

厚生労働科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業

妊娠期のPFAAs・OH-PCB曝露による次世代への  
甲状腺機能攪乱作用と生後の神経発達へ与える影響の解明

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者

北海道大学環境健康科学研究教育センター

伊藤 佐智子

平成 29 ( 2017 ) 年 3 月

## 目 次

・ 総括研究報告書	
妊娠期のPFAAs・OH-PCB曝露による次世代への甲状腺機能攪乱作用と生後の神経発達へ 与える影響の解明	・ ・ ・ ・ ・ 1
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	・ ・ ・ ・ ・ 22

妊娠期のPFAAs・OH-PCB曝露による次世代への甲状腺機能攪乱作用と  
生後の神経発達へ与える影響の解明

研究代表者 伊藤佐智子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師

### 研究要旨

有機フッ素化合物(PFAAs)やポリ塩化ビフェニル(PCB)は人体へ長期間蓄積し、胎児に移行する。これまで血中PFAAs濃度と注意欠陥・多動性障害(ADHD)等児の発達障害との関連や(Hoffman et al. 2010)、PCB代謝物の水酸化PCB(OH-PCB)曝露と5-6歳の注意力低下との関連が報告された(Roze et al. 2009)。そのメカニズムとして脳神経の発生・発育時期の甲状腺機能異常は脳神経発達の障害を招く(Haddow et al. 1999)ことから、化学物質の胎児期曝露が胎児成長に必須である甲状腺ホルモン値を攪乱して神経行動障害を引き起こす可能性が示唆される。しかし、PFAAsの中でも特に長炭素鎖であるPFNA、PFUnDAはわが国で生産量が多いが、胎児期の曝露が甲状腺ホルモン値攪乱および脳神経系発達へ与える影響について過去に全く検討されておらず、またPCBの中でも甲状腺ホルモンに似た構造を有するOH-PCBについては、厳密な測定がこれまで難しかったため、先行研究は非常に少ない。したがってわが国における検討が急務の課題である。

そこで、申請者らは出生前向きコホート「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」大小2つのコホートで、母児260組および母児1000組を対象に、長炭素鎖PFAAsおよびOH-PCBの妊娠期曝露による母児甲状腺機能攪乱作用への影響と幼児期発達傾向との関連を明らかにし、化学物質胎児期曝露による次世代への健康リスク評価を行った。

平成28年度は、札幌市内一産科医院で実施した小規模コホート内で妊娠期母体血中OH-PCB濃度と母児甲状腺ホルモン値データおよび生後の神経行動発達調査のデータが揃う98組の母児を対象とし、母体血中OH-PCB濃度および母児甲状腺ホルモン値が児の6・18か月の神経行動発達(Bayley Scale of Index Development second edition: BSID-II)へ与える影響について検討した。その結果、ΣOH-PCB濃度が高いと6か月時のPsychomotor Development index(PDI)が低くなる傾向( $p=0.071$ )がみとめられた。また、児の出生時FT4値が高いと男児では18か月のMental Development index(MDI)が有意に高く、女児では6か月のPDIが有意に低かった。OH-PCB曝露が、母児甲状腺ホルモンの影響を介してBSIDへ与える影響についてMediation analysis(媒介分析)による検討を行ったが、有意な関連はみとめられなかった。

北海道全体の産科医院を対象とした大規模コホートでは、H26、27年度で1,000組の母児について母体血中および臍帯血中甲状腺ホルモン値、抗甲状腺抗体の測定を行った。H28年度は母体血中PFAAs11種類の濃度が測定された782組を対象にPFAAs濃度と母児甲状腺ホルモン値の関連を検討した結果、母体血中PFTrDA(C=13)濃度が高いと母のTSHが有意に高かった( $p=0.033$ )。児については性別で層別化して解析したところ、男児では母体血中PFOS(C=8)濃度が高いと、臍帯血中TSHが有意に高かった( $p=0.001$ )。また、PFOSが高いと臍帯血中FT3が高くなる傾向、PFTrDA(C=13)が高いと臍帯血中TSHが高くなる傾向、PFDA(C=10)が高いと臍帯血中FT4が低い傾向がみとめられた。女児では母体血中PFDoDA(C=12)濃度が高いと臍帯血中TSHが低くなる傾向がみとめられたが( $p<0.100$ )、有意な関

連ではなかった。抗甲状腺抗体 TgAb との関連検討では、男児では、母体血中 PFHxS (C=6) 濃度が高いと臍帯血中 TgAb 濃度が有意に高く、PFDA、PFTrDA 濃度が高いと TgAb が有意に低かった。一方、女児では PFOA (C=8) PFNA (C=9) 濃度が高いと TgAb が高い傾向がみとめられたが、有意ではなかった。以上の結果から、本研究ではすでに規制が進み、北海道スタディで経年的に母体血中濃度が減少している PFOS (C=8) PFOA に加え、代替物質である PFAAs では短・長炭素鎖ともに母児の甲状腺ホルモン値に影響を与えること、児では影響に性差がみられる可能性が示唆された。また胎児期の曝露が、国内の妊婦・新生児スクリーニング検査で一般的に測定されている T4 値ではなく、検査では測定されないが体内で直接臓器へ作用する T3 濃度へ影響する可能性も示唆された。

本研究によって、胎児成長に重要とされる甲状腺機能をアウトカムとし、さらに神経発達障害のリスク評価を行うことで、OH-PCB および PFAAs の胎児期曝露が長期にわたっておよぼす影響についての結果を提供できると考える。

**研究協力者**

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

梶原 淳睦

福岡県保健環境研究所保健科学部  
部長

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

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

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

湊屋 街子

北海道大学環境健康科学研究教育  
センター、特任講師

小林 澄貴

北海道大学環境健康科学研究教育  
センター、特任講師

山崎 圭子

北海道大学環境健康科学研究教育  
センター、特任助教

アイツバマイゆふ

北海道大学環境健康科学研究教育  
センター、特任助教

**A . 研究目的**

有機フッ素化合物 PFAAs やポリ塩化ビフェニル (PCB) は人体へ長期間蓄積し、かつ胎児移行率が高い。これまで血中 PFAAs 濃度と注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 等児の発達障害と

の関連や(Hoffman, Webster et al. 2010)、PCB 代謝物の OH-PCB 曝露と 5-6 歳の注意力低下との関連が報告された (Roze et al. 2009)。そのメカニズムとして脳神経の発生・発育時期の甲状腺機能異常が脳神経発達の障害を招く (Haddow et al. 1999) ことから、化学物質への胎児期曝露が胎児成長に必須である甲状腺ホルモン値を攪乱して神経行動障害を引き起こす可能性が考えられている。

