

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 26 年度～28 年度 総合研究報告書

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

・ 総合研究報告書	
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	・ ・ ・ ・ ・ 29

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 についても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。あわせて、代謝関連の一塩基多型 (SNPs) 解析を行い、ハイリスク群と環境遺伝交互作用を検討した。

小規模コホート (札幌コホート) では、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 濃度と代謝関連 SNPs データおよび母児甲状腺ホルモン値データが揃う母児 222 組を対象に、妊娠期母体血中 OH-PCB 濃度が児の甲状腺ホルモン値へおよぼす影響の検討と、母体血中の異物代謝関連 SNPs による層別化解析を行った。OH-PCB の母体血中濃度が出生時の児 TSH、FT4 値へ与える影響を重回帰分析にて検討したところ、妊娠期母体血中 Σ OH-PCB、4-OH-CB187 濃度が高いと、児の FT4 値が有意に高かった ($\beta = 0.036$, $p = 0.044$; $\beta = 0.031$, $p = 0.024$)。さらに PCB から OH-PCB への代謝に関連するとされる SNPs ごとに層別化し検討したところ、GSTP の AA 型では OH-PCB が高いと児の TSH が有意に高く、AhR の AG/GG 型、AhRR の CG 型、CYP1A2 の CC 型、GSTP の AA 型では OH-PCB が高いと児の FT4 が有意に高かったが、それ以外の型では有意な関連がみられなかった。これらの結果から、OH-PCB の胎児期曝露は児の TSH、FT4 へ影響をおよぼし、その影響は母の代謝関連 SNPs 型によって異なる可能性が示唆された。さらに同一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に加え、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、 Σ OH-PCB 濃度が高いと 6 か月時の Psychomotor Development index (PDI) が低くなる傾向 ($\beta = -6.785$, $p = 0.071$) 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、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 TSH、FT3、FT4、抗甲状腺抗体 TgAb、TPOAb の測定を行った。母体血の測定では、値が得られた 913 名について、中央値は TSH が $0.83\mu\text{U/mL}$ 、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 $7.96\mu\text{U/mL}$ 、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。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 PFT_rDA (C=13) 濃度が高いと母の TSH が有意に高かった ($\beta = 0.360$, $p=0.033$)。児については男女別で解析したところ、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 ($\beta = 0.376$, $p < 0.001$)。また、PFOS が高いと臍帯血中 FT3 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 ($\beta = 0.171$, $p=0.069$; $\beta = -0.044$, $p=0.083$)。女児では母体血中 PFD_oDA (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 ($\beta = -0.111$, $p=0.086$)、有意な関連ではなかった。母体血中 PFAAs 濃度と児の臍帯血中 TgAb との関連検討では、男児において母体血中 PFH_xS (C=6) 濃度が高いと臍帯血中 TgAb 濃度が有意に高く、PFDA、PFT_rDA 濃度が高いと TgAb が有意に低かった ($\beta = 0.115$, $p=0.042$; $\beta = -0.126$, $p=0.038$; $\beta = -0.112$, $p=0.032$)。一方、女児では有意な関連はみとめられなかった。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 PFAA 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 PFAAs 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 濃度や抗甲状腺抗体の濃度を攪乱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び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PFAAs11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った報告があり (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 222 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 . 母体血中 OH-PCB 濃度が児の甲状腺ホルモン値へ与える影響および母の代謝関連 SNPs の違いによる児の甲状腺ホルモン値への影響について :

妊婦とその配偶者の既往歴、教育歴、世帯収入、喫煙状況などの対象者の属性は妊娠中期から後期に実施した自記式調査票、児の性別、出生時体重、出産経歴などの出生時所見は医療診療録から得た。小規模コホート参加者の母体血中 OH-PCB 濃度は福岡県保健環境研究所にて、LC/MS/MS を用いて母体血中 OH-PCB 濃度、OH-CB107、OH-CB146+153、OH-CB172、OH-CB187 の各異性体について分析した。母児甲状腺ホルモン値 (TSH、FT4) は、札幌市が実施しているマススクリーニングの結果を用いた。SNPs 解析についてはフリーダムの EP1 システムを用いて解析した、AhR、AhRR、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、GSTM、GSTT、GSTP、NOQ1 のデータを用いた。

母体血中 \sum OH-PCB 濃度と母児甲状腺ホルモン値の関連については重回帰分析を行った。4-OH-CB107、4-OH-CB172 濃度は全対象者の 50% 未満の検出率であったため、重回帰分析は行わなかった。なお、 \sum OH-PCB 濃度、児 thyroid stimulating hormone (TSH)、FT4 値は自然対数へ変換して解析に用いた。交絡要因として、母

親の出産時年齢、非妊娠時 BMI、出産回数、魚摂取量、世帯年収、OH-PCB 測定用採血時期に加え、在胎週数、出生時体重、生下時採血日数を用いて各 SNPs の多型ごとに層別化し、重回帰分析を行った。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。

2. 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。

3. 大規模コホート内の母児血中甲状腺ホルモン値 (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。

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、母体血中 PFAAs 11 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. 母体血中 OH-PCB 濃度が児の甲状腺ホルモン値へ与える影響および母の代謝関連 SNPs の違いによる児の甲状腺ホルモン値への影響について：

OH-PCB の母体血中濃度が出生時の児 TSH、FT4 値へ与える影響を重回帰分析にて検討したところ、妊娠期母体血中 OH-PCB、4-OH-CB187 濃度が高いと、児の FT4 値が有意に高かった ($\beta = 0.036$; 95% confidence interval [CI]: 0.001, 0.071; $p = 0.041$ 、 $\beta = 0.031$; 95% CI: 0.004, 0.058; $p = 0.024$)。男女別に同様の解析をしたところ、有意な関連はみとめられなかった (Table 1)。

PCB から OH-PCB への代謝と体外への排泄に関連するとされる母の代

謝関連 SNPs ごとに層別化して検討したところ、AhR の AG/GG 型の母親をもつ児において、母体血中 Σ OH-PCB 濃度が高いと児の FT4 が有意に高かったが、AA 型の母親をもつ児では関連はみられなかった (Table 2)。AhRR の CG 型、CYP1A2 の CC 型、GSTP の AA 型の母体血中 Σ OH-PCB が高いと児の FT4 が有意に高く、GSTP の AA 型の母体血中 Σ OH-PCB が高いと児の TSH が有意に高かったが、それ以外の型では関連はみられなかった。その他 CYP1B1、NQO1 などの各 SNPs でも同様の検討を行ったが、SNPs 間での差はみられなかった。

2. 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 3)、 Σ 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 4)。

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。

3. 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 $0.83\mu\text{U/mL}$ 、FT3 が 3.04 ng/mL 、FT4 が 1.35 ng/mL であった (Table 5)。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 $7.96\mu\text{U/mL}$ 、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、母体血中 PFTrDA (C=13) 濃度が高いと母の TSH が有意に高かった ($\beta = 0.360$; 95% CI: $0.030, 0.690$; $p = 0.033$) (Table 6)。児甲状腺ホルモン値の解析は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 7)。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 PFDA (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 8)。

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、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)、PFTrDA (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: $-0.214, -0.010$; $p=0.032$) (Table 9)。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 曝露による母児甲状腺ホルモン値への影響について検討をした。OH-PCB、4-OH-CB187 濃度が高いと、児の FT4 値が有意に高かったが、さらに異物代謝関連 SNPs 型で層別化して検討を行ったところ、一部の SNPs 型を有する母児では母の OH-PCB 曝露濃度が高いと、児の TSH、FT4 値が有意に高く、SNPs 型によって児の TSH、FT4 値への影響が異なることを見出した。

母の OH-PCB 曝露と出生時の児甲状腺ホルモンについての研究はこれまで 3 報ある。日本で行われた 2 報について、Otake ら (Otake et al. 2007) は OH-CB187 と FT4 値に正の関連をみとめ、Hisada ら (Hisada et al. 2013) は数種類の OH-PCB 異性体が高いと児の TSH が高いことを報告した一方、Dallaire ら (Dallaire et al. 2008) によるカナダでの報告では有意な関連はみられなかった。これらの報告はいずれもサンプルサイズが 100 未満であり、より大きな集団での検討が必要であった。本研究では 222 組の母児において検討を行い、OH-PCB、4-OH-CB187 濃度が高いと、児の FT4 値が有意に高いという結果であった。体内では血中 T4 値が高いと TSH の分泌が抑制され、T4 値が低いと TSH 分泌が促進されるネガティブフィード

バックシステムによって、甲状腺ホルモン値が一定に保たれる。本研究では児の TSH、FT4 とともに高くなっているため、OH-PCB はこのネガティブフィードバックシステムに関わる視床下部-下垂体-甲状腺軸 (HPT 軸) の制御機構を攪乱している可能性が考えられる。また、血中の T4 は各細胞へ取り込まれた後、脱ヨード酵素 (deiodinase) により T3 へと転換されるが、OH-PCB はこの酵素の働きを阻害するとされる (Schuur et al. 1998)。そのため、本研究では T4 から T3 への変換が少なくなり、T4 値が見かけ上高くなった可能性も示唆された。

さらに本研究の母体血中 Σ OH-PCB 濃度 35.1pg/g-wet は、異性体を測定して Σ OH-PCB を算出している先行研究の妊婦と比較して低い濃度であった (Hisada et al. 2013、Kawashiro et al. 2008; Park JS et al. 2007)。「北海道スタディ」の妊婦 256 名 (甲状腺データがない妊婦も含む) の体内 OH-PCB 濃度を異性体ごとに測定したところ、血中 Σ OH-PCB/ Σ PCB 濃度比は先行研究の妊婦血中比 (ドイツ 0.19 : Soechitram et al. 2004、日本 (千葉) 0.18 : Kawashiro et al. 2008) と比較して低い値 (0.08) を示した。これは申請者らのコホート内妊婦では他のコホート対象者と比較して、もともと環境中からの曝露量が低いことに加え、体内の PCB から OH-PCB への代謝能力が低い、または OH-PCB 体外排泄能力が高いため、体内 OH-PCB 濃度が低くなっている可能性も否定できない。その理由として

妊娠期は体内の異物動態が変化する時期であるため PCB の代謝環境の変化や個々の代謝能力の違いによることが考えられるが、これまでヒトにおける PCB、OH-PCB の代謝経路は明らかになっておらず、個々の生体内代謝環境による血中濃度差についての疫学研究はない。

本研究では個々の代謝関連 SNPs に注目し、AhR、CYP1A1、GSTM、GSTT、AhRR、CYP1A2、CYP1B1、GSTP1 を解析して検討を行なった。その結果、主に異物代謝第 1 相、第 2 相の母の SNPs の違いが、母の OH-PCB 曝露が児の甲状腺ホルモン値へ与える影響の違いに繋がる可能性が示唆された。これは、低濃度の曝露でも影響を受けやすいハイリスク群が存在することを示している。今後はさらに複数の SNPs 組み合わせによる層別化を行い、遺伝的なハイリスク群についてさらに検討する必要がある。

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」大規模コホート内の母児 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ホートで測定していた 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た。

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 曝露が出生時の児甲状腺ホルモン値へ与える影響を検討したところ、妊娠期母体血中 Σ OH-PCB、4-OH-CB187 濃度が高いと、児の FT4 値が有意に高かった。次いで母親の代謝関連 SNPs で層別化し解析を行ったところ、遺伝子多型の違いによって OH-PCB 曝露が甲状腺ホルモン値へ及ぼす影響が異なること、SNPs 型による OH-PCB 曝露のハイリスク群が存在する可能性が示唆された。OH-PCB 曝露は児 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ことから、OH-PCB 曝露による直接作用に加え、甲状腺ホルモン値以外の要因が PDI スコアに影響している可能性が示唆された。

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、PFT_rDA 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、PFT_rDA 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. C. Miyashita, S. Sasaki, T. Ikeno, A. Araki, S. Ito, J. