達への影響を検討する。

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、フタル酸エステルはプラスチックの可塑剤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、その大部分が消化管から吸収されグルクロン酸抱合体となり速やかに尿中へ排泄されるが、様々な製品に汎用されているため、恒常的かつ長期的な曝露による健康影響が懸念されている。動物実験で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、げっ歯類の動物実験で、従来の毒性試験で NOAEL とされた用量より低い用量の BPA 胎児期曝露で、仔の思春期早発や神経発達への影響などが報告されたが、ヒトでのデータはまだ少ない。本研究では、微量試料中 BPA およびフタル酸エステル類の高精度測定法を開発して、母体血中の BPA・フタル酸エステル類濃度を測定し、胎児期 BPA・フタル酸エステル類曝露による先天異常、性腺機能、成長発育、免疫、神経行動発達への影響を検討する。

有機塩素農薬については、高濃度の胎児期曝露による乳幼児期の精神運動発達への悪影響(Jurewicz, Polanska, & Hanke, 2013)、出生後の児の甲状腺ホルモン血中濃度への影響(Kim et al., 2015)、および出生時の児の体重低下(Roberts, Karr, & Council On Environmental, 2012)などが指摘されているが、低濃度での曝露の影響については十分に明らかになっていない。

本研究では、低濃度の OCP 胎児期曝露が甲状腺ホルモン、出生時の体重、アレルギー・感染症、および精神神経発達に及ぼす影響について検討する。

たばこ煙中には約 4,000 種類の化学物質が含まれ、多環芳香族炭化水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs) はその一種である。PAHs の代謝に芳香族炭化水素受容体 (Aromatic hydrocarbon receptor: AHR), シトクロム P450 (Cytochrome P450: CYP) 1A1, CYP1A2, CYP1B1, グルタチオン S-転移酵素(GSTs), DNA を修復する遺伝子 X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) が関与する。ダイオキシン類についても、PAHs と化学構造が似ており、上記の受容体、代謝酵素が関与する。本研究では、AHR (G>A, Arg554Lys, rs2066853), CYP1A1 (A>G, Ile462Val, rs1048943), CYP1A2 (A>C, CYP1A2*1F, rs762551), CYP1B1 (C>G, Leu432Val, rs1056836), GSTM1 (Non-null/null), GSTT1 (Non-null/null) および XRCC1 (C>T, Arg194Trp, rs1799782; G>A, Arg399Gln, rs25487) 遺伝子多型の違いによって、妊娠中の母体血漿コチニン値と出生時体格との関連に影響を及ぼすかをはじめに検討し、次に用量反応関係に影響を及ぼすかを検討した。また、ダイオキシン類についても、AHR, CYP1A1 (T>C, MspI), GSTM1 遺伝子多型の違いによって、妊娠中の母体血中ダイオキシン類濃度と出生時体格との関連に影響を及ぼすかを検討した。

胎児期化学物質曝露などが児の DNA メチル化を始めとするエピジェネティクスに及ぼす影響が懸念されている。DNA メチル化は胎児期の環境により変化し、その変化が成長後の表現型に結びつく遺伝子変異を伴わない因子の一

つと考えられている。Insulin-like growth factor 2 (IGF2) は胎児発育に重要な成長因子で、これまでにこの領域のメチル化異常と出生体重のほか、乳幼児期の肥満、また成人後の生活習慣病、肥満、大腸がんリスクとの関連も報告されている。本研究では、胎児期の内分泌かく乱物質曝露が臍帯血の IGF2/H19 領域、および LINE1 の DNA メチル化に及ぼす影響について検討する。また、胎児期環境化学物質曝露が影響を与えるメチル化部位のさらなる特定のため、Illumina 社 HumanMethylation450 BeadChip を用いた網羅的 DNA メチル化解析を実施した。このメチル化解析ツールはゲノム上の 99% の遺伝子をカバーしており、45 万メチル化部位について網羅的に解析を行える。この方法により、網羅的に探索を行い曝露によってより強く影響を受けるメチル化部位を特定するとともに、その変化に伴う成長発育・アレルギー・神経発達等のアウトカムとの関連を明らかにしていく。

これまでの研究成果を発展させる形で、今後はコホート研究を学齢期から思春期まで追跡し、第二次性徴、発育、発達障害、アレルギー・感染症に焦点をあてて、小児疾患予防のための研究を継続する。

B. 研究方法

1. 先天異常の発生状況とケースコホートを用いた曝露リスク評価に関する研究

北海道内の産科 37 施設で妊娠初期から妊婦 20,929 名の協力を得て登録し、平成 25 年 1 月末までに新生児個票の情報が得られた全分娩 (流産・死産を含む) 18,333 名を対象とした。まず分娩後に医療機関で記載された新生児個票から、生死産、流産 (自然・人口) を

集計した。次いで生産児について、性比と単多胎数、在胎週数、出生体重を算出した。妊娠中の疾患について発生状況を調べた。先天異常については、心奇形・尿道下裂・停留精巣等の先天異常(マーカー奇形・異常 55 疾患)、流死産、妊娠中の疾患について発生率を算出した。環境化学物質の曝露評価をケースコホート研究デザインで実施するため、大規模出生コホートからサブコホートを抽出した。先天異常のケースは出生時の新生児個票と生後の質問票から抽出し、コントロールはケースを除いたサブコホート群から出産病院、出産年、母親の出産時年齢、児の在胎週数からマッチングして抽出した。

2. 先天異常の発生状況とケースコホート研究デザインによる曝露リスク評価に関する研究

北海道内の産科 37 施設で妊娠初期から妊婦 20,926 名の協力を得て登録し、平成 27 年 12 月末までに新生児個票の情報が得られた全分娩(流産・死産を含む) 19,280 名を対象とした。まず分娩後に医療機関で記載された新生児個票から、生死産、流産(自然・人工)を集計した。次いで生産児について、性比と単多胎数、在胎週数、出生体重を算出した。妊娠中の疾患について発生状況を調べた。先天異常については、心奇形・尿道下裂・停留精巣等の先天異常(マーカー奇形・異常 55 疾患)、流死産、妊娠中の疾患について発生率を算出した。環境化学物質の曝露評価をケースコホート研究デザインで実施するため、大規模出生コホートからサブコホートを抽出した。先天異常のケースは出生時の新生児個票と生後の質問票から抽出し、コントロールはケースを除いたサブコホート群から出

産病院、出産年、母親の出産時年齢、児の在胎週数からマッチングして抽出した。

3. 大規模コホートにおける出生アウトカムに関する記述統計

本コホート研究の詳細については研究プロフィールの文献を参照されたい。2003 年 2 月から現在まで北海道内の 37 の病院と診療所に受診した妊娠初期(13 週未満)の妊婦が研究に参加した。これらの病院と診療所は北海道内にほぼ均等に分布していた。

今回の解析に用いたデータは 2013 年末に固定したものであり、研究に参加した妊婦は 20816 名であった。このうち出生アウトカムのデータがないものを追跡不能者とした。出生アウトカムのデータがある者は 18305 名であった。このうち三つ子は 3 名のみであり、妊娠期間が 42 週以降の出生児は 33 名のみであり、これらは今回の統計解析からは除いた。

研究参加時のベースライン質問票と出産時の医療記録のデータを使用した。

各種指標の割合については exact confidence interval を併せて算出した。試験的な検討として、早産、正期産 small-for-gestational age(以下 SGA)、低出生体重児のリスクを母親の出産時年齢(35 歳以上)と研究参加時の BMI(18 以下)について general linear model を使用して算出した。

出生体重に関する指標のうち、small-for-gestational age については日本小児科学会の標準値を使用し、妊娠期間、性別、初産経産別に標準値の 10 パーセント未満とした。本検討では、超音波検査で測定された日本人の胎児体重標準値を使用した指標についても検討を行った。娠期間、性別、初産経産別に標準値の 1.5SD 未満(6.7

パーセントイル未満)を small-for-reference-fetal weight (以下 SFW)とした。

4 . Prevalence and Risk of Birth Defects Observed in a Prospective Cohort Study

Subjects in this study comprised 19,244 pregnant women who visited one of 37 associated hospitals in the Hokkaido Prefecture from 2003 to 2012, and completed follow-up. All birth defects after 12 weeks of gestation, including 55 marker anomalies associated with environmental chemical exposures, were recorded. We examined parental risk factors for birth defects, and the association between birth defects and risk of growth retardation.

5 . 先天異常の出生時から 7 歳までの発生状況に関する研究

本調査への参加同意が得られた妊婦 20,926 名(2016 年 6 月末現在)【方法】出生時情報は、出産施設の産科医師より出生後 7 日以内の先天異常の有無を含めた birth outcome 情報を得た。また、1 歳、2 歳、4 歳、7 歳の母親への調査票から先天性心疾患、尿道下裂、停留精巣、その他の先天異常情報を得た。先天異常として報告があったもののうち、胎児病、未熟性によるもの、先天異常の有無が不明確なもの、先天性心疾患では、染色体異常や症候群の合併症、不整脈・心雑音のみなどの場合は除外した。先天異常の選択は周産期母子専門医師の助言を受けて行った。先天異常は発生器官別に the International Classification of Disease 10th revision (ICD 10th)コードに基づき分類した。

6 . 妊娠初期の血清葉酸値と Birth defects リスクとの関連

北海道スタディ大規模コホートに 2002 ~ 2012 年に参加登録した 20,926 人の妊娠初期血清葉酸値を chemiluminescent enzyme immunoassay を使用して測定した。解析対象者は 22 週以降に出産した単胎児のうち、適格基準を満たした母子 14,763 組である。血清葉酸濃度と birth defects リスクとの評価は multivariate logistic regression analysis によって解析した。

7 . Predictors of folate status among pregnant Japanese women **Study location and population**

Participants of this study were pregnant women recruited during their first trimester (<13 weeks of gestation) from thirty-seven health facilities across Hokkaido Prefecture. They are participants of the ongoing large-scale birth cohort of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Data was generated from these participants by means of baseline questionnaires, biochemical assays, hospital birth records, and four months post-partum health records. Totally, 15266 participants with available baseline questionnaires, folate and cotinine levels were included in this study.

Biochemical assays

Non-fasting whole maternal blood samples were collected from participants and sera were stored promptly at 4°C until folate assay. Folate is quantified by direct chemiluminescent acridinium ester

technology¹³ adopted by World Health Organization's (WHO) classification guidelines¹⁵. In this study, we used plasma cotinine concentrations to quantitatively classify active and passive smoking status as previously reported¹⁶.

Definition of variables

The dependent variable was folate status. Serum folate status was classified as: folate deficiency (<6.80nmol/L); suboptimal status (6.80 -13.59 nmol/L) and optimal folate status (\geq 13.60 nmol/L)¹⁵. We merged folate deficiency and suboptimal category in one group. Active and passive exposure to tobacco smoking statuses were classified based on plasma cotinine cut-off points established in a previous report¹⁶. A non-smoker was defined as having plasma cotinine concentration of less than 1.19 nmol/L. A person exposed to environmental tobacco smoke (ETS) as having 1.19 – 65.21 nmol/L; and active smoker as having greater than 65.21 nmol/L of plasma cotinine concentration. Self-reported active tobacco smoking was categorized based on the number of cigarette sticks smoked per day. Light smokers (<10 cigarette sticks per day); moderate smokers (10-19 cigarette sticks per day); and heavy smokers (\geq 20 cigarette sticks per day). ETS exposure at home and work place was assessed.

Statistical analyses

Skewed serum folate and plasma cotinine concentrations were log-transformed during the

preliminary descriptive analyses, thereafter back-transformed. We used Bayesian logistic regression and fitted the model to the $m = 10$ imputed data set, with dichotomized folate status as the outcome variable, and the followings as potential predictor variables: age, BMI, parity, educational level, income, occupation, region, year of enrollment, season of the year at enrollment, folic acid supplements use, other nutritional supplements use, alcohol intake, active cigarette smoking, and exposure to environmental tobacco smoke (ETS) both at home and work place. We used results of plasma cotinine concentration to quantitatively classify active smoking and passive exposure to tobacco products, and regressed against folate status, with adjustment for all other potential predictors. We reported pooled estimates for the main effects of the predictor variables in the model. P-values for testing for the presence of a linear trend are also reported for predictor variables with more than two categories. Reported effects, confidence intervals and p-values are pooled over the $m = 10$ imputed data sets. Statistical analyses were performed using JMP 11 Pro Statistical Software Package and binary logistic regression model which required multiple imputation of missing data and was performed using R version 3.2.2. An alpha level of significance was set at <0.05.

8. 児の生下時体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究

『環境と子供の健康に関する北海道研究』の出生コホートに 2002～2012 年の間に登録した母親とその生産した児を対象とした。早産および Small for Gestational Age (SGA) の有無をアウトカムとして、社会経済要因(母親の最終学歴、世帯収入)との関係について Cox ハザード分析を行った(有意水準 $\alpha=0.05$)。調整要因には、早産をアウトカムとしたハザード分析では、児の性別、母親の年齢、母親の BMI、出産歴、生殖補助医療の受診、飲酒習慣を用いた。SGA をアウトカムとしたハザード分析では、母親の年齢、母親の BMI、生殖補助医療の受診、飲酒習慣を用いた。

9. 胎児期における喫煙曝露と学童期の注意欠陥/多動性障害(ADHD)傾向との関連

北海道スタディ大規模コホートにおいて、調査票を回収できた 8 歳時 3,258 名について検討した。ADHD の評価は、ADHD-RS (ADHD-Rating Scale ;田中ら, 2008)と医師による ADHD 確定診断情報に基づき、ADHD-RS の得点から、DuPaul et al.(1998)の分類を用いて ADHD と判定される児、および 8 歳調査票において、ADHD の確定診断が明らかになっている児のいずれかに当てはまる合計 501 名(全体の 15.5%)を「ADHD 疑い群」として定義した。喫煙曝露評価は、胎児期の喫煙曝露を妊娠初期・中期・後期の喫煙状況と妊娠後期に採血した母体血のコチニン値、出生後の受動喫煙曝露は 1 歳、2 歳、4 歳、7 歳時の調査票による両親の喫煙状況により評価した。母体血中コチニン値は ELIZA 法で分析した。解析は、調査票による喫煙状況を「非喫煙群」「喫煙群」の 2 群で、母体血中コチニン値は Sasaki et

al.(2012)の定義に基づき、0.21ng/ml 未満を「非喫煙群」、0.21ng/ml 以上 11.49ng/ml 未満「受動喫煙群」、11.49ng/ml 以上を「能動喫煙群」の 3 段階の曝露レベルでカテゴライズしてロジスティック回帰分析を行った。

10. Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Neurodevelopment in Early Infancy

A self-administered questionnaire survey was completed after the second trimester containing information related to smoking, household income and educational levels, and alcohol and caffeine intake during pregnancy. Medical information including maternal age, maternal body mass index (BMI) before pregnancy, parity, gestational age, pregnancy complications, type of delivery, infant sex, and birth size were obtained from participant medical records (Kishi et al. 2001). A 40-mL blood sample was taken from the maternal peripheral vein after the second trimester of pregnancy and maternal serum PFOS and PFOA levels were assessed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (Nakata et al. 2009). BSIDII (Bayley 1993) were used to assess the infants' neurodevelopment at 6 and 18 months of age. This test includes mental developmental index (MDI) and the psychomotor developmental index (PDI). For data analysis, we used the following eligibility criteria for analysis of subjects: no serious illnesses or complications during pregnancy and delivery, singleton babies born at

term, Apgar score of > 7 at 1 min, infants without congenital anomalies or diseases, and BSID-II completed. We performed multiple-regression analysis to examine the association between and the levels of maternal PFCs and infant's BSID-II scores (MDI, PDI), and confounders were as follows: maternal age, parity, maternal educational levels, alcohol consumption and smoking during pregnancy, caffeine intake during pregnancy, blood sampling period, breast feeding, and total dioxin levels.