Perfluorooctane sulfonate (PFOS)、perfluorooctanoic acid (PFOA) に代表される 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。しかし、最近、「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ (以下、北海道スタディ)」に参加している約 2,000 名の妊婦の PFAAs 11 種類の濃度を調べたところ、PFOS/PFOA 濃度は年々低下しているが、代わりに長炭素鎖 (C=10 以上) の perfluorononanoic acid (PFNA)、perfluorodecanoic acid (PFDA) は血中濃度が増加していることがわかった (Okada et al. 2013)。

炭素鎖の長い (C=9 以上) の PFNA、

PFDA は日本において諸外国と比較して国内生産量が多いため、次世代の胎児への影響検討が必要だが、胎児期の長炭素鎖 PFAAs 曝露が甲状腺ホルモン値変動へ影響を与える可能性および脳神経系発達への影響についてはこれまでほとんど検討されていない。Hoffman et al. (2010) は、PFAAs4 種と ADHD との関連を検討した米国の横断研究では、血中 PFAAs 濃度が高いほど ADHD 発症のリスクを上げると報告されているが、これまで PFNA、PFDA の胎児期曝露と生後の発達障害との検討を行った報告はなく、神経発達に重要な役割を示す甲状腺ホルモンへの影響も調べられていない。

PCB は毒性が発見されたのち国内で 1972 年に製造が中止され、2004 年にストックホルム条約でその使用と廃棄が禁止された。しかし PCB を含む製品は現在も使用され、安定性と長期にわたる蓄積性のため、環境中や生体から検出され続けている (Schecter 2001)。これまで PCB 胎児期曝露が生後の神経発達を妨げるという報告があり (Grandjean et al. 2001, Jacobson and Jacobson 1996)、成人よりも環境物質に脆弱とされる胎児への影響検討が注目されてきた。

PCB の一部は生体内で Cytochrome450 による酸化を受けた後、大部分が OH-PCB へ代謝され速やかに体外へ排出されるとされてきたが、近年 OH-PCB は PCB 同様生体内や環境中に蓄積することが報告されている (Letcher et al. 2000)。そのため

OH-PCB のヒトへの健康影響が懸念されているが、生体内における PCB の代謝経路は明らかになっていない。またこれまで PCB の健康影響とされてきたものが本来は OH-PCB の影響である可能性があり、早急に解明が必要である。OH-PCB は PCB よりも甲状腺ホルモンによく似た構造を有し、Transthyretin(TTR)と強い結合力を有することから (Brouwer et al. 1998)、PCB よりも体内の甲状腺機能維持へ強く影響を与えるとされている。これまで血清中の OH-PCB 濃度と甲状腺ホルモン Free thyroxine (FT4) との間に負の関連がみられたが、PCB 濃度と FT4 とは関連がみられなかった (Sandau et al. 2002) という報告や、PCB、OH-PCB 濃度ともに tri-iodothyronine (T3) との関連がみられたという報告 (Dallaire et al. 2009) があるが、一致した結果は得られていない。甲状腺ホルモンは胎児発育において重要な役割を示し、胎児は自らの甲状腺が分泌を開始するまでの妊娠初期は母親の甲状腺ホルモンに依存している (de Escobar et al. 2004; Calvo et al. 2002)。OH-PCB は胎盤通過性を有し、母体血中より臍帯血中の OH-PCB/PCB 濃度比が高い (Kawashiro et al. 2008) ことから、感受性が高い胎児への影響を直ちに明らかにする必要があるが、OH-PCB 胎児期曝露による児甲状腺機能への影響についての疫学報告はわずか 3 報である (Hisada et al. 2013, Dallaire et al. 2009, Otake et al. 2007)。これまでに Roze et al. (2009)

による OH-PCB 胎児期曝露と 5-6 歳の注意力低下との関連の報告や、男児において臍帯中の OH-PCB 濃度と 2 歳、5 歳時の体重との関連がみとめられたとの報告があるが (Yonemoto et al. 2011, Yonemoto et al. 2012)、これらの結果は OH-PCB 曝露による甲状腺ホルモン値変動を介している可能性がある。しかし、胎児期 OH-PCB 曝露による生後の行動情緒や体格成長へ影響を与える可能性については研究が不足しており十分な結果が得られていないため、わが国における曝露レベルの把握とリスク評価が必要である。

そこで本研究では、一般生活環境レベルでの長炭素鎖 PFAAs および OH-PCB の妊娠期曝露が及ぼす母児甲状腺ホルモン値への影響を検討することを目的とした。

## B . 研究方法

2002 年から開始された前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道研究」を用いた。2002 年～2005 年に札幌市内同一産科医院にて参加登録を行った妊婦 514 名の小規模コホート参加者のうち、妊娠中母体血中 OH-PCB 濃度と妊娠中の母親および出生時の児甲状腺ホルモン値データが揃う 260 組の母児と、2003 年～2012 年に北海道内の産科 37 施設で参加登録を行った妊婦 20,926 名の大規模コホート参加者のうち、2013 年 (平成 25 年) までに児が 8 歳を迎え、妊娠中の母体血液と出産時の臍帯血の両検体と PFAAs 濃度のデータが

揃う母児 1170 組からランダムに選んだ母児 1000 組を対象とした。

1 . OH-PCB 濃度が児の 6、18 か月 BSID- へ与える影響について、甲状腺ホルモンの介在影響を検討

OH-PCB 濃度と妊娠中の母親および出生時の児甲状腺ホルモン値データが揃う 260 組の母児のうち、生後 6、18 か月に対面で行った神経行動発達調査 ( Bayley Scale of Index Development second edition : BSID- ) の結果がある母児 98 組 (6 か月) および 78 組 (18 か月) を対象とした。甲状腺ホルモン値を Mediation とし、Mediation analysis を行った。統計解析には IBM 社 SPSS22、PROCESS を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

2 . 大規模コホート内の母児血中甲状腺ホルモン値 ( thyroid stimulating hormone ( TSH )、free tri-iodothyronine ( FT3 )、FT4 ) および抗甲状腺抗体の測定 ( TgAb、TPOAb ) と胎児期 PFAAs 曝露と母児の甲状腺ホルモン、抗甲状腺抗体値との関連検討 :

大規模コホートでは妊娠期母体血、臍帯血を採取・保存済で、かつ 8 歳の調査票 ( ADHD 調査 ) の返送があった参加者のうち、無作為に選んだ 1000 組の母児を対象者とした。冷凍保存している妊婦の採血 (妊娠 13 週未満) と出産時の臍帯血から妊娠期の母児の甲状腺ホルモン値および抗甲状腺抗

体の測定を行った。測定は株式会社エスアールエルに委託して行った。母児の抗甲状腺抗体は、Williams et al. 2013 の基準に従い、TPOAb は 35U/mL 以上を、TgAb は 40U/mL 以上を陽性者とした。

H26 年、27 年に甲状腺ホルモンと抗甲状腺抗体値を測定した 1000 組の母児のうち、すでに母体血中 PFAAs11 種類 Perfluorohexane sulfonate (PFHxS)、perfluorohexanoic acid (PFHxA)、perfluoroheptanoic acid (PFHpA)、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、perfluoroundecanoic acid (PFUnDA)、perfluorododecanoic acid (PFDoDA)、perfluorotridecanoic acid (PFTrDA)、perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA) の濃度が測定された 782 組を対象に、PFAAs 濃度と母児甲状腺ホルモン値の関連を重回帰分析にて検討した。PFAAs 濃度、甲状腺ホルモン、抗甲状腺抗体濃度は自然対数へ変換した値を用いた。交絡要因として、母解析には出産時年齢、出産歴、妊娠前 body mass index (BMI)、甲状腺ホルモン採血時の妊娠週数、世帯年収、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣を、児解析には母の要因として出産時年齢、出産歴、世帯年収、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣を、児の要因として出生体重、在胎週数の影響を調整した。統計解析には SAS 社 JMP12 を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学

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

## C . 研究結果

1 .OH-PCB 濃度が児の 6、18 か月 BSID-へ与える影響について、甲状腺ホルモンの介在影響を検討

母体血中 OH-PCB 濃度が 6・18 か月の BSID スコアに与える影響について重回帰分析を行った結果 (Table 1)、 $\Sigma$ OH-PCB の濃度が高いと 6 か月 Psychomotor Development index (PDI) (6MPDI) が低くなる傾向 ( $\beta = -6.785$ ; 95% CI:  $-14.160, 0.590$ ;  $p=0.071$ ) がみとめられたが、有意ではなかった。6 か月 Mental Development Index (6MMDI)、18 か月の MDI、PDI との関連はみられなかった。性別による層別化による解析、各異性体での検討でも関連はみられなかった。また、児の出生時 FT4 値が高いと男児では 18 か月の Mental Development index (MDI) が有意に高く ( $\beta = 42.264$ ; 95% CI:  $2.731, 81.797$ ;  $p=0.037$ )、女児では 6 か月の PDI が有意に低かった ( $\beta = -45.337$ ; 95% CI:  $-82.183, -8.490$ ;



p=0.017) (Table 2)。

OH-PCB が甲状腺ホルモン値を介して、6・18 か月の MDI、PDI へ与える影響について検討した Mediation analysis では、甲状腺ホルモンによる有意な介在影響はみとめられなかった。

## 2. 大規模コホート内の母児血中甲状腺ホルモン値 (TSH、FT3、FT4) および抗甲状腺抗体の測定 (TgAb、TPOAb) と胎児期 PFAAs 曝露と母児の甲状腺ホルモン値との関連検討:

母体血の甲状腺機能測定では、値が得られた 913 名について、中央値は TSH が 0.83 $\mu$ U/mL、FT3 が 3.04 ng/mL、FT4 が 1.35 ng/mL であった。また、母体血中 TPOAb、TgAb の値が得られた 716 名の母について、TPOAb 陽性者は 32 名 (4.5%)、TgAb 陽性者は 96 名 (13.4%) であった。臍帯血の測定では、値が得られた 963 名について、中央値は TSH が 7.96 $\mu$ U/mL、FT3 が 1.29 ng/mL、FT4 が 1.30 ng/mL であった。臍帯血中 TPOAb、TgAb の値が得られた 960 名の児について、TPOAb 陽性者は 29 名 (3.0%)、TgAb 陽性者は 436 名 (45.4%) であった。

甲状腺ホルモンと抗甲状腺抗体値を測定した 1000 組の母児のうち、すでに母体血中 PFAAs11 種類の濃度が測定された 782 組を対象に、PFAAs 濃度と母甲状腺ホルモン値の関連を重回帰分析で検討した結果 (Table 3)、母体血中 PFTTrDA (C=13) 濃度が高い

と母の TSH が有意に高かった ( $\beta = 0.360$ ; 95% CI: 0.030, 0.690;  $p = 0.033$ )。児甲状腺ホルモン値の解析では全児での解析に加え (Table 4) 性別で層別化して行い、男児において母体血中 PFOS (C8) 濃度が高いと臍帯血中 TSH 濃度が有意に高かった ( $\beta = 0.376$ ; 95% CI: 0.182, 0.570) (Table 5)。さらに PFOS が高いと FT3 が高い傾向が ( $\beta = 0.171$ ; 95% CI: -0.013, 0.354)、PFDA (C=10) が高いと FT4 が低い傾向がみとめられた ( $\beta = -0.044$ ; 95% CI: -0.094, 0.006)。女児では、母体血中 PFDoDA (C12) 濃度が高いと臍帯血中 TSH が高い傾向がみられたが ( $\beta = -0.111$ ; 95% CI: -0.238, 0.016)、有意ではなかった (Table 6)。

母体血中 TPOAb、TgAb、臍帯血中 TPOAb は 70% 以上の検体が検出下限値未満であったため、PFAAs 濃度と抗甲状腺抗体値との関連は児 TgAb のみを対象とした。重回帰分析で検討した結果 (Table 7)、男児において母体血中 PFHxS (C6) 濃度が高いと臍帯血中 TgAb 濃度が有意に高く ( $\beta = 0.115$ ; 95% CI: 0.004, 0.226、 $p=0.042$ )、PFDA (C10)、PFTTrDA (C13) が高いと TgAb が低い傾向がみられた ( $\beta = -0.126$ ; 95% CI: -0.245, -0.007;  $p=0.038$ 、 $\beta = -0.112$ ; 95% CI: -0.214, -0.010;  $p=0.032$ )。女児では PFOA (C8)、PFNA (C9) が高いと TgAb が高い傾向がみられたが、有意ではなかった ( $\beta = 0.052$ ; 95% CI: -0.001, -0.104、 $\beta = 0.127$ ; 95% CI: -0.022, 0.276)。

#### D . 考察

本研究では、一般生活環境レベルでの妊娠中 OH-PCB 曝露による生後の発達への影響検討および OH-PCB 曝露によって攪乱された母児甲状腺ホルモンによる発達への介在影響について検討を行った。

OH-PCB と児の神経行動発達についての報告はこれまでヨーロッパの 2 報のみであり、オランダの研究では臍帯血中 OH-CB-107 が高いと 3 歳の視覚機能が高いという結果 (Berghuis et al. 2014)、本研究と同じ BSID- を用いたスロバキアの研究では母体血・臍帯血の OH-CB-107 が高いと 16 か月の MDI スコアが低いという結果であった (Park et al. 2009)。本研究では OH-PCB 濃度が高いと PDI が低い傾向がみられたが、MDI への影響はなく、スロバキアの研究とは異なる結果であった。その理由として、ヨーロッパでは高い濃度で検出される OH-CB-107 が本研究では半数以下の対象者からしか検出されず、OH-PCB 異性体のプロファイルが異なっていることが考えられる。また、OH-PCB によって攪乱された甲状腺ホルモンが神経行動発達に介在影響を与えるかを検討した Mediation analysis では有意な結果がみられなかった。しかし、甲状腺ホルモン値はわずかな濃度変化でも発達へ影響を与えるとされることから、今後は長期にわたって発達への影響をみていく必要があると考える。

本研究では H26、27 年度で「北海道

スタディ」大規模コHORT内の母児 1,000 組において、-80 度で冷凍保存している妊婦の採血(妊娠 13 週未満)と出産時の妊婦の臍帯血から妊娠期の母児の甲状腺ホルモン値および抗甲状腺抗体の測定を行った。特に、甲状腺ホルモン値は小規模コHORTで測定していた FT4 に加え FT3 を測定することで、FT4、FT3 値がほぼ同様の変動をする臨床的な甲状腺疾患と区別する形で環境化学物質曝露による甲状腺機能攪乱の影響を比較して明らかにできると考えられる。

母体血中 PFAAs 濃度と母児の甲状腺ホルモン値との関連検討については、これまで我々は北海道スタディで母の妊娠中 PFOS、PFOA 曝露が母児の TSH、FT4 へ与える影響について検討し、母体血中 PFOS 濃度が高いと母の TSH が有意に低く、児の TSH が優位に高いことを報告している (Kato et al. 2016)。しかし、北海道スタディで妊婦血中の PFAAs 濃度を経年的に調べたところ、製造が規制された PFOS、PFOA 濃度が年々低くなる代わりに、PFNA、PFDA などの代替物質濃度が高くなっていることがわかった (Okada et al. 2012)。これまで代替物質を含めた母体血中 PFAAs と児の甲状腺ホルモン値との関連を検討した疫学論文はこれまで 2 報ある。台湾の研究では、妊娠後期の母体血中 PFNA、PFUnDA、PFDoDA 濃度が高いと臍帯血中 T3、T4 が低かった (Wang et al. 2014)。一方韓国の研究では母体血中・臍帯血中の PFAAs 濃度、臍帯血

中の T3、T4 および TSH を測定し、臍帯血中の PFOS 濃度が高いと T3 値が低く、PFTrDA 濃度が高いと T3、T4 が低かったが、母体血中 PFAAs による影響はみられなかった (Kim et al. 2011)。本研究では男女で層別した解析を行い、男児では母体血中 PFOS 濃度が高いと児の TSH が有意に高く、FT3 が高い傾向がみられた。また、PFDA が高いと FT4 が低い傾向がみられ、長炭素鎖の PFAAs による影響がみられた。一方、女児では長炭素鎖の PFTrDA が高いと TSH が低い傾向がみられたものの有意な関連はみとめられなかった。男女間で甲状腺ホルモン値へ影響していると思われる PFAAs が異なっており、これまで男女間の影響の違いを検討した疫学研究はないため、本研究がはじめての報告となる。男女間で PFAAs の血中半減期が異なるという報告はあるが (Zhang et al. 2013)、甲状腺ホルモンへの影響の違いについての研究はない。そのため、今後は性差による影響も検討していく必要がある。本研究の対象者については、胎児が甲状腺ホルモンを分泌する前の妊娠 13 週前後の母体血から甲状腺ホルモンを測定することで、母親のホルモンに依存している時期の影響をより明確に解析することができる。さらに本研究では国内で一般的に行われる妊婦・新生児甲状腺スクリーニング検査で測定され、Pre Hormone の役割をもつ T4 値ではなく、検査では測定されないが実際に体内で直接臓器へ作用する T3 濃度へ

影響する可能性も示唆された。これまで PFAAs は OH-PCB 同様、T4 と競合して TTR に結合することで甲状腺ホルモン攪乱作用を有するとされてきたが、本研究では児の T3 値を高くする結果であったことから、T4 から T3 へ変換する酵素への影響も考えられる。しかし、炭素鎖の長さや構造も異なる各物質それぞれについて、詳細なメカニズムはまだ明らかではない。

母の TSH は胎盤を通過しないが、FT4、TPOAb、TgAb は通過するとされる。特に、新生児の TPOAb、TgAb は母親由来であるといわれており (Delahunty et al. 2010)、胎児へ移行した抗体が出生後に一過性の甲状腺機能低下症などを引き起こすことがあるため、甲状腺ホルモンとともに非常に重要である。本研究では PFAAs 曝露によって児の TgAb 値が有意に異なり、特に男児でその影響が強かった。これまで PFAAs の胎児期曝露が抗甲状腺抗体へおよぼす影響について検討した研究はない。さらに、TgAb と児の神経行動発達についての報告もイギリスの 1 報のみであり、今後は母体血中 PFAAs によって攪乱された TgAb 値が神経行動発達へどのように関連するのか検討を行っていく。

## E . 結論

妊娠期母体血中 OH-PCB 曝露が児 6 か月の PDI スコアを高くする傾向がみられたが、攪乱された甲状腺ホルモン値による介在影響はみられなかった。

母体血中 PFAAs 濃度と母児甲状腺ホルモン値との関連を検討したところ、PFTTrDA が高いと母の TSH が有意に高かった。男児では母体血中 PFOS 濃度が高いと児の TSH が有意に高かった。一方、女児では有意な関連はみられなかった。母体血中 PFAAs 濃度と児 TgAb との関連検討では、男児において PFHxS、PFDA、PFTTrDA 濃度が高いと TgAb 値が有意に変わる一方、女児では有意な関連はみとめられなかった。母体血中 PFAAs の影響は男児でより強く、男女間で甲状腺ホルモン値、抗甲状腺抗体値への影響が異なる可能性が示唆された。

今後は参加者の追跡を続け、神経行動発達への影響を検討・評価を行い、PFAAs・OH-PCB 胎児期曝露による母児の甲状腺機能攪乱作用と幼児期・学童期の発達障害との関連を明らかにする。

## F . 健康危険情報

特になし

## G . 研究発表

### 1) 論文発表

1. Araki, T. Mitsui, H. Goudarzi, T. Nakajima, C. Miyashita, S. Itoh, S. Sasaki, K. Cho, K. Moriya, N. Shinohara, K. Nonomura, R. Kishi. 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, in press.
2. M. Minatoya, S. Itoh, A. Araki, N. Tamura, K. Yamazaki, S. Nishihara, C. Miyashita, R. Kishi, Associated factors of behavioral problems in children at preschool age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health Child; Care, Health and Development, accepted.
3. Kobayashi, S., K. Azumi, H. Goudarzi, A. Araki, C. Miyashita, S. Kobayashi, S. Itoh, S. Sasaki, M. Ishizuka, H. Nakazawa, T. Ikeno, R. Kishi, Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: the Hokkaido study, Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 1-9, 2016.
4. Kato, S., S. Itoh, M. Yuasa, T. Baba, C. Miyashita, S. Sasaki, S. Nakajima, A. Uno, H. Nakazawa, Y. Iwasaki, E. Okada, R. Kishi, 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.
5. Mitsui, T., A. Araki, H. Goudarzi, C.

- Miyashita, S. Ito, S. Sasaki, T. Kitta, K. Moriya, K. Cho, K. Morioka, R. Kishi, N. Shinohara, M. Takeda, K. Nonomura, Effects of adrenal androgens during the prenatal period on the second to fourth digit ratio in school-aged children, *Steroids*, 113, 46-51, 2016.
6. Goudarzi, H., A. Araki, S. Itoh, S. Sasaki, C. Miyashita, T. Mitsui, H. Nakazawa, K. Nonomura, and R. Kishi, The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study, *Environ Health Perspect*, doi:10.1289/EHP142, 2016.
7. Goudarzi, H., C. Miyashita, E. Okada, I. Kashino, S. Kobayashi, C. J. Chen, S. Ito, A. Araki, H. Matsuura, Y. M. Ito, and R. Kishi, Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children, *Environment International*, 94, 124-132, 2016.
8. Itoh, S., A. Araki, T. Mitsui, C. Miyashita, H. Goudarzi, S. Sasaki, K. Cho, H. Nakazawa, Y. Iwasaki, N. Shinohara, K. Nonomura, and R. Kishi, Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, *Environment International*, 94, 51-59, 2016.
9. Mitsui, T., A. Araki, C. Miyashita, S. Ito, T. Ikeno, S. Sasaki, T. Kitta, K. Moriya, K. Cho, K. Morioka, R. Kishi, N. Shinohara, M. Takeda, and K. Nonomura, The Relationship between the Second-to-Fourth Digit Ratio and Behavioral Sexual Dimorphism in School-Aged Children, *PLoS One*, 11(1), e0146849, 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.
- 2) 学会発表
1. Araki, A., Miyashita, C., Mitsui, 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, 2016.11.13-16, Kitakyushu,

- Japan.
2. Minatoya, M., N. Tamura, S. Ito, C. Miyashita, A. Araki, R. Kishi, 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, 2016.9.1-4, Roma, Italy.
  3. Goudarzi, H., C. Miyashita, E. Okada, I. Kashino, S. Kobayashi, C.-J. Chen, S. Ito, A. Araki, H. Matsuura, R. Kishi, Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on risk of allergic and infections diseases in early life, ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology, 2016.9.1-4,Roma, Italy.
  4. Araki, A., C. Miyashita, S. Itoh, T. Mitsui, F. Mizutani, Y. Chisaki, S. Sasaki, K. Cho, K. Nonomura, R. Kishi, Prenatal exposure to organochlorine pesticides and reproductive hormones in fetal blood: The Hokkaido Study, ISEE2016: 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology, 2016.9.1-4,Roma, Italy.
  5. Itoh, S., A. Araki, C. Miyashita, H. Goudarzi, S. Kato, Y. Iwasaki, H. Nakazawa, N. Shinohara, R. Kishi, Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Endocrine Disruption Effect of Perfluoroalkyl Substances Exposure in Utero, ISEE-ISES AC2016, 2016.6.26-29, Sapporo, Hokkaido, Japan
  6. Minatoya, M., N. Tamura, S. Itoh, S. Suyama, C. Miyashita, A. Araki, T. Saito, A. Nakai, R. Kishi, Prenatal environment and child behavioral and coordination development at preschool age in the Hokkaido Study, ISEE-ISES AC2016, 2016.6.26-29, Sapporo, Hokkaido, Japan
  7. 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, 2016.5.13, 旭川.
  8. 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, 2016.5.11-13, 旭川.

9. 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, 菅木洋一, 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, 2016.5.11-13, 旭川市.

#### **H . 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

**Table 1. Linear regression models of maternal OH-PCB concentrations and BSID scores (n=98 and 76).**

	BSID scores															
	6M (n=98)							18M (n=76)								
	MDI			PDI				MDI			PDI					
	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	
<b>Total infants</b>																
$\Sigma$ OH-PCB	-1.752	-5.904	2.398	0.404	-6.785	-14.160	0.590	0.071	4.386	-2.869	11.640	0.232	0.467	-7.700	8.634	0.909
<b>4-OH-CB146+3-OH-CB153</b>	-1.958	-4.572	0.655	0.140	-2.890	-7.622	1.841	0.228	3.738	-0.844	8.319	0.108	-1.601	-6.967	3.765	0.553
<b>4-OH-CB187</b>	-1.371	-4.567	1.825	0.396	-4.477	-10.184	1.230	0.123	-0.595	-6.484	5.293	0.841	-3.111	-9.598	3.375	0.342
<b>Boys</b>																
$\Sigma$ OH-PCB	-3.763	-9.435	1.909	0.186	-4.845	-15.805	6.114	0.375	7.104	-3.434	17.642	0.178	1.018	-11.071	13.108	0.864
<b>4-OH-CB146+3-OH-CB153</b>	-3.017	6.808	0.734	0.115	-1.046	-8.541	6.450	0.778	3.521	-2.733	9.774	0.259	-5.146	-12.426	2.134	0.159
<b>4-OH-CB187</b>	-2.033	-6.343	2.278	0.344	-4.927	-13.056	3.201	0.226	2.310	-6.540	11.160	0.597	-0.763	-10.119	8.593	0.869
<b>Girls</b>																
$\Sigma$ OH-PCB	-0.886	-7.410	5.637	0.786	-9.357	-20.693	1.980	0.104	0.781	-9.903	11.466	0.882	0.832	-12.433	14.098	0.899
<b>4-OH-CB146+3-OH-CB153</b>	-1.378	-5.460	2.764	0.513	-4.010	-11.297	3.277	0.274	3.087	-4.718	10.893	0.425	3.002	-6.732	12.736	0.533
<b>4-OH-CB187</b>	-1.334	-6.434	3.766	0.601	-4.909	-13.933	4.116	0.279	-2.526	-10.872	5.820	0.540	-3.619	-13.957	6.718	0.479

Adjusted for maternal age, parity, annual household income, smoking during pregnancy, intake of seaweed more than once a week, and gestational days for birth, caesarian section, and sex)



**Table 2. Linear regression models of thyroid hormones and BSID scores (n=98 and 76).**

	BSID scores															
	6M (n=98)							18M (n=76)								
	MDI			PDI				MDI			PDI					
	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	
<b>Total infants</b>																
<b>Maternal TSH<sup>a</sup></b>	2.918	-0.925	6.762	0.135	1.896	-4.816	8.608	0.576	3.425	-3.671	10.521	0.339	2.991	-4.985	10.967	0.457
<b>Maternal FT4<sup>a</sup></b>	-5.704	-19.390	7.982	0.410	7.360	-16.316	31.037	0.538	10.467	-14.237	35.170	0.400	-24.423	-50.827	1.981	0.069
<b>Infant TSH<sup>b</sup></b>	2.027	-2.363	6.416	0.361	6.583	-0.994	14.160	0.088	1.191	-6.427	8.808	0.756	-2.116	-10.783	6.551	0.628
<b>Infant FT4<sup>b</sup></b>	-5.591	-21.681	10.499	0.492	-19.996	-47.859	7.867	0.157	1.512	-28.376	31.461	0.918	-2.564	-36.678	31.551	0.881
<b>Boys</b>																
<b>Maternal TSH<sup>a</sup></b>	2.697	2.856	8.250	0.330	-3.514	-14.136	7.107	0.505	2.784	-8.921	14.488	0.630	-2.150	-14.235	9.934	0.718
<b>Maternal FT4<sup>a</sup></b>	14.044	-32.848	4.759	0.138	22.896	-13.122	58.914	0.204	-9.207	-55.197	36.783	0.685	-15.594	-56.063	24.875	0.437
<b>Infant TSH<sup>b</sup></b>	3.167	-3.032	9.366	0.307	5.716	-5.341	16.773	0.301	9.645	-0.787	20.077	0.069	1.294	-11.658	14.246	0.840
<b>Infant FT4<sup>b</sup></b>	-5.383	-31.410	20.644	0.677	19.704	-26.349	65.757	0.391	42.264	2.731	81.797	0.037	28.694	-20.293	77.681	0.241
<b>Girls</b>																
<b>Maternal TSH<sup>a</sup></b>	3.020	2.877	8.918	0.308	5.790	-4.235	15.815	0.251	6.214	-4.317	16.745	0.237	8.160	-4.052	20.372	0.182
<b>Maternal FT4<sup>a</sup></b>	1.838	19.701	23.378	0.864	-3.175	-39.900	33.550	0.863	9.374	-25.659	44.406	0.588	-24.275	-64.289	15.739	0.224
<b>Infant TSH<sup>b</sup></b>	0.630	-6.030	7.290	0.850	6.427	-4.945	17.799	0.262	-2.170	-13.604	9.265	0.701	-4.392	-17.425	8.640	0.497
<b>Infant FT4<sup>b</sup></b>	-7.345	-29.845	15.156	0.515	-45.337	-82.183	-8.490	0.017	-42.662	-87.554	2.229	0.062	-24.014	-77.847	29.820	0.370

a; Adjusted for parity, maternal education, intake of seaweed more than once a week, caffeine intake per day, AMC/ATG positive, gestational week of blood sampling for thyroid hormones, gestational days for birth, caesarian section, and sex

b; Adjusted for parity, maternal education, smoking during pregnancy, day of blood sampling for thyroid hormones after birth, gestational days for birth, and sex)

**Table 3. Linear regression models of maternal PFAA levels and thyroid hormone levels among mothers (n=782).**

	TSH				T3				T4			
	Crude		Adjust		Crude		Adjust		Crude		Adjust	
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
PFHxS (C6)	-0.015 -0.316, 0.286	0.923	-0.079 -0.415, 0.258	0.646	0.007 -0.035, 0.049	0.744	0.021 -0.024, 0.066	0.364	0.012 -0.034, 0.057	0.605	0.029 -0.021, 0.079	0.250
PFOS (C8)	-0.112 -0.457, 0.233	0.524	-0.090 -0.473, 0.294	0.646	0.033 -0.014, 0.080	0.171	0.028 -0.022, 0.079	0.272	0.046 -0.004, 0.096	0.073	0.037 -0.018, 0.091	0.186
PFOA (C8)	0.079 -0.178, 0.337	0.545	-0.063 -0.360, 0.232	0.674	0.009 -0.027, 0.044	0.624	0.024 -0.015, 0.063	0.235	0.004 -0.033, 0.042	0.821	0.030 -0.011, 0.073	0.155
PFNA (C9)	-0.080 -0.385, 0.224	0.605	-0.079 -0.419, 0.261	0.649	0.024 -0.018, 0.066	0.263	0.022 -0.023, 0.067	0.334	0.024 -0.020, 0.069	0.288	0.024 -0.025, 0.072	0.339
PFDA (C10)	0.068 -0.209, 0.344	0.630	0.085 -0.223, 0.393	0.590	-0.003 -0.041, 0.035	0.884	-0.004 -0.044, 0.036	0.840	0.010 -0.031, 0.050	0.639	0.005 -0.038, 0.049	0.813
PFUnDA (C11)	0.044 -0.148, 0.235	0.655	0.098 -0.109, 0.306	0.353	-0.007 -0.033, 0.020	0.627	-0.003 -0.030, 0.025	0.854	0.014 -0.014, 0.042	0.336	0.009 -0.021, 0.038	0.556
PFDoDA (C12)	0.062 -0.282, 0.406	0.724	0.208 -0.169, 0.587	0.278	-0.004 -0.050, 0.041	0.851	0.004 -0.044, 0.053	0.855	0.021 -0.029, 0.070	0.420	0.018 -0.035, 0.072	0.502
PFTTrDA (C13)	<b>0.319</b> <b>0.016, 0.622</b>	<b>0.039</b>	<b>0.360</b> <b>0.030, 0.690</b>	<b>0.033</b>	-0.028 -0.070, 0.014	0.194	-0.017 -0.061, 0.027	0.455	-0.007 -0.052, 0.038	0.757	-0.003 -0.050, 0.044	0.893

Adjusted for maternal factors; age, pre-pregnancy BMI, gestational weeks of thyroid hormone measurement, parity, annual income, and smoking habit during pregnancy. PFOS: perfluorooctane sulfonate, PFOA: perfluorooctanoate.

**Table 4. Linear regression models of maternal PFAA levels and thyroid hormone levels among total infants (n=782).**

	TSH				T3				T4			
	Crude		Adjust		Crude		Adjust		Crude		Adjust	
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
PFHxS (C6)	0.057 -0.012, 0.126	0.106	0.049 -0.049, 0.146	0.324	-0.031 -0.096, 0.034	0.353	-0.020 -0.118, 0.078	0.691	-0.008 -0.032, 0.016	0.531	0.009 -0.024, 0.042	0.596
PFOS (C8)	<b>0.139</b> <b>0.040, 0.237</b>	<b>0.006</b>	<b>0.184</b> <b>0.050, 0.317</b>	<b>0.007</b>	0.020 -0.073, 0.113	0.667	<b>0.120</b> <b>-0.015, 0.255</b>	<b>0.082</b>	-0.021 -0.055, 0.012	0.221	-0.036 -0.081, 0.009	0.131
PFOA (C8)	0.040 -0.031, 0.112	0.270	-0.002 -0.105, 0.100	0.962	-0.038 -0.105, 0.030	0.274	0.013 -0.090, 0.117	0.799	-0.017 -0.041, 0.008	0.188	-0.009 -0.044, 0.025	0.597
PFNA (C9)	0.011 -0.077, 0.099	0.804	-0.014 -0.133, 0.106	0.825	-0.036 -0.119, 0.046	0.389	-0.016 -0.137, 0.104	0.790	<b>-0.026</b> <b>-0.056, 0.004</b>	<b>0.091</b>	-0.029 -0.069, 0.011	0.160
PFDA (C10)	-0.029 -0.105, 0.047	0.457	-0.008 -0.115, 0.099	0.882	-0.014 -0.086, 0.057	0.696	0.020 -0.088, 0.128	0.712	<b>-0.030</b> <b>-0.056, -0.004</b>	<b>0.026</b>	-0.023 -0.059, 0.013	0.202
PFUnDA (C11)	0.007 -0.051, 0.065	0.814	0.024 -0.057, 0.105	0.563	-0.004 -0.059, 0.051	0.888	-0.023 -0.105, 0.059	0.580	-0.001 -0.021, 0.019	0.922	-0.002 -0.029, 0.026	0.900
PFDoDA (C12)	-0.033 -0.106, 0.040	0.373	-0.053 -0.152, 0.047	0.298	0.025 -0.043, 0.094	0.469	-0.006 -0.106, 0.094	0.906	<b>0.024</b> <b>-0.001, 0.049</b>	<b>0.056</b>	-0.004 -0.038, 0.029	0.801
PFTTrDA (C13)	0.029 -0.043, 0.101	0.427	0.035 -0.056, 0.126	0.451	0.014 -0.054, 0.081	0.690	0.005 -0.087, 0.097	0.919	0.018 -0.007, 0.043	0.150	0.009 -0.021, 0.040	0.544

Adjusted for maternal factors (age, parity, annual household income, educational level, alcohol consumption during pregnancy, logTSH, logFT3, logFT4) and infant factors (sex, birthweight and gestational age at birth).

**Table 5. Linear regression models of maternal PFAA levels and thyroid hormone levels among boy infants (n=408).**

	TSH				T3				T4			
	Crude		Adjust		Crude		Adjust		Crude		Adjust	
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
PFHxS (C6)	0.008 -0.090, 0.107	0.870	0.032 -0.119, 0.184	0.674	-0.037 -0.125, 0.051	0.412	-0.017 -0.156, 0.123	0.816	-0.023 -0.053, 0.007	0.134	-0.009 -0.056, 0.038	0.695
PFOS (C8)	<b>0.234</b> <b>0.097, 0.370</b>	<b>0.001</b>	<b>0.376</b> <b>0.182, 0.570</b>	<b>&lt; 0.001</b>	0.055 -0.069, 0.179	0.385	<b>0.171</b> <b>-0.013, 0.354</b>	<b>0.069</b>	-0.032 -0.074, 0.010	0.131	-0.023 -0.085, 0.039	0.474
PFOA (C8)	0.043 -0.059, 0.145	0.406	0.014 -0.143, 0.172	0.857	-0.024 -0.115, 0.067	0.607	0.035 -0.110, 0.181	0.633	<b>-0.030</b> <b>-0.061, 0.001</b>	<b>0.057</b>	0.001 -0.048, 0.050	0.973
PFNA (C9)	0.001 -0.130, 0.131	0.993	0.031 -0.159, 0.221	0.747	-0.080 -0.196, 0.037	0.180	-0.080 -0.255, 0.095	0.368	-0.020 -0.060, 0.019	0.313	-0.007 -0.066, 0.052	0.815
PFDA (C10)	-0.010 -0.115, 0.095	0.854	0.050 -0.113, 0.212	0.549	<b>-0.090</b> <b>-0.183, 0.004</b>	<b>0.061</b>	-0.082 -0.232, 0.068	0.284	<b>-0.039</b> <b>-0.071, -0.007</b>	<b>0.017</b>	<b>-0.044</b> <b>-0.094, 0.006</b>	<b>0.083</b>
PFUnDA (C11)	0.002 -0.080, 0.084	0.961	0.068 -0.057, 0.193	0.288	-0.018 -0.092, 0.055	0.621	-0.084 -0.199, 0.032	0.154	0.001 -0.024, 0.026	0.923	-0.011 -0.050, 0.028	0.575
PFDoDA (C12)	-0.016 -0.123, 0.092	0.775	0.030 -0.126, 0.187	0.704	-0.019 -0.115, 0.077	0.704	-0.055 -0.200, 0.089	0.450	0.013 -0.020, 0.045	0.448	0.005 -0.043, 0.054	0.835
PFTrDA (C13)	0.050 -0.052, 0.152	0.336	0.114 -0.027, 0.254	0.112	0.006 -0.085, 0.098	0.896	-0.008 -0.139, 0.123	0.905	0.025 -0.006, 0.056	0.108	0.023 -0.021, 0.066	0.308

Adjusted for maternal factors (age, parity, annual household income, educational level, alcohol consumption during pregnancy, logTSH, logFT3, logFT4) and infant factors (birthweight and gestational age at birth).

**Table 6. Linear regression models of maternal PFAA levels and thyroid hormone levels among girl infants (n=374).**

	TSH				T3				T4			
	Crude		Adjust		Crude		Adjust		Crude		Adjust	
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
PFHxS (C6)	0.092 -0.004, 0.189	0.059	0.075 -0.055, 0.204	0.257	-0.024 -0.122, 0.074	0.626	0.006 -0.139, 0.151	0.936	0.012 -0.026, 0.050	0.538	0.032 -0.015, 0.079	0.187
PFOS (C8)	0.019 -0.121, 0.158	0.792	-0.039 -0.228, 0.150	0.682	-0.019 -0.161, 0.122	0.787	0.071 -0.140, 0.282	0.509	-0.007 -0.062, 0.048	0.804	-0.040 -0.109, 0.029	0.249
PFOA (C8)	0.023 -0.077, 0.122	0.658	-0.017 -0.153, 0.119	0.807	-0.053 -0.154, 0.048	0.305	0.006 -0.147, 0.158	0.942	0.000 -0.039, 0.040	0.984	-0.017 -0.067, 0.033	0.513
PFNA (C9)	0.017 -0.099, 0.133	0.776	-0.059 -0.213, 0.095	0.453	0.003 -0.114, 0.121	0.956	0.042 -0.131, 0.214	0.633	-0.030 -0.076, 0.015	0.190	-0.041 -0.097, 0.015	0.153
PFDA (C10)	-0.048 -0.157, 0.062	0.391	-0.071 -0.215, 0.073	0.330	0.079 -0.031, 0.190	0.160	0.131 -0.029, 0.292	0.108	-0.019 -0.062, 0.024	0.384	-0.008 -0.061, 0.045	0.772
PFUnDA (C11)	0.013 -0.068, 0.094	0.754	-0.020 -0.129, 0.088	0.713	0.012 -0.070, 0.095	0.767	0.028 -0.093, 0.149	0.650	-0.004 -0.036, 0.028	0.826	0.002 -0.038, 0.041	0.940
PFDoDA (C12)	-0.045 -0.143, 0.052	0.363	-0.111 -0.238, 0.016	0.086	0.067 -0.032, 0.166	0.182	0.039 -0.104, 0.183	0.587	0.035 -0.003, 0.073	0.074	-0.015 -0.062, 0.032	0.525
PFTTrDA (C13)	-0.002 -0.101, 0.098	0.973	-0.034 -0.154, 0.086	0.579	0.022 -0.078, 0.123	0.664	0.027 -0.107, 0.161	0.690	0.012 -0.028, 0.051	0.561	-0.007 -0.051, 0.037	0.765

Adjusted for maternal factors (age, parity, annual household income, educational level, alcohol consumption during pregnancy, logTSH, logFT3, logFT4) and infant factors (birthweight and gestational age at birth).

**Table 7. Linear regression models of maternal PFAA levels and thyroglobulin antibody (TgAb) levels among infants.**

	Total infants (n=782)				Boys (n=408)				Girls (n=374)			
	Crude		Adjust		Crude		Adjust		Crude		Adjust	
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value
<b>PFHxS (C6)</b>	0.045 -0.008, 0.098	0.097	0.057 -0.026, 0.139	0.176	0.043 -0.026, 0.112	0.223	0.115 0.004, 0.226	0.042	0.045 -0.037, 0.127	0.282	-0.002 -0.128, 0.124	0.971
<b>PFOS (C8)</b>	0.016 -0.060, 0.093	0.674	-0.020 -0.135, 0.095	0.736	-0.011 -0.110, 0.087	0.823	-0.018 -0.168, 0.132	0.810	0.046 -0.073, 0.165	0.447	-0.034 -0.217, 0.150	0.720
<b>PFOA (C8)</b>	0.053 -0.002, 0.108	0.060	0.033 0.000, 0.066	0.048	0.008 -0.064, 0.081	0.819	0.015 -0.027, 0.056	0.484	0.099 0.014, 0.183	0.022	0.052 -0.001, 0.104	0.053
<b>PFNA (C9)</b>	0.048 -0.019, 0.115	0.162	0.075 -0.026, 0.177	0.146	0.012 -0.080, 0.104	0.802	0.006 -0.134, 0.147	0.931	0.079 -0.019, 0.178	0.114	0.127 -0.022, 0.276	0.094
<b>PFDA (C10)</b>	-0.008 -0.066, 0.051	0.801	-0.037 -0.128, 0.054	0.421	-0.034 -0.108, 0.040	0.365	-0.126 -0.245, -0.007	0.038	0.026 -0.068, 0.120	0.587	0.030 -0.0111, 0.171	0.674
<b>PFUnDA (C11)</b>	0.002 -0.042, 0.047	0.929	-0.015 -0.085, 0.054	0.665	-0.027 -0.084, 0.030	0.356	-0.079 -0.171, 0.013	0.091	0.035 -0.035, 0.104	0.326	0.035 -0.071, 0.141	0.511
<b>PFDoDA (C12)</b>	0.017 -0.038, 0.073	0.540	0.010 -0.075, 0.094	0.825	-0.015 -0.091, 0.060	0.687	0.035 -0.080, 0.150	0.546	0.049 -0.034, 0.133	0.245	-0.015 -0.140, 0.111	0.815
<b>PFTTrDA (C13)</b>	-0.058 -0.113, -0.002	0.041	-0.098 -0.174, -0.021	0.013	-0.080 -0.152, -0.009	0.028	-0.112 -0.214, -0.010	0.032	-0.035 -0.120, -0.050	0.423	-0.089 -0.205, 0.027	0.132

Adjusted for maternal factors (age, parity) and infant factors (birthweight and gestational age at birth). PFOS: perfluorooctane sulfonate, PFOA: perfluorooctanoate.

研究成果の刊行に関する一覧表

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Araki, T. Mitsui, H. Goudarzi, T. Nakajima, C. Miyashita, S. Itoh, S. Sasaki, K. Cho, K. Moriya, N. Shinohara, K. Nonomura, R. Kishi	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	-	-	In press
2	M. Minatoya, S. Itoh, A. Araki, N. Tamura, K. Yamazaki, S. Nishihara, C. Miyashita, R. Kishi	Associated factors of behavioral problems in children at preschool age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health	Child; Care, Health and Development	-	-	Accepted
3	Kobayashi, S., K. Azumi, H. Goudarzi, A. Araki, C. Miyashita, S. Kobayashi, S. Itoh, S. Sasaki, M. Ishizuka, H. Nakazawa, T. Ikeno, R. Kishi	Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: the Hokkaido study	Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology	-	1-9	2016
4	Kato, S., S. Itoh, M. Yuasa, T. Baba, C. Miyashita, S. Sasaki, S. Nakajima, A. Uno, H. Nakazawa, Y. Iwasaki, E. Okada, R. Kishi	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



5	Mitsui, T., A. Araki, H. Goudarzi, C. Miyashita, S. Ito, S. Sasaki, T. Kitta, K. Moriya, K. Cho, K. Morioka, R. Kishi, N. Shinohara, M. Takeda, K. Nonomura	Effects of adrenal androgens during the prenatal period on the second to fourth digit ratio in school-aged children	Steroids	113	46-51	2016
6	Goudarzi, H., A. Araki, S. Itoh, S. Sasaki, C. Miyashita, T. Mitsui, H. Nakazawa, K. Nonomura, and R. Kishi	The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study	Environ Health Perspect	doi:10.1289/EHP142		2016
7	Goudarzi, H., C. Miyashita, E. Okada, I. Kashino, S. Kobayashi, C. J. Chen, S. Ito, A. Araki, H. Matsuura, Y. M. Ito, and R. Kishi	Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children	Environment International	94	124-132	2016
8	Itoh, S., A. Araki, T. Mitsui, C. Miyashita, H. Goudarzi, S. Sasaki, K. Cho, H. Nakazawa, Y. Iwasaki, N. Shinohara, K. Nonomura, and R. Kishi	Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health	Environment International	94	51-59	2016
9	Mitsui, T., A. Araki, C. Miyashita, S. Ito, T. Ikeno, S. Sasaki, T. Kitta, K. Moriya, K. Cho, K. Morioka, R. Kishi, N. Shinohara, M. Takeda, and K. Nonomura	The Relationship between the Second-to-Fourth Digit Ratio and Behavioral Sexual Dimorphism in School-Aged Children	PLoS One	11(1)	e0146849	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