11 . Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on risk of allergic diseases at 4 years old children

Mother-infant pairs who enrolled in the Hokkaido large cohort Study on Environment and Children's Health in 2003–2009 were included in this study. 11 PFAAs including PFHxA, PFHpA, PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA and PFTeDA were measured in maternal plasma taken at 28–32 weeks of gestation using ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry. Information on characteristics of participants was obtained from medical birth records, and self-administered questionnaires obtained during pregnancy and after delivery. Allergic diseases including eczema, rhinoconjunctivitis and wheezing were defined using a modified part of the Japanese version of the International Study of Asthma

and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three questionnaire at 4 years of age. Associations of PFAA quartiles with allergic outcomes were examined using logistic models (n=1558).

12 . Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Risk of Infectious Diseases in Early Life

Mother-infant pairs who enrolled in the Hokkaido large cohort Study on Environment and Children's Health in 2003–2009 were included in this study. We measured concentrations of 11 PFAAs: PFSAs (perfluoroalkane sulfonates) including PFHxS, PFOS; and PFCAs (perfluorinated carboxylic acids) including perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluoroheptanoic acid (PFHpA), PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA) in maternal plasma samples obtained at 3rd trimester of pregnancy using ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry. The method detection limits (MDLs) were: PFNA and PFOS (0.3 ng/mL), PFOA and PFHxS (0.2 ng/mL), and the other PFAAs (0.1 ng/mL). Information on characteristics of participants was obtained from medical birth records, and self-administered questionnaires obtained during pregnancy and after delivery. Information on infectious diseases including otitis media, pneumonia, RSV, varicella, febrile seizure were extracted from report of mothers in questionnaire at 4 years

of age. Totally 1,558 mother child pairs who had information on infectious diseases and prenatal PFAA measurements were used for analysis. Associations of PFAA quartiles with allergic outcomes were examined using logistic models.

13 . The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples

We conducted a hospital-based birth cohort study between July 2002 and October 2005 in Sapporo, Japan (n=514). In total, 251 mother-infant pairs were included in this study. The prenatal PFOS and PFOA levels were measured in maternal serum samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Cord blood levels of glucocorticoid (cortisol and cortisone) and androgenic hormones (dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione) were also measured by LC-MS-MS.

14 . Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines

In this study, 168 mother-child pairs were included. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in maternal blood were determined by LC-MS/MS. Cord blood adiponectin and leptin levels were measured by ELISA and RIA, respectively. Birth weight and ponderal index (PI) were obtained from birth record.

15 . 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評価

対象者は 2002 年 7 月から 2005 年 9 月に札幌市内 1 産院を受診し、同意を得られた 514 名である。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 PCDDs (7 異性体), PCDFs (10 異性体), ダイオキシン様 PCBs (12 異性体) を、高分解能マス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、分娩後 5 日以内に採取した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、産後の母親抑うつ状態 (エンジンバラ産後うつ)、養育環境を聴取した。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 log 変換し重回帰分析で検討した。

16 . ダイオキシン類の胎児期曝露による 3 歳半および 7 歳児のアレルギー・感染症への影響

2002-5 年に札幌市の一産院で妊婦 514 名をリクルートし、426 名の母体血中のダイオキシン類 (HRGC/HRMS) を測定し (福岡県保健環境研究所)、喘鳴およびアトピー性皮膚炎は ISAAC 調査票で評価した。母体血中ダイオキシン類濃度と生後 3.5 歳、7 歳のアレルギー有訴との関連を、母のアレルギー歴、

教育レベル, 出産歴, 児の性別, 児の母乳栄養期間, 児の受動喫煙, 集団保育, および採血時期で調整したロジスティック回帰分析で検討した。

17. 有機塩素系農薬の胎児期曝露が乳幼児の免疫に与える影響

2002-5 年に札幌市の一産院で妊婦 514 名を環境と子どもの健康北海道スタディにリクルートした。379 名の母体血中有機塩素系農薬 29 種類(ジクロロジフェニルトリクロロエタン類 6 種(o,p'-DDD, p,p'-DDD, o,p'-DDE, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT), ドリン類 3 種(Aldrin, Dieldrin, Endrin), クロルデン類 5 種(cis-Chlordane, trans-Chlordane, oxychlordane, cis-Nonachlor, trans-Nonachlor), ヘプタクロル類 3 種(Heptachlor, trans-Heptachlorepoxide, cis-Heptachlorepoxide), ヘキサクロロシクロヘキサン類 4 種(α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH), マイレックス, トキサフェン 6 種(Parlar-26, 41, 40, 44, 50, 62)およびヘキサクロロベンゼン(HCB))について, ガスクロマトグラフ/負イオン化学イオン化質量分析計(GC/NCI MS)および高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/HRMS)により一斉分析を行った(いであ(株)環境創造研究所)。母体血中農薬濃度と臍帯血中 IgE, 生後 18 か月児のアレルギー・感染症の発症リスクとの関連を, 母の年齢, 妊娠前 BMI, 教育レベル, 出産歴, 両親アレルギー歴, 児の性別, 児の母乳栄養期間, 児の受動喫煙, 集団保育, 農薬の採血時期, および農薬の測定年で調整した多変量回帰分析で検討した。

18. 有機塩素系農薬への胎児期曝露が生後 6 か月児の精神運動発達に与える影

響

2002 年から 2005 年に札幌市の一産院で妊婦 514 名をリクルートし, 379 名の母体血中有機塩素系農薬を測定した。一斉分析を行った(いであ(株)環境創造研究所)。有機塩素系農薬 29 種類のうち, 検出率が 80%以上であった 15 種類を自然対数に変換した後, 統計解析した。精神運動発達については, ベイリー乳幼児発達検査-(BSID-)を用いて 274 名を検査した。有機塩素系農薬および BSID- のデータがそろっており, 双胎でない 174 名について検討した。出産時年齢, 妊娠日数, 児性別, 家庭環境得点, 血液採取時期, 出産時年齢, カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙で調整した重回帰分析を行った。

19. 胎児期の有機塩素系農薬曝露による児の臍帯血中性ホルモンへの影響

札幌コーホートに登録した母児を対象とした。臍帯血中エストラジオール, 総テストステロン(T), プロゲステロン, 黄体形成ホルモン(LH), 卵胞刺激ホルモン, 性ホルモン結合グロブリン, プロラクチン, インヒビン B, Insulin-like factor3 を測定した。検出率 80%以上の 14 化合物について, 性ホルモンとのデータがそろった男児 106 名, 女児 126 名を解析に用いた。

20. 胎児期の有機塩素系農薬(OCP)曝露が母児の甲状腺ホルモンに及ぼす影響

2002 年から 2005 年に札幌市の一産院で妊婦 514 名をリクルートし, 札幌市衛生研究所によるマススクリーニングデータより甲状腺ホルモンの濃度を得た。有機塩素系農薬 29 種類のうち, 検出率が 80%以上であった 15 種類を自然対数に変換した後, 統計解析した。有機塩素系農薬および甲状腺ホルモン

のデータがそろっており，双胎および甲状腺関連疾患を治療中の場合を除いた母 340 名，児 365 名について解析を行った。TSH および FT4 については自然対数に変換した後，母については分娩時年齢，妊娠前 BMI，妊娠中の喫煙，海藻摂取頻度，甲状腺ホルモンおよび OCP 測定における血液採取時期で調整して重回帰分析を行った。同様に，児については在胎週数，性別，出生時体重，甲状腺ホルモン測定のための血液採取時期で調整を行った。

21. 有機塩素系農薬(OCP)への胎児期曝露が出生時体重に与える影響

OCP29 種類のうち，検出率が 80%以上であった 15 種類を自然対数に変換した後，統計解析した。死産および双胎，妊娠高血圧症候群，妊娠性糖尿病，胎児心疾患を除く 490 名のうち，OCP データがある 374 名を解析の対象とした。出産時年齢，妊娠日数，母の BMI，教育歴，妊娠中の喫煙，妊娠中アルコール，血液採取時期，児の性別，出生順で調整した重回帰分析を行った後，男女で層別化して同様の解析を行った。

22. 血液中のビスフェノール A(BPA) フリー体の分析

これまでに血液中の BPA の測定を行うため同位体希釈-液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析法(以降 ID-LC-MS/MS)を開発し，ヒト血液試料(母体血及び臍帯血)に適用した。この方法は，酵素を用いて BPA グルクロン酸抱合体の脱抱合化を行い，血液中の総 BPA を評価する方法であるが，今回は，脱抱合処理を行わず，BPA フリー体を測定する事で，血液試料のコンタミネーションの状況を確認した。

23. Prenatal exposure to bisphenol A

and child neurodevelopment

Cord blood samples collected from the Hokkaido study participants were analyzed for BPA levels. Child neurodevelopment was assessed using mental and psychomotor development indexes (MDI and PDI) from a Bayley Scales of Infant Development II at 6 and 18 months of age (N = 121, 86, respectively). The associations between cord blood BPA levels and child neurodevelopment were estimated using linear regression models adjusted for potential confounders. Data of TSH and FT4 were obtained from mass screening test for endocrine disorders conducted by Sapporo City Institute of Public Health.

24. ビスフェノール A の胎児期曝露による免疫機能への影響 臍帯血 IgE および乳幼児期のアレルギー症状，感染症との関連

札幌市内一産院コーホートに登録した母児 514 名について，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。児の 18 ヶ月時には，母親による自記式質問票で児の健康調査を実施し，18 ヶ月時の体格，アレルギー症状および感染症の既往歴・現病歴，母乳栄養，集団保育歴，児の受動喫煙状況などについて 390 名から回答を得た。臍帯血中の BPA 濃度は，同位体希釈 LC-MS/MS 法(検出下限値 0.048 ng/mL)で測定した。また，臍帯血血清中総 IgE 濃度は，ELISA 法(検出下限値 0.05 IU/mL)で(株)SRLにて測定した。臍帯血中 BPA 濃度と IgE 濃度と

の関連をみるために、両方の測定結果が揃った 152 名を解析対象とした。BPA 濃度と IgE 濃度は自然対数変換し、検出下限値 (LOD) 以下の場合は半値を代入した。最終的に母の年齢、出産経歴、教育歴、妊娠中の喫煙状況、両親のアレルギー疾患既往歴および児の性別で調整した重回帰分析を行った。さらに、BPA 濃度と児の 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症との関連をみるために、両方のデータが得られた 136 名についてロジスティック回帰分析を行った。アレルギー症状は母の教育歴、妊娠中の喫煙状況、両親のアレルギー疾患既往歴、児の性別、母乳栄養期間、18 ヶ月時の家庭内受動喫煙および集団保育歴、感染症は母の教育歴、妊娠中の喫煙状況、児の性別、母乳栄養期間、18 ヶ月時の家庭内受動喫煙および集団保育歴で調整した。

25 . Prenatal MEHP,BPA exposure and cord blood adipokine levels

Among 514 pregnant women between 23 and 35 weeks of gestation from one hospital in Sapporo, MEHP levels in maternal blood in late pregnancy (N=340) and bisphenol A (BPA) levels in cord blood were measured (N=285). Leptin and total and high molecular weight (HMW) adiponectin measured in cord blood samples as markers of metabolic function. Logistic regression models were used to estimate the association between MEHP and BPA and fetal leptin and adiponectin, adjusting for confounding factors. Total and high molecular weight (HMW) adiponectin and leptin levels in cord blood were measured in 264 and 257 neonates, respectively. Adiponectin analysis

was done by ELISA using Human Adiponectin Assay kit from Sekisui Medical Co. Ltd (Tokyo, Japan). Leptin analysis was done by Radioimmunoassay (RIA) using Human Leptin RIA kit from Linco Research Inc. (St. Charles, MO, USA). Cord blood levels of leptin and total and HMW adiponectin were categorized into the top 90th percentile (high group) and bottom 10th percentile (low group).

26 . Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants

Maternal blood samples collected between 23 and 41 weeks of gestation was analyzed for mono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), metabolite of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) levels. Neonatal FT4 and TSH were obtained from mass screening data. Infant neurodevelopment was assessed by Bayley Scale of Infant Development second edition at 6 and 18 month of age. For the final analysis, 328 participants were included.

27. The associations between prenatal phthalate exposure and cryptorchidism

北海道大規模コホートに参加する児 20,791 名のうち、妊娠初期の母体血があり、尿道下裂および停留精巣の児 69 名と出産病院、出産年 \pm 1 年でマッチングしたコントロール 138 名、計 207 名の母児ペアを対象とした。尿道下裂および停留精巣のケースは新生児個票およびその後の質問紙調査により評価した。ケースのうち、停留精巣の自然下

降の児および尿道下裂は解析から除外した。妊娠初期の母体血中フタル酸エステル類代謝物濃度 7 化合物 (MnBP, MiBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MECPP, MiNP) および BPA 濃度はいであ環境総合研究所にて, UPLC-MSMS および ID-LCMSMS を用いて測定した。検出限界値以下の濃度は検出限界値の半値を代入し, 検出率 50%以上の化合物を解析対象とした。胎児期のフタル酸エステル代謝物濃度および BPA 濃度と児の尿道下裂, 停留精巣との関連は, 曝露濃度を自然対数に変換後, 出産時の母の年齢, 出産回数, 在胎週数, 母の学歴, 母の教育歴, 妊娠初期喫煙の有無, 妊娠初期飲酒の有無, 妊娠前 BMI, 児の出生時体重を共変量として Cox 回帰分析にて解析した。有意水準 $P < 0.05$ とし, すべての統計解析は SPSS ver. 22 を用いて行った。本研究は北海道大学環境健康科学研究教育センターの倫理審査委員会の承認を得て実施した。

28. 妊婦の異物代謝遺伝子多型がダイオキシン類と児の出生時体格との関連に及ぼす影響

札幌市内 1 産院外来を受診し同意を得た妊娠 23~35 週の妊婦 421 名について, 独立変数を母体血中ダイオキシン類毒性等価量 (TEQ), 従属変数を児の出生時体格とし, 妊婦の AHR, CYP1A1, GSTM1 遺伝子多型で組合せ, 交絡因子で調整した後, 重回帰分析を行った。

29. 妊婦の喫煙が母の遺伝子多型を介して児の出生時体格に及ぼす影響

2003 年~2007 年に, 北海道内の 40 産科病院を受診した初期の妊婦で, インフォームドコンセントの得られた母児 1,0731 組のうち, ランダムサンプリ

ングした 3, 263 組が研究対象である。妊婦とその配偶者に対して, 妊娠初期に既往歴, 社会経済要因, 生活環境などに関する質問紙調査を行った。妊娠後期に血液を採取し, 母体血漿コチニン値を ELISA 法で解析し, Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を用いて喫煙者と非喫煙者に分類した (カットオフ値=11.48 ng/mL)。出産時に母体血を採取し, DNA を抽出した後, 芳香族炭化水素受容体 (AHR), シトクロム P450 (CYP) 1A1 および DNA 修復遺伝子である X-ray repair cross-complementing gene 1 (XRCC1) の遺伝子多型をリアルタイム PCR 法で解析した。産後 4 か月時に母子健康手帳からの出生時体格情報の転記を依頼した。妊婦の喫煙, 遺伝子多型と児の出生時体格との関連には重回帰分析を SPSS Ver. 22 を用いて行った。

30. 妊娠中の母体血漿コチニン値が児の出生時体格に影響を及ぼす用量依存的な関係は AHR・XRCC1 遺伝子多型によって異なる

北海道内 40 産科病院外来を受診し同意を得た妊娠初期の妊婦を対象に, 出生前向きコホート研究を実施した結果を用いた。2003~2007 年に研究参加協力が得られ, 出生記録, 血漿コチニン値, およびゲノム DNA が全てあったもののうち, 双胎, 妊娠高血圧, 妊娠性糖尿病を除外した 8015 名について検討した。先行研究 (Sasaki et al., 2011) で得られた妊娠後期の血漿コチニン値のカットオフ値で二分すると 11.48 ng/mL 以下が 6,730 名, 11.49 ng/mL 以上が 1,285 名であった。11.48 ng/mL 以下の 6,730 名からランダムサンプリングで 2,010 名に絞り, このうち出生体重, 出生身長, および出生頭囲のデータが全てあったのは 1,998 名だった。

このうち先行研究で得られたカットオフ値(Sasaki et al., 2011)を使うと, ≤ 0.21 ng/mL は 733 名(Low cotinine level), $0.22-11.48$ ng/mL は 1,265 名(Moderate cotinine level)だった。このうち Moderate cotinine level は, 中央値である 0.55 ng/mL でカットオフし, 2 群に分けた。 11.49 ng/mL 以上(High cotinine level)である 1,285 名のうち, 出生体重, 出生身長, および出生頭囲のデータがそろったのは, 1,265 名だった。High cotinine level は, 中央値である 101.66 ng/mL でカットオフし, さらに 2 群に分けた。最終的に, 低濃度側から Level 1 (n = 733), Level 2 (n = 630), Level 3 (n = 635), Level 4 (n = 632), Level 5 (n = 633)とした。妊娠後期の喫煙状況と出生時体格との関連は, AHR (G>A, rs2066853), CYP1A1 (A>G, rs1048943), CYP1A2 (A>C, CYP1A2*1F, rs762551), CYP1B1 (C>G, Leu432Val, rs1056836), および XRCC1 (C>T, rs1799782), GSTM1 (Non-null/null) および GSTT1 (Non-null/null) 遺伝子型で層別し, 母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 出産歴, 妊娠中アルコール摂取, 妊娠中喫煙状況, 教育歴, 世帯収入, 児の性別および在胎週数で調整し重回帰分析で検討した。

31. 妊婦のカフェイン摂取と CYP1A2 遺伝子多型による出生時体格への影響

札幌市内一産院コーホートに登録した母児 514 名について, 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。妊婦の 1 日当たりのカフェイン摂取量は Nagata ら(1998)による自己申告質問票を用いて算出した。1 日当た

りのカフェイン摂取量は, 各飲料の[カフェイン含有量] \times [摂取回数] \times [1 回の量]の合計で算出し, 100mg 未満, 100-299mg, 300 mg 以上に 3 分類した。カフェイン摂取が 100mg 未満の群を Ref. として解析した。CYP1A2C164A 遺伝子多型[rs762551] はリアルタイム PCR 法で解析した。C アレルは 5'-FAM-TCCTGG GCCCACAGA-MGB-3', A アレルは 5'-VIC-CGTCCTGTG CCCAC-MGB-3'で CC, CA, AA 型に検出できる。CYP1A2 C164A 遺伝子多型の CC/CA 型は代謝が遅く, AA 型は代謝が早い表現型である。対象者 514 名のうち, 10 名は死産, 転居等で脱落した。双胎(7 名), 妊娠高血圧症候群(11 名), 妊娠性糖尿病(1 名), 胎児心疾患(1 名)と血液検体が採取できなかった 8 名を解析から除外して, 最終解析は 476 名で行った。母のカフェイン摂取量および CYP1A2 遺伝子多型(CC/CA, AA) と出生時体格との関連を母の年齢, 妊娠前 BMI, 教育歴, 妊娠中の喫煙状況, 飲酒量, 出産経歴, 新生児性別, 在胎週数で調整した重回帰分析で検討した。さらに, CYP1A2 遺伝子多型の酵素活性を亢進し, 出生時体格と有意に関連するとされる母の喫煙状況との関連も検討した。最後に, カフェイン摂取量と CYP1A2 遺伝子多型を組み合わせ交絡要因で調整した重回帰分析を行い, 母の喫煙状況で層別した解析も行った。

32. DNA メチル化を介する有機フッ素化合物胎児期曝露の児への影響

対象は, 札幌の一産科病院でリクルートし, 同意を得た妊婦 514 名のうち, 初期調査票・出産時カルテ情報, 臍帯血 DNA, 母体血中 PFAAs 濃度のそろった母児ペア (N=177) とした。Insulin-like growth factor 2 (IGF2),

H19, および long interspersed element 1 (*LINE1*) 遺伝子領域の臍帯血メチル化をパイロシーケンス法を用いて定量し,得られた DNA メチル化率と PFAAs の血中濃度との関連を重回帰分析で解析し,媒介分析により, PFAAs 曝露と出生時体格との関連にメチル化が介在しているかを検討した。

33 . Effects of Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Acids on Cord Blood IGF2/H19 Methylation and Associations with Birth Size

Two hundred thirty-five mother-child dyads from the Hokkaido Study on Environment and Children's Health were included in this study. Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) levels in the maternal sera were measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The *IGF2* differentially methylated region (DMR), *H19* DMR and *LINE1* methylation were quantified in cord blood by pyrosequencing. Multiple linear regressions were performed.

34 . 胎児期ダイオキシン PCBs 曝露が児の臍帯血 DNA メチル化に及ぼす影響

札幌の一産科病院で 2002 年 7 月から 2005 年 10 月までにリクルートし,同意を得た妊婦 514 名のうち,初期調査票・出産時カルテ情報がそろった母児から,臍帯血 DNA,の得られた 238 名を対象とした。臍帯血 400 μ L から Maxwell® 16 DNA Purification Kit (Promega 社)を用いて DNA 抽出を行った。抽出した DNA を Epiect Plus Bisulfite Kit (Qiagen 社)にてバイサル

ファイト処理を行い, *IGF2* DMR0 (chr11p15.5, site 1: 2,109,519; site 2: 2,109,516; NCBI Human Genome Build 37.1), *H19* DMR (chr11p15.5, site 1: 1,964,261; site 2: 1,964,259; site 3: 1,964,257; site 4: 1,964,254), *LINE1* の 3 遺伝子領域について, Pyromark Q24 system (Qiagen 社)にて DNA メチル化の定量を行った。

母体血中ダイオキシン・PCBs 濃度は HRGC/HRMS により測定された。曝露影響評価の統計解析には重回帰分析を用い,曝露濃度は log10 変換した値を用い,また濃度が検出下限値以下の場合はその半値を代入した。ダイオキシン総量は毒性等量 (TEQ) に従い算出した (Van den Berg et al. 2005)。 Σ Dioxin-TEQ は PCDDs 7 異性体, PCDFs 10 異性体, Non-ortho PCBs 4 異性体, Mono-ortho PCBs 10 異性体の総量, Σ PCBs は 58 種類の PCB 異性体の総量から計算した。

35. 胎児期のメチル水銀とフタル酸エステル類曝露が児の DNA メチル化に及ぼす影響

2002 年から 2005 年に札幌市の一産院で妊婦をリクルートした北海道スタディ札幌コーホート参加者 514 名のうち,出産時カルテ情報,臍帯血 DNA,母毛髪水銀(N=244)もしくは母体血中 MEHP 濃度(N=187)のそろった母児ペアを対象とした。臍帯血全血 400 μ L から Maxwell® 16 DNA Purification Kit (Promega 社)にて抽出を行った臍帯血 DNA を Epiect Plus Bisulfite Kit (Qiagen 社)にてバイサルファイト処理後,Pyromark Q24 system (Qiagen 社)を用いたパイロシーケンス法により *IGF2*, *H19*, *LINE1* の 3 領域について DNA メチル化解析を行った。母毛髪水銀は酸化燃焼金アマルガム法(AAS 法),

母体血中 MEHP 濃度は GC-MS で測定を行った。曝露濃度を \log_{10} 変換し、重回帰分析により統計解析を行った。

36. 胎児期有機フッ素化合物曝露影響の臍帯血網羅的エピゲノム解析

札幌の一産科病院で 2002 年 7 月から 2005 年 10 月までにリクルートした北海道スタディ札幌コーホート参加者のうち、初期調査票・出産時カルテ情報・母体血中 PFAAs 濃度・臍帯血がそろった母児を対象とし、臍帯血 DNA を用いて Infinium HumanMethylation450 BeadChip 網羅的メチル化解析を行い、163 名分の 45 万 CpGs のメチル化値を得た。母体血中 PFAAs 濃度は LC-MS/MS にて測定した。メチル化値は標準化・バッチ間補正後、robust linear regression を用いて \log_{10} 変換後の PFAAs 濃度との関連を解析した。False-discovery rate (FDR) で $q < 0.05$ 、もしくは偏回帰係数の絶対値が PFOS で 0.075、PFOA で 0.05 以上であり p 値が 0.05 未満であった CpGs の抽出を行い、うち同一遺伝子上で 3CpGs 以上抽出されたものみに絞り込んだ。臍帯血中細胞組成は Houseman の手法により、メチル化値から推定した。データ処理・統計解析は、R(ver.3.1.3)、Bioconductor(ver.3.0)の minfi, sva, limma package, JMP(ver.11)を用いて行った。

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、北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会および共同研究施設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」、「人を対象とする医学系研究に関する

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、北海道大学大学院医学研究科で規定されている「ヒト組織及び動物を用いた実験指針」に従い、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とケースコホートをを用いた曝露リスク評価に関する研究

母親の出産時年齢は平均 29.84 ± 4.83 歳であった。生産 18,083 名(98.74%)、死産 102 名(0.56%)、自然流産 92 名(0.50%)、人口流産 37 名(0.20%)であった。出産した児の男児は 9,194 名(50.15%)、単胎は 17,998 名(99.08%)、在胎週数は平均 38.78 ± 1.53 週、出生体重は平均 $3,030.17 \pm 419.42$ g であった。妊娠中の疾患では、切迫早産 1,005 名(5.53%)が最も多く、次いで臍からの出血 489 名(2.69%)、妊娠中毒症 338 名(1.87%)であった。生産、死産、流産を含む全分娩のうち、なんらかの先天異常を有する児の総数は 358 名であり、そのうちマーカー奇形 243 件(1.33%)、その他の先天奇形 137 件(0.75%)であった。また、在胎 22 週以降の分娩 18,142 件中では、先天異常のある児は 316 件(1.74%)であった。発生頻度(出産 1 万対)の最も高い先天異常は心室中隔欠損症 19.1(35 名)であった。次いで停留精巣・非触知精巣 15.2(14 名：男児のみ 9,194 名で算出)、Down 症候群 10.9(20 名)、口唇口蓋裂 10.9(16 名)、水腎症 8.7(16 名)などであった。

2002 年から 2011 年までのリクルート

年毎に無作為抽出された 500 名および、最終 2012 年の全員 369 名から構成される 4869 名のサブコホート集団を抽出した。ケースコホート研究デザインで先天性心疾患 145 名について曝露評価を実施している。PCB・ダイオキシン類は先天性疾患 118 名コントロール 118 名合計 236 名が測定済みである。PFCs は先天性心疾患 145 名コントロール 145 名を測定した。

2. 先天異常の発生状況とケースコホート研究デザインによる曝露リスク評価に関する研究

母親の出産時年齢は平均 29.84 ± 4.83 歳であった。生産 18,938 名 (98.2%)、死産 64 名 (0.33%)、自然流産 209 名 (1.1%)、人工流産 56 名 (0.29%) であった。出産した児の男児は 9,552 名 (49.5%)、単胎は 18,582 名 (96.3%)、在胎週数は平均 38.38 ± 3.22 週、出生体重は平均 $3,019.23 \pm 433.02$ g であった。妊娠中の疾患では、切迫早産で入院したものの 1,043 名 (5.4%) が最も多く、次いで臍からの出血 499 名 (2.6%)、妊娠中毒症あるいは妊娠高血圧症候群 359 名 (1.9%) であった。生産、死産、流産を含む全分娩のうち、なんらかの先天異常を有する児の総数は 330 名であり、そのうちマーカー奇形 238 件 (1.2%)、その他の先天奇形 109 件 (0.5%) であった。また、在胎 22 週以降の分娩 18,142 件中では、先天異常のある児は 295 件 (1.5%) であった。発生頻度(出産 1 万対)の最も高い先天異常は心室中隔欠損症 16.8 (33 名) であった。次いで停留精巣・非触知精巣 14.6 (14 名：男児のみ 9,552 名で算出)、Down 症候群 10.3 (20 名)、口唇および口蓋裂 18.1 (35 名)、水腎症 9.3 (18 名) などであった。

2002 年から 2011 年までのリクルー

ト年毎に無作為抽出された 500 名および、最終 2012 年の全員 369 名から構成される 4,869 名のサブコホート集団を抽出した。ケースコホート研究デザインで PCBs・ダイオキシン類は先天性疾患 182 名、コントロール 182 名、合計 364 名が測定済みである。PFAAs は先天性心疾患 145 名、コントロール 290 名、合計 435 名が測定済みである。尿道下裂・停留精巣のケースコントロール 210 件について、妊娠初期(器官形成期)の BPA およびフタル酸エステル類および、胎児期の性腺機能の指標となる臍帯血中の性ステロイドホルモン 108 件について測定した。母親の年齢や出産年でマッチングしたコントロールと解析し、化学物質が内分泌かく乱作用を介して先天異常リスクに与える影響を明らかにする。

3. 大規模コホートにおける出生アウトカムに関する記述統計

研究参加者のうち追跡不能者は 12% であった。出生アウトカムのデータがある者となない者では母親の出産時年齢と研究参加時の BMI に差はみられなかった。初産の割合は追跡不能者で有意に高かった。

表 1 に単胎と双胎の出生アウトカムを示した。死産(22 週以降)は単胎で 2.6/ 出産 1000、双胎で 12.0/ 出産 1000 であった。単胎では早産(22 週から 37 週)は 4.2%、低出生体重児(以下 LBW)は 7.7% であった。SGA と SFW はそれぞれ 4.3%、4.1% であった。双胎では単胎よりも早産は多く、低体重に関する指標の割合は多かった。

出生体重の平均は 3044.8 で分布は左側に小さな尾をひくガウス分布であった。単胎では超低出生体重児は 37 週以降にはみられず、極低出生体重児は 32 週以降にはみられなかった。双胎では

単胎よりも低体重に関する指標の割合は多かったが、32 週以降でその差は大きくなっていった。双胎では正期産でも体重が小さかった。胎児発達率は、個々の出生児について、報告されている標準値の中央値（または平均値）に対する割合を%で示したものである。平均値はいずれの妊娠期間でもほぼ 100%であったが、超音波検査で測定された日本人の胎児体重標準値を使用した方が若干小さい値となった。試験的に算出した、母親の出産時年齢と研究参加時の BMI についての早産の相対危険度は 1.43(95%信頼区間:1.21, 1.69)と 1.28(95%信頼区間:1.08, 1.54), LBW の相対危険度は 1.39(95%信頼区間:1.23, 1.57)と 1.76(95%信頼区間:1.56, 1.97), 正期産 SGA の相対危険度は 1.15(95%信頼区間:0.95, 1.40)と 1.77(95%信頼区間:1.49, 2.10)であった。

4 . Prevalence and Risk of Birth Defects Observed in a Prospective Cohort Study

Prevalence of all birth defects was 18.9/1000 births. The proportion of birth defects identified between 12 and 22 weeks gestation was approximately 10% of all birth defects. Among congenital malformation of the nerve system, 39% were observed before 22 weeks of gestation. All anencephaly and encephalocele were identified before 22 weeks of gestation. We observed different patterns of parental risk factors between birth defect cases included in ISBDSR and cases not included. Cases included in ISBDSR were associated with an increased risk of preterm birth. Cases not increased in ISBDSR were associated with an

increased risk of being small-for-gestational age at term.

5 . 先天異常の出生時から 7 歳までの発生状況に関する研究

先天性異常を持つ児は 7 歳までは 623 名(3.2%; 分母は新生児個票のある 19,282 名)で出生時の 325 名 1.7%(在胎週数 22 週以降の児では 292 名 1.5%)の約 1.9 倍であった。7 歳までで染色体異常の児は 42 名(うちダウン症 26 名)であった。ICD 10th コードによる先天異常発生器官別で最も多かったのは循環器系 192 名、次いで筋骨格系 91 名、生殖器系 89 名であった(重複有り)。出産時集計で最も多い先天異常は心室中隔欠損症 33 名であったが、7 歳までには 101 名と 3 倍以上に増加していた。外表奇形の口唇口蓋裂は 7 歳まで 41 名で出生時と同数であった。

6 . 妊娠初期の血清葉酸値と Birth defects リスクとの関連

妊娠初期血清葉酸値の中央値(四分位範囲)は 16.5 (13.4–21.5) nmol/L, deficiency (<10.0 nmol/L), possible deficiency (10.0–13.4 nmol/L), optimal levels (\geq 13.5 nmol/L) はそれぞれ 6.6%, 19.7%, 73.7%であった。optimal levels に対する deficiency levels の any birth defects リスクは、交絡要因調整後 1.23 (95% confidence interval [CI]: 0.81, 1.87), circulatory system 1.23 (95% CI: 0.81, 1.87), genital organs 1.31 (95% CI: 0.68, 2.55), urinary system 2.36 (95% CI: 0.77, 7.24), そして musculoskeletal system 1.39 (95% CI: 0.49, 3.99), all CHDs 1.39 (95% CI: 0.72, 2.71), septal heart defects 1.30 (95% CI: 0.55, 3.06), ventricular septal defects 1.72 (95% CI: 0.72, 4.11)であったり

スク上昇傾向がみられた。口唇裂の調整後 OR は 0.26 (95% CI: 0.03, 2.03) でリスク低下があった(口唇裂 cases は少数であった)。しかし、いずれも有意な差はみられなかった。

7. Predictors of folate status among pregnant Japanese women

Overall, geometric mean (standard deviation) of serum folate concentration was 17.77 (3.58) nmol/L. Prevalence of folate deficiency was 0.52%. Suboptimal folate status constituted 25.65%, while optimal folate status was reported in 73.83% of the population. Initial descriptive analyses using folate as a continuous variable revealed mean serum folate concentrations increased with increasing maternal age, educational status, annual income, FA supplements use, and other nutritional supplements use. Mean serum folate concentrations decreased with increasing number of cigarette sticks smoked per day, ETS exposure at home, and increasing plasma cotinine concentrations. Exposure to ETS at both home and at work was associated with low folate status. Serum folate inversely correlated with plasma cotinine concentration. Significant differences were observed in mean plasma cotinine concentrations among nonusers of FA supplements and users, with geometric mean (SD) of 46.41 (23.23) nmol/L, and 25.27 (15.32) nmol/L respectively. 7.00% of folic acid users started intake more than 3 months before conception. Another 8.00% started 1 month

before conception, while majority (more than 60.00%) started use following confirmation of pregnancy. The average frequency of use per week was 3 times. In the regression model, the value of the McFadden's pseudo-pooled over the imputed data sets was 8.69%. The demographic determinants of low folate status identified were lower maternal age (AOR: 1.48, 95% CI: 1.32, 1.66; lower educational level (AOR: 1.27, 95% CI: 1.17, 1.39; lower annual income (AOR: 1.11, 95% CI: 1.01, 1.22); residing in the south and eastern regions (AOR: 1.25, 95% CI: 1.14, 1.38), and (AOR: 1.15, 95% CI: 1.05, 1.25), respectively. Being enrolled into the study between 2005 and 2007 was associated with an increase in the risk of low folate status (AOR: 1.23, 95% CI: 1.12, 1.35); while recruitment between 2008 and 2010 reduced the likelihood of having low folate status (AOR: 0.81, 95% CI: 0.73, 0.90), respectively. Lower BMI (AOR: 0.84, 95% CI: 0.74, 0.94; and unemployment were associated with risk reduction (AOR: 0.87, 95% CI: 0.80, 0.94).

Lifestyle factors that reduced the odds of low folate status were the use of FA supplements; other nutritional supplements; and weekly alcohol consumption. Lifestyle factors that increased the odds of low folate status were active cigarette smoking and ETS exposure. Smoking <10 cigarette sticks per day was associated with increased odds; while smoking between 10 to 19 cigarette sticks per day was associated with an increased

risk. However, smoking ≥ 20 cigarette sticks per day was not statistically significant, but p-trend <0.001 . Exposure to ETS at home and work increased the odds of low folate status.

Participants with plasma cotinine levels between 1.19 – 65.21nmol/L were 1.20 times more likely to have low folate status (AOR: 1.20, 95% CI: 1.10, 1.31); while those with levels > 65.21 nmol/L had a twofold increase in risk (AOR: 1.91, 95% CI: 1.70, 2.14).

8. 児の生下時体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究

生産の児は 18401 名で、平均在胎週数は 38.8 ± 1.53 週、平均出生体重は 3037.1 ± 414.3 g であった。Cox ハザード分析の結果、母親の最終学歴が高校卒である母親に対して、中学卒である母親から生まれた児は、早産のリスクが 1.17 倍有意に高くなった。Cox ハザード分析の結果、母親の最終学歴が高校卒である母親に対して、中学卒である母親から生まれた児は SGA のリスクが 1.16 倍有意に高くなった。世帯年収は、早産および SGA とは有意な関係は認められなかった。

9. 胎児期における喫煙曝露と学童期の注意欠陥/多動性障害(ADHD)傾向との関連

母児の基本属性で「ADHD 疑い群」「対照群」に群間差が認められた「出産年齢」「世帯年収」「父親学歴」「出産回数」「在胎週数」「児の性別」「妊娠中葉酸摂取」で調整し、「ADHD 疑い群か否か」を従属変数としたロジスティック回帰分析を実施した。その結果、妊娠初期・中期・後期のいずれにおいても、妊娠中の母親の喫煙は非喫煙に比べオッズ

比が上昇していた(初期 オッズ比(OR) = 1.769, 95% 信頼区間 (CI) : 1.250-2.502 ; 中期 OR = 1.560, 95% CI: 1.105-2.204 ; 後期 OR = 1.557, 95% CI: 1.099-2.265)。母親の妊娠後期コチニン値からカテゴリー分けした非喫煙群は能動喫煙群に対して OR = 1.445, 95% CI: 1.008-2.072 であった。また妊娠中に喫煙を継続していた母親に比べ、妊娠中に禁煙した場合の ADHD 発症への影響は、非喫煙と妊娠初期の禁煙でリスクを低下させた(非喫煙 OR = 0.622, 95% CI: 0.409-0.944, 妊娠初期禁煙 OR = 0.565, 95% CI: 0.354-0.902)。その一方で妊娠中の父親の喫煙状況や出生後の受動喫煙の影響は認められなかった。

10. Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Neurodevelopment in Early Infancy

The mean values of maternal PFOS and PFOA levels were 6.2 ng/mL and 1.3 ng/mL, respectively. Average of MDI and PDI scores (\pm SD) of infants at 6 months of age were 90.5 (± 5.7) and 90.2 (± 10.3), respectively. Mean MDI and PDI scores of infants at 18 months of age were 84.2 (± 12.0) and 86.4 (± 10.9), respectively. In 6 months of age, we found a negative significant association between prenatal PFOA and MDI score (not PDI) only in female infants ($\beta = -0.317$, 95% confidence interval: -12.54 to -1.00). We did not find any significant association of PFOS levels with any outcomes. We also divided PFOA levels into quartiles, the quartile analysis showed significant MDI score difference the fourth quartile of PFOA compare to first quartile

among female infants at 6 months of age. In 18 months of age, we did not observe convincing association between PFCs and BSID II (both MDI and PDI), and the association between PFOA and MDI in female infants disappeared.

11 . Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on risk of allergic diseases at 4 years old children

Mother-child pairs who had information on allergy at 4 years and PFAA measurements were included in data analysis (n=1558). The number of children who developed allergic disorders at 4 years of age were as follows: wheezing, 291 (18.6%); rhinoconjunctivitis 84 (5.4%); eczema 296 (19.0%); and total allergic disease 536 (34.4%). Adjusted odds ratios (ORs) in the 4th quartile vs 1st quartile (Q4 vs Q1) for total allergic diseases (including at least one of allergic outcomes) were significantly decreased for PFDoDA (Q4 vs Q1 OR: 0.621; 95% CI: 0.454, 0.847) and PFTrDA (Q4 vs Q1 OR: 0.712; 95% CI: 0.524, 0.966) in all children. We found the same results between PFAAs and eczema. The adjusted OR (Q4 vs Q1) for wheezing in association with higher maternal PFHxS levels was 0.728 (95% CI: 0.497, 1.06) in all children. Although adjusted OR for allergic outcomes in 2nd to 4th of examined PFAA quartiles reduced compare to first quartile in both sexes, the associations were statistically significant only in boys after sex stratification.

12 . Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Risk of Infectious Diseases in Early Life

The number of children who developed infectious disorders until 4 years of age were as follows: otitis media, 649 (41.4%); pneumonia, 287 (18.4%); RSV, 197 (12.6%); varicella 589 (37.8%), and febrile seizure, 121 (7.7%), and total infectious disease 1075 (69.0%). There was no significant difference between incidence of infectious diseases among boys and girls. PFOS levels in the highest quartile (Q) were associated with increased odds ratio of infectious diseases compare with the lowest quartile (Q4 vs Q1 OR: 1.56; 95% CI: 1.12, 2.17; p for trend= 0.022) in all children. In addition, PFHxS was associated with higher risk of total infectious diseases only among girls across quartiles (Q4 vs Q1 OR: 1.56, 95% CI: 0.963, 2.54; p for trend= 0.022). However, PFDA was associated with reduced risk of otitis media among girls (Q4 vs Q1 OR: 0.700; 95% CI: 0.452, 1.08, p for trend= 0.042).

13 . The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples

We found a dose-response relationship of prenatal PFOS exposure, but not PFOA, with glucocorticoid levels after adjusting for potential confounders. Cortisol and cortisone concentrations were -28.70 (95% confidence interval (CI):

-46.10, -11.30; p for trend < 0.001) and -77.93 ng/mL (95% CI: -130.97, -24.89; p for trend <0.001) lower, respectively, in infants with prenatal PFOS in the fourth quartile compared with those in the first quartile. The highest quartile of prenatal PFOS exposure was positively associated with a 0.99 ng/mL higher DHEA level compared with the lowest quartile (95% CI: 0.15, 1.83; p for trend=0.013), whereas PFOA showed a negative association with DHEA levels (quartile 4 vs 1: -0.98 ng/mL, 95% CI: -1.72, -0.23; p for trend=0.011). We observed no significant association between PFCs and androstenedione levels.

14 . Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines

The median maternal PFOS and PFOA were 5.1 and 1.4 ng/mL, respectively. The median total adiponectin and leptin levels were 19.4 µg/mL and 6.2 ng/mL, respectively. Adjusted linear regression analyses found that PFOS level was positively associated with total adiponectin levels ($\beta=0.12$, 95% CI:0.01, 0.22), contrary was negatively associated with PI ($\beta=-2.25$, 95% CI: -4.01, -0.50). The association was more significant in boys. PFOA level was negatively associated with birth weight ($\beta=-197$, 95% CI: -391, -3).

15 . 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評価

解析対象の基本属性は、男児 79 名 (49.1%), 第 1 子 76 名 (50.3%), K-ABC 検査児月齢は平均 35.7 か月 (SD4.7) であった。K-ABC は、認知処理得点は 103.2 (SD=12.8), 習得度得点は 99.9 (SD=14.0) であった。K-ABC と関連する要因は、年収が多いほど、母親の WAIS-R 短縮版得点が高いほど、認知処理尺度得点、習得度得点の両方が高かった (年収と認知処理 $p=0.01$, 年収と習得度 $p=0.015$, WAIS-R と認知処理 $p=0.000$, WAIS-R と習得度 $p=0.026$)。ダイオキシン類濃度と年収、教育歴や魚摂取が有意な関連が認められた。年収で層別に K-ABC とダイオキシン類濃度の関連を調べたところダイオキシン類濃度と認知処理得点に関連は認められなかったが、習得度得点は年収の高い群で Total PCDD のみ関連が認められた。

16 . ダイオキシン類の胎児期曝露による児のアレルギーへの影響

3.5 歳の 323 名では母体血中ダイオキシン類濃度とアトピー性皮膚炎・喘息リスクとは関連はなかった。7 歳の 252 名では、母体血中ダイオキシン類濃度が増加するほど喘息リスクが有意に増加した (OR(95%CI)=5.87 (1.18-29.3))。

17 . 有機塩素系農薬の胎児期曝露が乳幼児の免疫に与える影響

農薬 29 種類のうち、15 種類が検出率 80% であった。このうち 8 種が 10 pg/g-wet 以上の中央値であった (oxychlorane (40 pg/g-wet) : trans-Nonachlor (72 pg/g-wet) : p,p'-DDE(651 pg/g-wet) : p,p'-DDT(23 pg/g-wet) : Dieldrin(16 pg/g-wet) : cis-Heptachlorepoxyde(26 pg/g-wet) : HCB(102 pg/g-wet) : β -HCH(154 pg/g-wet) (中央値))。交絡要因を調

整した重回帰分析で母体血中の農薬により臍帯血 IgE が増加した (B(95%CI) :o,p'-DDT= 0.29 (0.01, 0.56) , Dieldrin= 0.44 (0.02, 0.86))。また, 18 か月の感染症リスクが低下した (OR (95%CI): o,p'-DDE = 0.60 (0.39, 0.93))。しかしアレルギーリスクとの関連は認められなかった。

18. 有機塩素農薬への胎児期曝露が生後 6 か月児の精神運動発達に与える影響

BSID 得点との関連は, MDI では妊娠日数 ($r = 0.20, p < .05$), PDI では母の年齢 ($r = -0.19, p < .05$), 妊娠日数 ($r = 0.28, p < .05$), および家庭環境得点 ($r = -0.16, p < .05$) について有意であった。有機塩素系農薬について有意な関連性はみられず, 重回帰分析の結果からも, MDI, および PDI との関連性は示されなかった。

19. 胎児期の有機塩素系農薬曝露による児の臍帯血中性ホルモンへの影響

交絡要因を調整した重回帰分析で, 男児では oxychlordan, trans-nonachlor, cis-heptachlorepoxide, HCB, Mirex 濃度濃度が高くなるとテストステロン濃度が低下した。また, DDE および DDT, Dieldrin, β HCH, Mirex, および Parlar-50 濃度が高くなると PRL が低下, c-Heptachlorepoxide, および HCB 濃度が高くなると Inhibin B 濃度が低下した。LH, FSH, SHBG, INSL3 と濃度とに関連はなかった。一方女児では, DDE および DDT 濃度が高いと E2 が低く, p,p'-DDE は T/E2 比が増加した。

20. 胎児期の有機塩素系農薬 (OCP) 曝露が母児の甲状腺ホルモンに及ぼす影響

交絡要因を調整した重回帰分析の結果, 母では OCP による TSH への影響は観察されなかったが, 一方で, 母体血中 o,p'-DDE, o,p'-DDT および Dieldrin が増加するほど FT4 が有意に低下した (o,p'-DDE: $\beta = -.03, p < .05$, o,p'-DDT: $\beta = -.06, p < .05$, Dieldrin: $\beta = -.08, p < .05$)。児については TSH への影響は観察されなかったが, 一方, 母体血中 cicNonachlor, p,p'-DDT, および Parlar50 が増加するほど新生児の FT4 が有意に増加した (cicNonachlor: $\beta = .04, p < .05$, p,p'-DDT: $\beta = .04, p < .05$, Parlar50: $\beta = .04, p < .05$)。

21. 有機塩素系農薬(OCP)への胎児期曝露が出生時体重に与える影響

出生時体重は妊娠日数 ($r = 0.50, p < .01$), 出生時身長 ($r = 0.70, p < .01$), 胸囲 ($r = 0.81, p < .01$), 頭囲 ($r = 0.59, p < .01$) と有意に関連した。また, 男児で女児よりも重かった ($t = 2.8, p < .05$)。重回帰分析の結果, 全体では OCP と出生時体重との間に有意な関連は見られなかったが, 男女で層別化して解析を行ったところ, 女児でのみ Parlar26 との間に負の関連が認められた ($\beta = -169, CI: -319 -19, p < .05$)。

22. 血液中のビスフェノール A (BPA) フリー体の分析

純水, 又は血液試料を用い BPA フリー体の分析法の確認を行った。純水と血液試料それぞれに 0.5ng/mL となるように BPA を添加し, 回収率の確認を行った。純水に添加した場合は, 回収率 97%, 血液試料に添加した場合は, 回収率 101% であった。操作ブランク値及び分析法の検出下限値 (MDL : Method Detection Limit) を算出するため, 血液試料 20 検体 (母体血 10 検

体及び臍帯血 10 検体)の分析と操作ブランク試験を 5 回実施した。操作ブランクの平均値は 0.036ng/mL であり、操作ブランク試験の結果より計算された MDL は 0.037ng/mL であった。これまでの総 BPA の分析法と同様に、操作ブランク及び MDL は、0.1ng/mL 未満であった。

血液中の BPA フリー体を以前 BPA の分析を行い、濃度の確認の取れている試料を用いて分析した。ヒト血液試料 20 検体(母体血 10 検体及び臍帯血 10 検体)について BPA フリー体の測定分析を行った。血液中の BPA フリー体の濃度は、すべての試料で ND であった。

検体の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。結果を表 3 に示す。全試料において回収率は 66~112%の範囲であった。なお、本分析方法は内標準法であるので回収率の数値は結果に影響を与えない。

23 . Prenatal exposure to bisphenol A and child neurodevelopment

Overall, there were no statistical significant associations between cord blood BPA levels and child neurodevelopment at 6 and 18 months of age. Among female, MDI score at 6 month of age and the TSH levels was inversely associated with cord blood BPA levels with borderline significance.

24 . ビスフェノール A の胎児期曝露による免疫機能への影響 臍帯血 IgE および乳幼児期のアレルギー症状、感染症との関連

解析対象者 152 名の母の平均年齢は、 30.2 ± 4.6 歳、短大・大卒以上が 56.6% (86 名) 初産婦は 50.7% (77 名)、妊娠中に喫煙した者(途中禁煙者も含む)は 35.5% (54 名) であった。両親でアレルギー既往がある者は、母が 30.9% (47 名)、父が 16.4% (25 名) であった。また、男児は 45.4% (69 名) であった。生後 18 ヶ月時の質問票に回答した 136 名では、家庭内で受動喫煙がある児が 46.3% (63 名)、集団保育されている児は 18.4% (25 名) であった (Table 1)。

臍帯血中 BPA 濃度は 0.055 ng/mL (中央値)、LOD (0.048 ng/mL) 以下は 40.1% (61 名) であった。臍帯血血清中 IgE 濃度は 0.22 IU/mL (中央値)、LOD (0.05 IU/mL) 以下は 15.1% (23 名) であった (Table 2)。児の出生から 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症の累積罹患率は、湿疹 22.1% (30 名)、食物アレルギー 20.6% (28 名)、喘鳴 9.6% (13 名)、中耳炎 18.4% (25 名) で、男児では中耳炎の罹患が女児の約 2 倍であった (Table 3)。

臍帯血中 BPA 濃度と IgE 濃度との関連を検討したが、交絡因子で調整しても有意な関連は認められなかった。また、臍帯血中 BPA 濃度と 18 ヶ月までの湿疹、食物アレルギー、喘鳴、中耳炎との関連についても調整前後で有意な関連は認められなかった。しかし、性別で層化したところ、男児では、臍帯血中 BPA 濃度が約 2.7 倍になると、中耳炎のオッズ比 (OR) が調整なしで 2.97 (95% CI: 1.05, 8.38) 調整後では 6.53 (95% CI: 1.35, 31.57) と有意に上昇した。

25 . Prenatal MEHP, BPA exposure and cord blood adipokine levels

Median (IQR) MEHP and BPA

levels (ng/ml) were 10.70 (6.30-17.05) and 0.051 (< LOD-0.075), respectively. Median total and HMW adiponectin and leptin levels were significantly higher in girls than boys. (P = 0.006 for total adiponectin, p = 0.005 for HMW adiponectin, p < 0.001 for leptin, respectively). The median leptin level was significantly correlated to both total and HMW adiponectin levels (data not shown). The median leptin level was significantly higher in mothers with higher BMI (P = 0.006) and the total and HMW adiponectin levels were suggestively higher in mothers with higher BMI (p < 0.1). The geometric mean BPA level was higher in higher total adiponectin group with borderline significance. BPA level was also higher in high HMW adiponectin and high leptin groups with no statistical significance. After adjusting with covariates, MEHP level was positively associated with total and HMW adiponectin levels among boys (p = 0.008 for both). MEHP level was negatively associated with leptin levels with borderline significance over all, and after stratification by child sex, the association was observed only among girls with statistical significance (p = 0.008). BPA level was not associated with any of the adipokine levels.

26 . Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health.
The median levels of maternal MEHP

was 10.6ng/ml, neonatal TSH and FT4 was 2.20 μ U/ml and 2.03ng/ml, respectively. We did not find any associations between prenatal DEHP exposure and neonatal thyroid levels or infant mental and psychomotor development at 6 and 18month. In this study, prenatal DEHP exposure did not show adverse effects on infant TH levels or mental and psychomotor development in early life stage.

27. The associations between prenatal phthalate exposure and cryptorchidism

フタル酸エステル類の各代謝物の検出率は MnBP100%, MiBP99.0%, MBzP2.9%, MEHP 98.5%, MEHHP 5.3%, MECPP 86.4%, MiNP 1.0%, BPA 78.6%であった。フタル酸エステル類代謝物の中で最も高濃度に検出されたのは MnBP (中央値 41.0ng/mL) で次いで MiBP (5.3 ng/mL), MEHP (1.2 ng/mL), MECPP(0.26 ng/mL) であった。BPA の中央値濃度は 1.1 ng/mL であった。尿道下裂, 停留精巣の児とコントロールの児で, 出産時の母の年齢, 母の学歴, 妊娠前 BMI, 出産回数, 在胎週数, 妊娠中喫煙, 妊娠初期飲酒, 出生時体重には有意な差はなかった。停留精巣の児とコントロールの児のフタル酸エステル類および BPA 濃度は, コントロールの児で MECPP 濃度が有意に高かった (case vs. control: 0.21 ng/mL vs. 0.28 ng/mL; p=0.011)。交絡要因で調整後, 胎児期の MECPP 濃度が高いことが停留精巣のオッズを 0.60 倍下げる傾向がみられた [OR(95% CI): 0.60 (0.35-1.03); p=0.065]。その他のフタル酸エステル類代謝物および BPA をの間には有意な関連は認められなかった。

28. 妊婦の異物代謝遺伝子多型がダイオキシン類と児の出生時体格との関連に及ぼす影響

母体血中 PCDFs の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時体重が 206g 有意に減少した ($P < 0.05$)。さらに、AHR 遺伝子多型が GA/AA 型、CYP1A1 遺伝子多型が TT/TC 型および GSTM1 遺伝子多型が Absent 型の妊婦では、児の出生時体重が 471g 有意に減少した ($P < 0.01$)。さらにポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン(PCDDs)とポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)の 4 異性体でも同様な結果が認められた。

29. 妊婦の喫煙が母の遺伝子多型を介して児の出生時体格に及ぼす影響

妊婦の遺伝子多型の違いによって、児の出生時体格との関連に有意な差は認められなかった。妊婦の喫煙状況において、非喫煙者の児と比較して、喫煙者の児では出生体重が 71g 有意に小さかった(95%CI: -103, -40; $P < 0.001$)。さらに妊婦の遺伝子多型と喫煙状況の組合せにおいて、AHR(G>A, Arg554Lys)-GA/AA 型、CYP1A1-(A>G, Ile462Val)-AA 型でかつ XRCC1(C>T, Arg194Trp)-CC 型をもつ非喫煙者の児と比較して、AHR-GG 型、CYP1A1-AG/GG 型でかつ XRCC1-CT/TT 型をもつ喫煙者の児では、出生体重が 145g 有意に小さかった(95%CI: -241, -50; $P = 0.003$)。

30. 妊娠中の母体血漿コチニン値が児の出生時体格に影響を及ぼす用量依存的な関係は AHR・XRCC1 遺伝子多型によって異なる

対象者全体では、Level 1 と比較して、Level 5 の妊婦から生まれた児の出生体重は 171 g (95% CI: -226, -117) 有意

に小さかった (P for trend < 0.001)。

AHR (G>A, Arg554Lys) 遺伝子の GG 型では、Level 1 と比較して、Level 5 の出生体重は 217 g (95% CI: -332, -102) 有意に小さく (P for trend < 0.001) 有意に小さかった (P for trend < 0.01)。XRCC1 (C>T, Arg194Trp) 遺伝子の TT 型では、Level 1 と比較して、Level 5 の出生体重は 387 g (95% CI: -558, -217) 有意に小さかった (P for trend < 0.05)。XRCC1 (G>A, Arg399Gln) 遺伝子の AA 型では、Level 1 と比較して、Level 5 の出生体重は 366 g (95% CI: -554, -177) 有意に小さかった (P for trend < 0.001)。しかし、CYP1A1 (A>G, Ile462Val)、CYP1A2 (A>C, CYP1A2*1F)、CYP1B1 (C>G, Leu432Val)、および GSTM1 (Non-null/null)、GSTT1 (Non-null/null) 遺伝子型の違いによる妊娠後期母体血漿コチニン値と出生時体格との関連に違いはなかった。

31. 妊婦のカフェイン摂取と CYP1A2 遺伝子多型による出生時体格への影響

母の 1 日当たりのカフェイン摂取量、喫煙状況と CYP1A2 遺伝子多型それぞれが出生時体格に及ぼす影響を検討すると、100mg 未満のカフェイン低摂取群と比較すると、300 mg 以上のカフェイン高摂取群でも出生時体格に影響はみられなかった。CYP1A2 遺伝子多型も出生時体格と関連はなかった。喫煙状況では非喫煙妊婦と比較して喫煙妊婦の出生時体重は 87g 減少したが ($p=0.019$)、出生時身長、頭囲に影響はみられなかった。母の CYP1A2 遺伝子多型と 1 日当たりのカフェイン摂取量を組み合わせて検討すると、CYP1A2 遺伝子多型が CC/CA 型で 100 mg 未満のカフェイン低摂取群と比較して、AA 型で 300 mg 以上のカフェイン高摂取

群では、出生時体重および出生時身長に関連は認められなかったが、出生時頭囲は有意に減少した($p=0.023$)。さらに、母の喫煙状況で層別すると非喫煙妊婦で CYP1A2 遺伝子多型が AA 型の 300 mg 以上のカフェイン高摂取群では、出生時体重が 276g($p=0.024$)、出生時頭囲は 1.0cm 減少した ($p=0.027$)。出生時体重では交互作用も有意であった ($p=0.023$)。一方、出生時身長への影響は喫煙状況で層別しても認められなかった。

32 . DNA メチル化を介する有機フッ素化合物胎児期曝露の児への影響

交絡因子調整後、PFOA 濃度と *IGF2* メチル化との間に有意な負の関連が見られた($\beta = -0.73$, $p = 0.04$)。また、*IGF2* メチル化と出生時体格との関連を検討した結果、*IGF2* メチル化とポNDERAL 指数との間に有意な正の相関が認められた($\beta = 0.17$, $p = 0.002$)。さらに媒介分析の結果、*IGF2* メチル化が PFOA 曝露によるポNDERAL 指数の減少を仲介しており、その影響の 20%を説明できることが示された。

33 . Effects of Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Acids on Cord Blood *IGF2*/*H19* Methylation and Associations with Birth Size

The median concentrations of PFOS and PFOA were 5.0 and 1.4 ng/mL, respectively. In the fully adjusted model, the *IGF2* methylation fractions significantly decreased with a log₁₀-increase in PFOA concentration [$\beta = -1.53$, 95% confidence interval (CI): -2.93 to -0.12]. We observed a positive correlation between *IGF2* methylation and the ponderal index

(kg/m^3) at birth ($\beta = 0.18$, 95% CI: 0.09 to 0.27).

34 . 胎児期ダイオキシン PCBs 曝露が児の臍帯血 DNA メチル化に及ぼす影響

本研究の対象者、238 組の母児の臍帯血 DNA メチル化レベル(\pm SD)は *IGF2* DMR が 48.7% (± 3.0)、*H19* DMR が 52.4% ($\pm 1.9\%$)、*LINE1* が 75.9% (± 1.1) であった。また、母体血中ダイオキシン・PCBs 濃度の中央値(最小値,最大値)は、ダイオキシン総量(TEQ)が 14.2 pg/g lipid (3.2 to 42.9)、PCBs 総量が 100.8 ng/g lipid (16.0 to 326.8)であった。重回帰分析で交絡因子を調整後、NoCBs、特に 22'33'455'66'-NoCB (PCB-208)と *H19* メチル化との間に正の関連が認められた($\beta = 0.87$, 95%CI: 0.08 to 1.67)。また、男女で層別にして解析を行ったところ、男児において PCDFs と *IGF2* メチル化との間に有意な負の関連が ($\beta = -4.21$, 95%CI: -7.60 to -0.83)、女児において *H19* メチル化と NoCBs ($\beta = 2.60$, 95%CI: 0.82 to 4.38)、DeCB ($\beta = 2.77$, 95%CI: 0.76 to 4.78)と間に有意な正の関連が認められた。

35. 胎児期のメチル水銀とフタル酸エステル類曝露が児の DNA メチル化に及ぼす影響

母毛髪中水銀量の中央値は 1.42 $\mu\text{g}/\text{g}$ (最小値-最大値: 0.30-7.55)、出産前に採血を行った 187 名の母体血中 MEHP 濃度の中央値は 10.4 ng/ml (最小値-最大値: 3.4-64.0)であった。母毛髪水銀量との関連については、母年齢・世帯年収・妊娠中喫煙・魚摂取量・パーマの有無・児性別で調整後、*LINE1* メチル化との間に有意な正の関連がみられた($\beta = 0.7$, $p = 0.04$)。フタル酸エステル代謝物

(MEHP)濃度については、母年齢・学歴・妊娠中喫煙・児性別・母体血採血時期で調整後、*H19*メチル化との間に有意な負の関連がみられた($\beta=-1.3$, $p=0.02$)。性別での層別解析を行なったところ、母毛髪水銀量と *LINE1*メチル化、MEHP濃度と *H19*メチル化、どちらも男児のみで有意な関連がみられた。また、それぞれの曝露濃度を4分位に分けて解析を行なった結果、MEHP濃度と *H19*メチル化との関連で有意な濃度依存性が見られた(p for trend = 0.02)。水銀と *LINE1*メチル化との関連では有意ではないが濃度依存傾向がみられ、特に、男児でその傾向が強かった。

36. 胎児期有機フッ素化合物曝露影響の臍帯血網羅的エピゲノム解析

False-discovery rate <0.05,あるいは、偏回帰係数の絶対値の大きさを基準にし、曝露と関連する CpGs のスクリーニングを行った。抽出された PFOS 曝露関連 368 CpGs, PFOA 曝露関連 316 CpGs のうち、同一遺伝子上に 3 CpGs 以上位置していたものは PFOS で 7 遺伝子 26 CpGs, PFOA で 7 遺伝子 26 CpGs あった。中でも PFOS 曝露では *PTPRN2* の高メチル化が広領域にわたり観察された。PFOA 曝露では *PAX8*, *HDAC4* 等の低メチル化が顕著であった。今後は得られた網羅的解析結果について別集団で再現性を確認し、結果の妥当性について検討する。また、観察された胎児期 PFAAs 曝露によるメチル化変化と、PFAAs 曝露による児の生後の肥満、アレルギー、神経発達等、健康への影響との関連について、出生コホートを追跡し調べる必要がある。

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。出生時点の調査として日本でこれま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 ICBDSR Annual report 2013)」の2007-2011年報告と北海道スタディ2003-2014年報告の形態異常頻度を比較すると、脊髄髄膜瘤、水頭症、口唇裂、横隔膜ヘルニア、小腸閉鎖、尿道下裂、ダウン症などのほとんどがJAOGよりも発生率が低かったが、多指・趾症は若干高かった。先天異常の発生率は殆どがJAOG報告よりも下回っているが、これは調査対象施設の規模による違いが大きい。JAOGは地域の中心的な医療を担う病院が対象であるが、本研究では周産期医療の中心的な施設だけでなく地域における一般産科クリニックからの報告も多いのでより実態に近いと言える。また、地域ベースの前向きコホート研究という特徴を有している。妊娠12週以降の全ての先天異常を集計することによりICBDSRで報告されている以外の先天異常について本研究はデータを得ることができた。さらに、本研究では出生時から7歳までの調査票で先天異常を集計して生後に診断される先天異常の件数を加えることでより実際の発生頻度に即したデータとなると考えられる。本研究は一般的な地域集団の有病率を把握する上で、わが国で他に例のない非常に重要なデータと考えられる。

環境化学物質の関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下裂・停留精巣79名をケースとして、妊娠初期(器官形成期)の母体血血清を用いてBPA・フタル酸エステル類の曝露評価を行った。本研究では胎児期のMECPP濃度が高いことが停留精巣のリスクを下げる傾向が認められたが意味づけは難しい。

デンマークのコホート内症例対照研究では、270 名の停留精巣および 75 名の尿道下裂と 300 名のコントロールで、羊水中の DEHP, DiNP 代謝物との関連を検討し、DiNP 濃度が高いことが尿道下裂 [1.69(0.78-3.67)] および停留精巣 [1.28(0.80-2.01)] のリスクを上げる傾向、また、DEHP 代謝物との間には関連が認められなかったことが報告されている。また、同じコホート内で尿道下裂の児 62 名と健常児 68 名で生後の母乳中 MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP 濃度が比較され、母乳中フタル酸濃度と停留精巣との間には関連が認められていない。フランスにおいても停留精巣の児 58 名と健常児 128 名で生後の母乳中 MBP 濃度、臍帯血中 BPA 濃度が比較され、停留精巣の児で母乳中 MBP 濃度および臍帯血中 BPA 濃度が高い傾向が報告されているが有意な関連は認められていない (MBP: $p=0.09$; BPA: $p=0.1$)。一方で、胎児期のフタル酸エステル類曝露により、胎児の性ホルモン濃度のかく乱や性器-肛門距離の減少が報告されているが、フタル酸エステル類、BPA の曝露レベルが低濃度である一般集団では、本研究で検討した尿道下裂、停留精巣の先天異常アウトカムを引き起こすまでの曝露レベルに達していない可能性が考えられる。国内で最も使用量が多いとされるフタル酸エステル類の DEHP 代謝物である MEHP の胎児期曝露と、新生児の甲状腺ホルモン濃度 (FT4, TSH)、6, 18 か月における精神運動発達の関係性を 328 名で検討した。甲状腺濃度、精神運動発達ともに胎児期の DEHP 曝露との関連は認められなかった。本研究も含めいずれの先行研究もサンプルサイズが少なく、統計学的パワーが不十分である可能性もあるため、より大規模な集団での検討が望まれる。

環境化学物質と先天異常の関係については、全出産児 19,267 名を対象に、引き続いて PCBs・ダイオキシン類・OH-PCB、および PFAAs 11 種類の分析を実施し、ケースコホート研究デザインで、環境化学物質の関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下裂・停留精巣 79 名および先天性心疾患症例 186 名をアウトカムに、母の既往歴、妊娠中の薬剤、飲酒など生活習慣、職業歴、血清葉酸値、血中コチニン濃度を調整したうえで、胎児期の PCBs・ダイオキシン類および OH-PCB、および PFAAs が先天性心疾患リスクに与える影響を明らかにする予定である。

胎児期のダイオキシン類曝露による児の免疫の影響について母体血中ダイオキシン類濃度が増加するほど 7 歳の喘息リスクが有意に増加した。7 歳の小児期は免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる時期であり、3.5 歳の幼児期には明確でなかったダイオキシン類による影響が観察されやすくなった可能性が考えられた。今後、3.5 歳、7 歳の感染症についても検討して免疫機能への影響を明らかにする。

有機フッ素化合物について、母体血中 PFOS 濃度の増加は総アディポネクチン濃度の増加と関連し、逆に体格指数 (ポンドラル指数) の低下と関連し、その傾向は男児で特に強く認められた。PFOA 濃度の増加は、出生体重の低下と関連し、体格指数の低下傾向もみられたが、アディポネクチン、レプチン濃度とは関連しなかった。胎児期の有機フッ素化合物曝露による、代謝関連バイオマーカーへの影響が示唆された。

これまでの研究で北海道 (大規模) コホートを用いて 2003 年 ~ 2011 年の経年変化を PFAAs の一斉分析の測定系を確立し、曝露濃度の変化を検討した。PFAAs 11 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 ($p=0.02, p=0.003$)。特に男児に影響が強かった。しかし, 炭素鎖の長い PFAAs が生体に及ぼす影響に関しては, 世界的にデータが乏しく, 性差のメカニズムは不明であることから, 一般集団を対象に長鎖の PFAAs 曝露の影響を詳細に検討し, 免疫毒性および性差について明らかにする必要がある。

難分解性の有機塩素系農薬については, 本研究の DDT 類, HCB の濃度は 2002-2003 年に調査が実施された千葉市・山梨市 (Fukata et al., 2005) およびドイツ (Wittsiepe et al., 2008) の報告と近似し, スペイン (Jimenez Torre et al., 2006), USA (Chevier et al., 2008) の農業地域より低値であった。日本では Mirex は未使用にもかかわらず, 全母体血から検出された。これまでに, 同じ集団で胎児期の環境化学物質曝露による臍帯血中ホルモン濃度との関連を検討したところ, 胎内でのホルモン環境が変化する内分泌かく乱作用がみられた。しかし OCP への胎児期曝露による影響として, 精神運動発達への影響はみとめられなかった。先行研究と比較して非常に低濃度であったことが理由として考えられる (Eskenazi et al.,

2006; Torres-Sanchez et al., 2007)。一方, 甲状腺ホルモンについては, 母児ともに, TSH には変動が観察されず, FT4 のみが増加した。母体血中 o,p'-DDE, o,p'-DDT, Dieldrin の増加による母の FT4 減少, 母体血中 cisNonachlor, p,p'-DDT, Parlar50 の増加による児の FT4 の増加が観察されており, 母児のそれぞれに異なった影響がある可能性が考えられる。出生体重への影響は見られなかった。本研究と比較して高濃度の曝露量を示した先行研究では, ほぼ一貫して体重の減少がみられていることから (Lenters et al., 2016; Ribas-Fito et al., 2002), この結果は日本と海外の曝露濃度の違いによるものである可能性がある。

妊婦の喫煙が遺伝子型によって児の出生時体格に及ぼす影響については, AHR (G>A, Arg554Lys)-GG 型, CYP1A1 (A>G, Ile462Val)-AG/GG 型および XRCC1 (C>T, Arg194Trp)-CT/TT をもつ妊婦では, BPDE 代謝物や BPDE-DNA 付加体が, それぞれの Reference 群よりも多く生成されると考えられる。そして, そのためにこれらの遺伝子型と妊娠中の喫煙が組み合わさると出生体重の平均が 145g 小さくなる可能性が考えられた

次に, それぞれの遺伝子型の違いによる妊娠中コチニン値と児の出生時体格との量反応関係に及ぼす影響については, AHR (G>A, Arg554Lys) G アレルでは, A アレルよりも, CYP1A1 が誘導されやすいと報告されており (Wong et al., 2001), より多くの PAH 代謝物 (ベンゾ[a]ピレン ジオールエポキシド; BPDE) や BPDE-DNA 付加体が胎盤内でより多く形成される (Wong et al., 2001; Hodek et al., 2013; Karttunen et al., 2010)。このため, 出生時体格の減少を引き起こしているか

もしれない。

XRCC1 (C>T, Arg194Trp) T アレルは、C アレルと比較して、染色分体の交換頻度が多く (Au et al., 2003), また、*XRCC1* (G>A, Arg399Gln) A アレルは、G アレルと比較して、非放射線特異的 DNA の修復レベルが低く (Vodicka et al., 2007), DNA 付加体レベルが高いと報告されている (Matullo et al., 2001)。このため、*XRCC1* (C>T, Arg194Trp) T アレルや *XRCC1* (G>A, Arg399Gln) A アレルでは、出生時体格との量依存的な関係が見られたと考えられる。

CYP1A1 (A>G, Ile462Val), *CYP1A2* (A>C, *CYP1A2*1F*), *CYP1B1* (C>G, Leu432Val), および *GSTM1* (Non-null/null), *GSTT1* (Non-null/null) 遺伝子多型では、DNA 発現の違い、代謝活性、そして代謝物と DNA との付加体形成量の違いが既に報告されている (Lodovici et al., 2004; Hanaoka et al., 2002; Wang et al., 2013; Daly, 1995)。しかし、コチニン値と出生時体格との間の用量反応関係は、これらの遺伝子型ではほとんど同じだったので、代謝に関わる遺伝子型による出生時体格への影響は小さいと考えられる。*AHR* (G>A, Arg554Lys) GG 型、*XRCC1* (C>T, Arg194Trp) TT 型、および *XRCC1* (G>A, Arg399Gln) AA 型では、妊娠中コチニン値と出生体重との量依存的な関係が、より顕著に示すことを明らかにした。

ダイオキシン類の代謝に関与する *AHR* (G>A, Arg554Lys) 遺伝子の GA/AA 型、*CYP1A1* (T>C, MspI) 遺伝子の TT/TC 型、そして *GSTM1* (Present/Absent) 遺伝子の Absent 型では代謝能が低いことが報告されている。*AHR* 遺伝子の GA/AA 型、*CYP1A1* 遺伝

子の TT/TC 型をもった妊婦のダイオキシン類濃度は他の遺伝子型をもった妊婦よりも高濃度であった (Kobayashi et al., 2013)。これら 3 つの遺伝子多型の特定の遺伝子型をもった妊婦ではダイオキシン類に対して最も代謝されにくく、体内に残留されやすいと考えられる。本研究の結果から、妊娠中のダイオキシン類曝露と児の出生時体格との関連に遺伝的にハイリスクな妊婦がいる可能性が示唆された。

胎児期の内分泌かく乱物質曝露による児の DNA メチル化への影響については、胎児期の PFOA 曝露による *IGF2* の低メチル化が認められた。さらに *IGF2* メチル化とボンデラル指数は正の相関を示した。媒介分析の結果、*IGF2* メチル化が PFOA 曝露によるボンデラル指数の減少を仲介しており、その影響の 20% を説明できることが示された。したがって PFAAs 曝露は、DNA メチル化への影響を介して、胎児の成長に影響を与えていることを示唆している。*IGF2* は脳内でも発現しており、胎児の発育のみならず、脳の発達にも重要なホルモンである。今後は神経行動発達への影響等についても調べる必要がある。また、我々はこれまでに PFAAs 曝露のほか、水銀、MEHP、ダイオキシン・PCBs 等の環境化学物質の胎児期曝露による *IGF2/H19*, *LINE1* メチル化への影響を示した。これは、胎児期曝露が児の DNA メチル化機構を攪乱し、胎児の発達に影響を与えることを示唆している。さらに、環境化学物質曝露が影響を与えるメチル化部位を特定するため、現在 Illumina 社 HumanMethylation450 BeadChip を用いた遺伝子網羅的解析を進行中である。今後は、さらにメチル化とその変化に伴う成長発育・アレルギー・神経発達等のアウトカムとの関連を明らか

していく必要がある。

E . 結論

本コーホート参加妊婦で平成 27 年 12 月末までに新生児個票が確認された 19,280 人のうち, 出生から 7 歳まで集計した先天異常の児総数は 623 人, 先天異常を有する児の出産頻度は 3.2% 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 (PFAAs), ビスフェノール A およびフタル酸エステル類曝露の影響について先天異常, SGA, 免疫アレルギー, 神経行動発達等についてケースコホート研究デザインでリスク評価を継続する。さらに, 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, 思春期前期の成長発育, 免疫アレルギー, 神経行動発達など環境化学物質による次世代影響について微量分析と環境-遺伝交互作用を含めた解析を確実に行うことにより, 世界的にも初めての実証的なリスク評価のデータを示すことが可能となる。

F . 研究発表

1) 書籍

1. 岸-金堂玲子; 健康・安全で働き甲斐のある職場をつくる-日本学術会議の提言を実効あるものに. 健康・安全で働き甲斐のある職場をつくる-日本学術会議の提言を実効あるものに, 2016. ミネルヴァ書房, 京都

2) 論文発表 (原著・総説 査読有)

1. Sasaki S., Limpar M., Sata F., Kobayashi S., Kishi R.; Interaction of maternal caffeine intake during pregnancy and CYP1A2 C164A polymorphism

affects infant birth size in the Hokkaido Study. Pediatric Research, in press.

2. Minatoya M., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Yamamoto J., Matsumura T., Mitsui T., Moriya K., Cho K., Morioka K., Minakam H., Shinohara N., Kishi R.; Cord blood bisphenol A levels and reproductive and thyroid hormone levels of neonates: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Epidemiology, in press.
3. Araki A., Mitsui T., Goudarzi H., Nakajima T., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Cho K., Moriya K., Shinohara N., Nonomura K., Kishi R.; Prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure and disruption of adrenal androgens and glucocorticoids levels in cord blood: The Hokkaido Study. Science of the Total Environment. 2017.
4. Kishi R., Zhang J. J., Ha E. H., Chen P. C., Tian Y., Xia Y., Tsuchiya K. J., Nakai K., Kim S., Hong S. J., Hong Y. C., Lee J. R., Mohamed H. J. B. J., Parajuli R. P., Adair L. S., Chong Y. S., Guo Y. L., Wang S. L., Nishijo M., Kido T., Tai P. T., Nandasena S.; Birth Cohort Consortium of Asia (BiCCA) - Current and Future Perspectives. Epidemiology, in press.
5. Goudarzi H., Miyashita C., Okada E., Kashino I., Chen C.-J., Ito S., Araki A., Kobayashi S., Matsuura H., Kishi R.; Prenatal Exposure to

- Perfluoroalkyl Acids and Prevalence of Infectious Diseases up to 4 Years of Age. *Environment International*, in press.
6. Kobayashi S., Azumi K., Goudarzi H., Araki A., Miyashita C., Kobayashi S., Itoh S., Sasaki S., Ishizuka M., Nakazawa H., Ikeno T., Kishi R.; Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: the Hokkaido study. *Journal of Exposure Science and Environmental*, in press.
 7. Minatoya M., Itoh S., Araki A., Tamura N., Yamazaki K., Nishihara S., Miyashita C., Kishi R.; Associated factors of behavioural problems in children at preschool age: the Hokkaido study on environment and children's health. *Child Care Health Dev.* 1365-2214, in press.
 8. Minatoya M., Araki A., Miyashita C., Sasaki S., Goto Y., Nakajima T., Kishi R.; Prenatal di-2-ethylhexyl phthalate exposure and cord blood adipokine levels and birth size: The Hokkaido study on environment and children's health. *Sci Total Environ.* 579 606-611, 2017.
 9. Kobayashi S., Sata F., Miyashita C., Sasaki S., Ban S., Araki A., Goudarzi H., Kajiwara J., Todaka T., Kishi R.; Dioxin-metabolizing genes in relation to effects of prenatal dioxin levels and reduced birth size: The Hokkaido Study. *Reprod Toxicol.* 67 111-116, 2017.
 10. Goudarzi H., Araki A., Itoh S., Sasaki S., Miyashita C., Mitsui T., Nakazawa H., Nonomura K., Kishi R.; The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect.* 125 (1):111-118, 2017.
 11. Yila T. A., Araki A., Sasaki S., Miyashita C., Itoh K., Ikeno T., Yoshioka E., Kobayashi S., Goudarzi H., Baba T., Braimoh T., Minakami H., Endo T., Sengoku K., Kishi R.; Predictors of folate status among pregnant Japanese women: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 2002-2012. *Br J Nutr.* 115 (12):2227-35, 2016.
 12. Yamamoto J., Minatoya M., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Matsumura T., Kishi R.; Quantifying bisphenol A in maternal and cord whole blood using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry and maternal characteristics associated with bisphenol A. *Chemosphere.* 164 25-31, 2016.
 13. Mitsui T., Araki A., Miyashita C., Ito S., Ikeno T., Sasaki S., Kitta T., Moriya K., Cho K., Morioka K., Kishi R., Shinohara N., Takeda M., Nonomura K.; The Relationship between the Second-to-Fourth Digit Ratio and

- Behavioral Sexual Dimorphism in School-Aged Children. *PLoS One*. 11 (1):e0146849, 2016.
14. Mitsui T., Araki A., Goudarzi H., Miyashita C., Ito S., Sasaki S., Kitta T., Moriya K., Cho K., Morioka K., Kishi R., Shinohara N., Takeda M., Nonomura K.; Effects of adrenal androgens during the prenatal period on the second to fourth digit ratio in school-aged children. *Steroids*. 113 46-51, 2016.
 15. Minatoya M., Nakajima S., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Ikeno T., Nakajima T., Goto Y., Kishi R.; Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ*. 565 1037-43, 2016.
 16. Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Braimoh T. S., Araki A., Miyashita C., Goudarzi H., Kobayashi S., Kishi R.; Combined effects of AHR, CYP1A1, and XRCC1 genotypes and prenatal maternal smoking on infant birth size: Biomarker assessment in the Hokkaido Study. *Reprod Toxicol*. 65 295-306, 2016.
 17. Kawanishi Y., Saijo Y., Yoshioka E., Nakagi Y., Yoshida T., Miyamoto T., Sengoku K., Ito Y., Miyashita C., Araki A., Kishi R.; The Association between Prenatal Yoga and the Administration of Ritodrine Hydrochloride during Pregnancy: An Adjunct Study of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS One*. 11 (6):e0158155, 2016.
 18. Kato S., Itoh S., Yuasa M., Baba T., Miyashita C., Sasaki S., Nakajima S., Uno A., Nakazawa H., Iwasaki Y., Okada E., Kishi R.; Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med*. 21 334-344, 2016.
 19. Itoh S., Araki A., Mitsui T., Miyashita C., Goudarzi H., Sasaki S., Cho K., Nakazawa H., Iwasaki Y., Shinohara N., Nonomura K., Kishi R.; Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int*. 94 51-59, 2016.
 20. Goudarzi H., Nakajima S., Ikeno T., Sasaki S., Kobayashi S., Miyashita C., Ito S., Araki A., Nakazawa H., Kishi R.; Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The Hokkaido Study. *Sci Total Environ*. 541 1002-10, 2016.
 21. Goudarzi H., Miyashita C., Okada E., Kashino I., Kobayashi S., Chen C. J., Ito S., Araki A., Matsuura H., Ito Y. M., Kishi R.; Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence

- of allergic diseases among 4-year-old children. *Environ Int.* 94 124-132, 2016.
22. Verner M. A., Loccisano A. E., Morken N. H., Yoon M., Wu H., McDougall R., Maisonet M., Marcus M., Kishi R., Miyashita C., Chen M. H., Hsieh W. S., Andersen M. E., Clewell H. J., Longnecker M. P.; Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). *Environ Health Perspect.* 123 (12):1317-24, 2015.
23. Miyashita C., Sasaki S., Saijo Y., Okada E., Kobayashi S., Baba T., Kajiwara J., Todaka T., Iwasaki Y., Nakazawa H., Hachiya N., Yasutake A., Murata K., Kishi R.; Demographic, behavioral, dietary, and socioeconomic characteristics related to persistent organic pollutants and mercury levels in pregnant women in Japan. *Chemosphere.* 133 13-21, 2015.
24. Miyashita C., Sasaki S., Ikeno T., Araki A., Ito S., Kajiwara J., Todaka T., Hachiya N., Yasutake A., Murata K., Nakajima T., Kishi R.; Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size. *Sci Total Environ.* 533 256-265, 2015.
25. Mitsui T., Araki A., Imai A., Sato S., Miyashita C., Ito S., Sasaki S., Kitta T., Moriya K., Cho K., Morioka K., Kishi R., Nonomura K.; Effects of prenatal leydig cell function on the ratio of the second to fourth digit lengths in school-aged children. *PLoS One.* 10 (3):e0120636, 2015.
26. Kishi R., Nakajima T., Goudarzi H., Kobayashi S., Sasaki S., Okada E., Miyashita C., Itoh S., Araki A., Ikeno T., Iwasaki Y., Nakazawa H.; The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect.* 123 (10):1038-45, 2015.
27. Jia X., Tagawa T., Yatsuya H., Naito H., Hayashi Y., Husna Y., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Ikeno T., Kishi R., Nakajima T.; Association of maternal whole blood fatty acid status during the prenatal period with term birth dimensions: a cross-sectional study. *J Perinat Med.* 43 (5):565-75, 2015.
28. Jia X., Harada Y., Tagawa M., Naito H., Hayashi Y., Yetti H., Kato M., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Ikeno T., Kishi R., Nakajima T.; Prenatal maternal blood triglyceride and fatty acid levels in relation to exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med.* 20 (3):168-78, 2015.

29. Hanley S. J., Yoshioka E., Ito Y., Kishi R.; HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet*. 385 (9987):2571, 2015.
 30. 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.
 31. 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*. 65 127-134, 2014.
 32. Hanley S. J., Yoshioka E., Ito Y., Konno R., Sasaki Y., Kishi R., Sakuragi N.; An exploratory study of Japanese fathers' knowledge of and attitudes towards HPV and HPV vaccination: does marital status matter? *Asian Pac J Cancer Prev*. 15 (4):1837-1843, 2014.
 33. Araki A., Mitsui T., Miyashita C., Nakajima T., Naito H., Ito S., Sasaki S., Cho K., Ikeno T., Nonomura K., Kishi R.; Association between maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *PLOS ONE*. 9 (10):e109039, 2014.
 34. 小林澄貴, 池野多美子, 荒木敦子, 山崎圭子, 西原進吉, 岸玲子; 環境化学物質の胎児期暴露による児の神経発達への影響に関する疫学文献レビュー: 注意欠如・多動性障害 (AD/HD)・自閉症スペクトラム (ASD)を含めて. *北海道公衆衛生学雑誌*. 29 (2):31-40, 2016.
 35. 小林澄貴, 荒木敦子, 佐々木成子, 池野多美子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 岸玲子; 胎児期の母の受動喫煙と児の出生体重に関する最近の研究動向. *北海道公衆衛生学雑誌*. 28 (2):37-48, 2015.
- 3) 論文発表 (解説 査読無)
1. 岸玲子, 湊屋街子, 荒木敦子, 宮下ちひろ; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第24回 誰もが健康な人生のスタートを-世界で進む出生コ-ホート研究. *公衆衛生*. 81 (2):175-183, 2017.
 2. 喜多歳子, 岸玲子; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第23回 社会経済要因の影響(2)認知/行動発達. *公衆衛生*. 81 (1):79-84, 2017.
 3. 花岡知之, 田村菜穂美, 岸玲子; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第22回 社会経済要因の影響(1)死産, 早産, 出生体重. *公衆衛生*. 80 (12):943-948, 2016.
 4. 宮下ちひろ, ホウマヌグウダルジ, 岸玲子; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第21回 環境化学物質曝露による先天異常への影響(2)先天性疾患、口唇口蓋裂. *公衆衛生*. 80 (11):863-867, 2016.
 5. 佐田文宏, 佐々木成子, 岸玲子; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第19回 妊娠中のカフェイン摂取の母児への影響. *公衆衛生*. 80 (9):701-707, 2016.
 6. 宮下ちひろ, 伊藤久美子, 荒木敦子,

- 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第18回 葉酸摂取の胎児発育や先天異常、生後アレルギーへの影響. 公衆衛生. 80 (8):615-621, 2016.
7. 宮下ちひろ, 小林祥子, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第17回 胎児期の化学物質曝露による後天的な遺伝子発現制御への影響. 公衆衛生. 80 (7):531-537, 2016.
8. 池野多美子, 小林澄貴, 山崎圭子, 西原進吉, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第16回 ADHD(注意欠如・多動性障害)と ASD(自閉スペクトラム症). 公衆衛生. 80 (6):445-450, 2016.
9. 中島そのみ, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第15回 ダイオキシン類曝露と児の神経発達. 公衆衛生. 80 (5):371-378, 2016.
10. 荒木敦子, 伊藤佐智子, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第13回 環境化学物質曝露による内分泌系への影響(2) 性ホルモン. 公衆衛生. 80 (3):221-227, 2016.
11. 伊藤佐智子, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第12回 環境化学物質曝露による内分泌系への影響(1) 甲状腺機能. 公衆衛生. 80 (2):137-144, 2016.
12. 岸玲子, 宮下ちひろ, 荒木敦子; 環境化学物質の次世代影響に関する出生コホート研究: 環境と子どもの健康に関する北海道スタディの成果と課題. アンチ・エイジング医学. 12 (2):067-076, 2016.
13. 小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, チチローラ・セリファト プライモー, 荒木敦子, 宮下ちひろ, ホウマヌ ゴウダルジ, 小林祥子, 岸玲子; 児の出生時体格に妊婦の喫煙とAHR, CYP1A, XRCC1遺伝子型の組合わせが影響する-北海道スタディ. 北海道医師. 91 (2):79, 2016.
14. 岸玲子; ISEE-ISES AC2016 開催報告(国際環境疫学会-国際曝露科学会アジア支部総会). Endocrine Disrupter News Letter. 19 (1):3, 2016.
15. Grandjean P., Kishi R., Kogeninas M., (ISEE) On behalf of the International Society for Environmental Epidemiology; Prevention of developmental neurotoxicity. Epidemiology. 2016.
16. 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第10回 乳幼児のアレルギーと胎児期・小児期の可塑剤・難燃剤曝露. 公衆衛生. 79 (12):876-881, 2015.
17. 宮下ちひろ, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第9回 乳幼児のアレルギー・感染症へのダイオキシン類、有機フッ素系化学物質曝露による影響. 公衆衛生. 79 (11):805-810, 2015.
18. 湊屋街子, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第8回 胎児期の環境化学物質曝露が出生体重と生後発育へ与える影響. 公衆衛生. 79 (10):719-724, 2015.
19. 佐々木成子, 小林澄貴, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第7回 喫煙、受動喫煙による児への影響. 公衆衛生. 79 (9):637-643, 2015.
20. 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第5回 短半減期化学物質の曝露実態. 公衆衛生. 79 (7):485-490, 2015.
21. 岸玲子;【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第1回 「奪われし未来」

- にしない. 公衆衛生. 79 (3):193-199, 2015.
22. 三井貴彦, 武田正之, 篠原信雄, 野々村克也, 荒木敦子, 岸玲子; 環境化学物質がホルモン環境および身体的変化に与える影響について. Endocrine Disrupter News Letter. 18 (1):6, 2015.
23. 荒木敦子, 宮下ちひろ, 岸玲子; 胎児期の有機フッ素化合物曝露による児の健康への影響. Endocrine Disrupter News Letter. 18 (1):5, 2015.
24. 宮下ちひろ, 岸玲子; 胎児期のPCBsダイオキシン類による出生体重とアレルギー感染症に与える影響. Endocrine Disrupter News Letter. 18 (1):3, 2015.
25. 岸玲子; 世界における出生コホート研究の現状. Endocrine Disrupter News Letter. 18 (1):1, 2015.
26. 小林澄貴, 佐々木成子, 佐田文宏, 宮下ちひろ, 池野多美子, 荒木敦子, 岸玲子; 妊婦の受動喫煙が児の出生時体格へ及ぼす影響: 遺伝的なハイリスク群について—環境と子どもの健康に関する北海道スタディー. 北海道小児保健研究会会誌. 35-39, 2014.
27. 岸玲子; 【公害・環境問題の変貌と新展開】 環境化学物質の次世代影響 出生コホート研究による成果と今後の課題. 公衆衛生. 78 (8):547-552, 2014.
- 4) 学会発表 (海外)
1. Miyashita C., Kishi R., Araki A.; Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Overview, and Findings of PCBs/dioxins Exposure and Birth Size, & Allergies and Infections. ISEE-ISES AC2016. Sapporo, Hokkaido, Japan. (2016.6.26-29)
2. Minatoya M., Tamura N., Itoh S., Suyama S., Miyashita C., Araki A., Saito T., Nakai A., Kishi R.; Prenatal environment and child behavioral and coordination development at preschool age in the Hokkaido Study. ISEE-ISES AC2016. Sapporo, Hokkaido, Japan. (2016.6.26-29)
3. Minatoya M., Tamura N., Ito S., Miyashita C., Araki A., Kishi R.; Associated prenatal factors of behavioral and emotional problems in 5 year-old children: The Hokkaido Study. ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology. Roma, Italy. (2016.9.1-4)
4. Minatoya M., Araki A., Miyashita C., Yamamoto J., Onoda Y., Matsumura T., Kishi R.; Association between prenatal phthalates and BPA exposures and fatal adipokines and birth size: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. PPTOX V. Kitakyushu International Conference Center, Kitakyushu, Japan. (2016.11.13-16)
5. Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Braimoh T. S., Araki A., Miyashita C., Goudarzi H., Kobayashi S., Kishi R.; Combined Effects on AHR, CYP1A1 and XRCC1 Genetic Polymorphisms and Prenatal Maternal Smoking on Infant Birth Size: The Hokkaido Study on Environment and Children's

- Health. ISEE-ISES AC2016. Sapporo, Hokkaido, Japan. (2016.6.26-29)
6. Kobayashi S., Miura R., Miyashita C., Araki A., Ishizuka M., Nakazawa H., Ito Y. M., Kubota T., Kishi R.; Epigenome-wide Pathway Analyses of Prenatal Perfluoroalkyl Acids Exposure on Cord Blood DNA Methylation: The Hokkaido Study. ISEE-ISES AC2016. Sapporo, Hokkaido, Japan. (2016.6.26-29)
 7. Kobayashi S., Miura R., Miyashita C., Araki A., Ishizuka M., Nakazawa H., Ito Y., Kubota T., Kishi R.; Epigenome-wide analyses of prenatal perfluoroalkyl acids exposure on cord blood DNA methylation: the Hokkaido study. ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology. (2016.9.1-4)
 8. Kishi R., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H.; Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (perfluoro-alkyls, phthalates and PCB/dioxins) and children's reproductive hormone levels at birth; the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. EPICOH2016. Barcelona, Spain. (2016.9.4-7)
 9. Kishi R.; Environmental endocrine-disrupting chemicals and their effects to children: 13 years progress of the Hokkaido Birth Cohort Study. PPTOX V. Kitakyushu International Conference Center, Kitakyushu, Japan. (2016.11.13-16)
 10. Kishi R.; Birth cohorts in Asia: why are new big cohorts functioning in Asia? ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology. Roma, Italy. (2016.9.1-4)
 11. Itoh S., Araki A., Miyashita C., Goudarzi H., Kato S., Iwasaki Y., Nakazawa H., Shinohara N., Kishi R.; Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Endocrine Disruption Effect of Perfluoroalkyl Substances Exposure in Utero. ISEE-ISES AC2016. Sapporo, Hokkaido, Japan. (2016.6.26-29)
 12. Goudarzi H., Miyashita C., Okada E., Kashino I., Kobayashi S., Chen C.-J., Ito S., Araki A., Matsuura H., Kishi R.; Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on risk of allergic and infectious diseases in early life. ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology. Roma, Italy. (2016.9.1-4)
 13. Araki A., Miyashita C., Mitui T., Goudarzi H., Itoh S., Mizutani F., Chisaki Y., Sasaki S., Moriya K., Cho K., Shinohara N., Nonomura K., Kishi R.; Prenatal exposure to organochlorine pesticides and steroid hormones profiles in fetal blood: The Hokkaido Study. PPTOX V Kitakyushu International Conference Center, Kitakyushu, Japan. (2016.11.13-16)
 14. Araki A., Miyashita C., Itoh S., Mitsui T., Mizutani F., Chisaki Y., Sasaki S., Cho K., Nonomura K.,

- Kishi R.; Prenatal exposure to organochlorine pesticides and reproductive hormones in fetal blood: The Hokkaido Study. ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology. Roma, Italy. (2016.9.1-4)
15. Araki A., Kishi R.; Prenatal Di(2-ethylhexyl)phthalate Exposure and Reproductive Hormone in Cord Blood - The Hokkaido Study. ISEE-ISES AC2016. Sapporo, Hokkaido, Japan. (2016.6.26-29)
16. Ait Bamai Y., Araki A., Sasaki S., Nakajima T., Miyashita C., Kishi R.; Prenatal exposure to DEHP and childhood wheeze and atopic dermatitis: The Hokkaido Study on the Environment and Children's Health. ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology. Roma, Italy. (2016.9.1-4)
17. Minatoya M., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Yamamoto J., Matsumura T., Kishi R.; Prenatal BPA exposure and cord blood adipokines, birth weight and child growth: the Hokkaido Study on Environment and Children's health. ISEE 2015. San Paulo, Brazil. (2015.8.30.-9.3.)
18. Kobayashi S., Miyashita C., Sasaki S., Araki A., Sata F., Ban S., Kajiwara J., Todaka T., Kishi R.; Effects of maternal AHR, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and dioxins on infant birth weight: The Hokkaido Study. ISEE 2015. San Paulo, Brazil. (2015.8.30.-9.3.)
19. Goudarzi H., Kishi R., Ikeno T., Kobayashi S., Miyashita C., Ito S., Araki A.; The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of their Offspring: The Hokkaido Study. ISEE 2015. San Paulo, Brazil. (2015.8.30-9.3.)
20. Verner MA., Loccisano AE., Yoon M., Wu H., McDougall R., Maisonet M., Marcus M., Kishi R., Miyashita C., Chen MH., Hsieh W., Andersen M., Clewell III H., Longnecker MP.; The Association Between Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and Reduced Birth Weight: Is Glomerular Filtration Rate the Underlying Cause? SOT's 53rd Annual Meeting. Phoenix, USA. (2014.3.23-27)
21. Sata F., Eto A., Araki A., Mitsui T., Kanatani Y., Kishi R., Nonomura K.; Associations between fetal genetic polymorphisms and cord blood sex hormone and protein levels. ISEE 2014. Seattle, USA. (2014.8.24-28)
22. Minatoya M., Sasaki S., Nakajima S., Yamamoto J., Araki A., Itoh S., Miyashita C., Matsuura T., Nonomura K., Mitsui T., Cho K., Kishi R.; Prenatal bisphenol A exposure and birth outcomes: The Hokkaido Study. 2014 Conference of International Society for Environmental Epidemiology Asia Chapter. Shanghai, China. (2014.11.29-12.02)
23. Kobayashi S., Azumi K., Sasaki S.,

- Ishizuka M., Nakazawa H., Okada E., Kobayashi S., Goudarzi H., Itoh S., Miyashita C., Ikeno T., Araki A., Kishi R.; The effects of perfluoroalkyl acids (PFAAs) exposure in utero on IGF2/H19 DNA methylation in cord blood. ISEE 2014. Seattle, USA. (2014.8.24-28)
24. Kita T., Nakajima S., Ikeno T., Kishi R.; The Association between Parental Socioeconomic Status and Intellectual Ability in Japanese Infants aged 42 month: The Hokkaido Study. The 20th IEA World Congress Of Epidemiology. Anchorage, USA. (2014.8.17-21)
25. Kishi R., Araki A., Itoh S., Miyashita C., Goudarzi H., Kobayashi S., Sasaki S., Kashino I., Nakazawa H., Nakajima T., Mitsui T., Nonomura K.; Perinatal PFAAs Exposure Cause Various Health Outcomes on Offspring Including Effects on Reproductive and Thyroid Hormones: The Hokkaido Study. PPTOX IV. Boston, USA. (2014.10.26-29.)
26. Kishi R.; Phthalates & Phosphate Flame Retardants (PFRs) in house dust and their associations with asthma and allergies. Summit on Child Health and the Environment 2014 in Hong Kong. Hong Kong, China. (2014.10.11-13)
27. Kishi R.; Twelve years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: malformation, development and allergy. International Symposium of Environmental Medicine Program. 台北、台湾. (2014.10.16-17.)
28. Kishi R.; Twelve Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Focused on Dioxins and PFCs. Summit on Child Health and the Environment 2014. Hong Kong, China. (2014.10.11-13.)
29. Children's Health: Focused on Dioxins and PFCs. Summit on Child Health and the Environment 2014. Hong Kong, China. (2014.10.11-13.)
30. PFCs. Summit on Child Health and the Environment 2014. Hong Kong, China. (2014.10.11-13.)
31. Kishi R.; Exposure levels of perfluoroalkyl acids and their effects on children's health - Hokkaido study. ISEE 2014. Seattle, USA. (2014.8.24-28)
32. Itoh S., Araki A., Miyashita C., Nakazawa H., Mitsui T., Cho K., Sasaki S., Ikeno T., Nonomura K., Kishi R.; Effect of PFOS and PFOA exposure in utero on reproductive hormones levels at birth. ISEE 2014. Seattle, USA. (2014.8.24-28)
33. Goudarzi H., Ikeno T., Kobayashi S., Araki A., Miyashita C., Sasaki S., Nakajima S., Nakazawa H., Kishi R.; Exposure to perfluoroalkyl chemicals and neurodevelopment at 6 months of age. ISEE 2014. Seattle, USA. (2014.8.24-28)
34. Araki A., Mitsui T., Miyashita C., Nakajima T., Nakazawa H., Sasaki S., Ikeno T., Cho K., Itoh S., Nonomura K., Kishi R.; Association between maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and sex hormone levels in fetal blood. ISEE 2014. Seattle, USA. (2014.8.24-28)
35. Araki A, Kishi R; The Hokkaido study on Environment and Children's Health: Cohort profile and brief summary from findings of

PFAAs exposure and various health outcomes. 2014 Conference of International Society for Environmental Epidemiology Asia Chapter. Shanghai, China. (2014.11.29-12.02)

5) 学会発表 (国内)

1. 小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, Titilola BRAIMOH, 荒木敦子, 宮下ちひろ, Houman GOUDARZI, 小林祥子, 岸玲子; 妊婦のコチニン値と出生体重との濃度依存的な関係に影響を及ぼすAHRとXRCC1遺伝子: 北海道スタディ. 第27回日本疫学会学術総会. 山梨県甲府市. (2017.1.25-27)
2. 湊屋街子, 小林澄貴, 西原進吉, 池野多美子, 岸玲子; 母の妊娠中喫煙が児の出生体重、生後の発育に与える影響: 北海道スタディ. 第75回日本公衆衛生学会総会. 大阪(グランフロント大阪). (2016.10.26-28)
3. 湊屋街子, 佐々木成子, 中島そのみ, 山本潤, 松村徹, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 岸玲子; 臍帯血中ビスフェノールA濃度と子どもの行動発達: 北海道スタディ. 第86回日本衛生学会. 北海道、旭川. (2016.5.11-13)
4. 池野多美子; 母親の精神健康と児の自閉傾向との関連-子供の健康と環境に関する北海道スタディ-. 第75回日本公衆衛生学会総会. 大阪(グランフロント大阪). (2016.10.26-28)
5. 西原進吉, 小林澄貴, 池野多美子, 湊屋街子, 岸玲子; 家庭内での分煙行動と子どもの尿中コチニン値の関係-北海道スタディ-. 第75回日本公衆衛生学会総会. 大阪(グランフロント大阪). (2016.10.26-28)
6. 小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, Braimoh T. S., 荒木敦子, 宮下ちひろ, Goudarzi H., 小林祥子, 岸玲子; 母の喫煙曝露と胎児発育との関連: 遺伝的なハイリスクについて-北海道スタディ. 第86回日本衛生学会学術総会. 北海道、旭川市. (2016.5.11-13)
7. 小野田優, 梅原美加, 西岡宗一郎, 水谷太, 佐藤修乃, 苅木洋一, 湊屋街子, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 岸玲子; ヒト血清中フタル酸エステル代謝物の分析. 第25回環境化学討論会. 新潟(新潟コンベンションセンター). (2016.6.8-10)
8. 山崎圭子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 荒木敦子, 小林祥子, 水谷太, 苅木洋一, 岸玲子; 胎児期の有機塩素系農薬曝露が母児の甲状腺ホルモンに及ぼす影響-北海道スタディ. 第86回日本衛生学会. 北海道、旭川市. (2016.5.11-13)
9. 荒木敦子, ホウマヌグウダルジ, 三井貴彦, 那須民江, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 佐々木成子, 長和俊, 野々村克也, 岸玲子; DEHP曝露による胎生期ステロイドホルモンプロファイルへの影響-北海道スタディ. 第86回日本衛生学会学術総会. 北海道、旭川. (2016.5.11-13)
10. 宮下ちひろ, 荒木敦子, 三井貴彦, 伊藤佐智子, 佐々木成子, 戸高尊, 梶原淳睦, 長和俊, 野々村克也, 岸玲子; ダイオキシン類異性体の曝露が胎生期の性ホルモンに与える影響-北海道スタディ (The Hokkaido Study on Environment and Children's Health). 第86回日本衛生学会. 北海道、旭川. (2016.5.11-13)
11. アイツバマイゆふ, 荒木敦子, 乃村俊史, 河合俊夫, 坪井樹, 叢石, 宮下ちひろ, 池野多美子, 清水宏, 岸玲

- 子; FLG変異とフタル酸エステル曝露による児のアトピー性皮膚炎への影響: 北海道スタディ. 第86回日本衛生学会学術総会. 北海道、旭川. (2016.5.11-13)
12. 湊屋街子, 佐々木成子, 中島そのみ, 那須民江, 後藤裕子, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 小林澄貴, 池野多美子, 岸玲子; 胎児期MEHP曝露による神経行動発達への影響—北海道スタディ—. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26-28.)
13. 湊屋街子, 佐々木成子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 山本潤, 松村徹, 岸玲子; 胎児期ビスフェノールA曝露による臍帯血中のアディポカイン、出生体重、子どもの体重への影響: 北海道スタディ. 第67回北海道公衆衛生学会. 旭川. (2015.11.21.)
14. 田村菜穂美, 伊藤久美子, 花岡知之, 喜多歳子, 西原進吉, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 小笠原克彦, 岸玲子; 児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究—北海道スタディ. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26.-28.)
15. 西原進吉, 池野多美子, 小林澄貴, 佐々木成子, 岸玲子; 胎児期の母と学童期の児の喫煙曝露とADHD-RSとの関連 北海道スタディ. 第74回日本公衆衛生学会大会. 長崎. (2015.11.4-6)
16. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 佐々木成子, 荒木敦子, 佐田文宏, 板晋, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子; ダイオキシン類曝露と胎児発育との関連: 遺伝的なリスクについて—北海道スタディ—. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26.-28.)
17. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 伊藤佐智子, Goudarzi Houman, 花岡知之, 岸玲子; 妊娠初期における就労女性の有害物質の取扱いが児の流・死産に及ぼす影響. 第67回北海道公衆衛生学会. 旭川. (2015.11.22.)
18. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 伊藤佐智子, Goudarzi H., 花岡知之, 岸玲子; 妊娠初期における北海道内女性労働者の記述疫学的考察. 第95回北海道医学大会 (平成27年度日本産業衛生学会北海道地方会). 旭川. (2015.10.17.)
19. 小林祥子, 三浦りゅう, 川口章夫, 宮下ちひろ, 三宅邦夫, 松村徹, 山本潤, 石塚真由美, 荒木敦子, 久保田健夫, 岸玲子; 胎児期ビスフェノールA曝露影響に関する臍帯血DNA網羅的メチル化解析-北海道スタディ. 第4回日本DOHaD研究学術集会. 東京. (2015.8.1-2.)
20. 小林祥子, 安住薫, 佐々木成子, 松村徹, 山本潤, 石塚真由美, 宮下ちひろ, 池野多美子, 荒木敦子, 岸玲子; 臍帯血血ビスフェノールA濃度と児のIGF2DNAメチル化との関連—北海道スタディ. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山(2015.3.26.-28.)
21. 山崎圭子, 宮下ちひろ, 中島そのみ, 池野多美子, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 小林祥子, 水谷太, 菅木洋一, 岸玲子; 胎児期の有機塩素系農薬曝露が6か月・18か月児の精神運動発達に及ぼす影響-北海道スタディ. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26.-28.)
22. 荒木敦子, 宮下ちひろ, 金澤文子, 伊藤佐智子, 三井貴彦, 佐々木成子, 水谷太, 菅木洋一, 野々村克也, 岸玲子; 有機塩素系農薬への胎児期曝露による児の性ホルモン濃度への影響-北海道スタディ-. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26-28.)

23. 宮下ちひろ, 金澤文子, 佐々木成子, 池野多美子, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 小林祥子, 水谷太, 苜木洋一, 岸玲子; 有機塩素系農薬が乳幼児の免疫に与える影響—環境と子どもの健康 北海道スタディ-. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26-28.)
24. 喜多歳子, 池野多美子, 岸玲子; 親の社会経済状態と18か月児の自閉症スペクトラム疑いリスクとの関連 環境と子どもの健康に関する前向きコホート研究(北海道スタディ). 第74回日本公衆衛生学会大会. 長崎. (2015.11.4-6)
25. 岸玲子; 環境と子どもの健康に関する出生コホート研究の現状: 北海道スタディ13年の経験から. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山. (2015.3.26-28.)
26. Goudarzi H., Kobayashi S., Chen C., Araki A., Miyashita C., Ito S., Kishi R.; Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on risk of allergic diseases at 4 years old children: The Hokkaido Study. 北海道公衆衛生学会. 旭川. (2015.11.21.)
27. 湊屋街子; ビスフェノールAの胎児期曝露による出生時体格、臍帯血中ホルモン濃度、神経行動発達への影響:北海道スタディ. 環境ホルモン学会第17回研究会. 東京. (2014.12.9-10.)
28. 田村菜穂美, 伊藤久美子, 小林澄貴, 岡田恵美子, 喜多歳子, Goudarzi Houman, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 岸玲子; 児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.5.25-27)
29. 小林澄貴, 佐々木成子, 佐田文宏, 宮下ちひろ, 池野多美子, 荒木敦子, 岸玲子; 胎児期の母の受動喫煙が児の出生時体格に及ぼす影響:遺伝環境交互作用について. 第66回北海道公衆衛生学会. 札幌. (2014.12.2.)
30. 小林澄貴, 佐々木成子, 佐田文宏, 宮下ちひろ, 池野多美子, 荒木敦子, 岸玲子; 妊婦の受動喫煙が児の出生時体格へ及ぼす影響: 遺伝的なハイリスク群について - 環境と子どもの健康に関する北海道スタディ -. 北海道小児保健研究会 平成26年度総会. 札幌. (2014.5.24)
31. 小林澄貴, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 池野多美子, 伊藤佐智子, 伊藤久美子, Goudarzi Houman, 田村菜穂美, 岸玲子; 北海道における妊婦の職域における化学物質曝露・受動喫煙および飲酒習慣が児の出生時体格に及ぼす影響. 平成26年度日本産業衛生学会北海道地方会. 札幌. (2014.10.18.)
32. 佐々木成子, 山本潤, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 宮下ちひろ, 三井貴彦, 長和俊, 野々村克也, 松村徹, 岸玲子; 胎児期ビスフェノールA曝露による臍帯血中性ホルモン濃度への影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.5.25-27)
33. 荒木敦子, 三井貴彦, 宮下ちひろ, 那須民江, 伊藤佐智子, 佐々木成子, 長和俊, 池野多美子, 野々村克也, 岸玲子; DEHPへの胎児期曝露による児の性ホルモン濃度への影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.5.25-27)
34. 荒木敦子, 岸玲子; フタル酸エステル類の胎児期曝露による次世代影響に関する疫学研究. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.5.25-27)
35. 宮下ちひろ, 金澤文子, 池野多美子,

- 荒木敦子, 伊藤佐智子, 小林澄貴,
湊屋街子, Goudarzi Houman, 小林
祥子, 田村菜穂美, 水谷太, 苜木洋
一, 岸玲子; 胎児期の有機塩素系農
薬が小児アレルギー発症に与える影
響 - 環境と子どもの健康北海道スタ
ディ -. 第66回北海道公衆衛生学会.
札幌. (2014.12.02)
36. 喜多歳子, 池野多美子, 小林澄貴;
親の世帯収入と42か月児の問題行動
—北海道スタディの結果から—. 第2
回日本公衆衛生看護学会. 小田原.
(2014.1.13)
37. 岸玲子; 出生コホート研究で明らか
になった人への環境ホルモン様作用
Adverse effects of endocrine
disrupting chemicals on human:
Findings from the birth cohort
38. - the Hokkaido Study on
environment and children's health-
環境ホルモン学会第17回研究会. 東
京. (2014.12.9-10.)
39. 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 宮下
ちひろ, 伊藤佐智子, 佐々木成子,
荒木敦子, 岸玲子; さい帯血と血液
のダイオキシン及びPCB類の組成比
較Comparison of disxins and PCBs
in umbilical cord blood and blood.
環境ホルモン学会第17回研究会. 東
京. (2014.12.9-10.)
40. 伊藤佐智子, 荒木敦子, 宮下ちひろ,
中澤裕之, 三井貴彦, 長和俊, 佐々
木成子, 池野多美子, 野々村克也,
岸玲子; PFOS, PFOAの胎児期曝露
が与える児の出生時性ホルモン濃度
への影響. 第84回 日本衛生学会学
術総会. 岡山. (2014.5.25-27)

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし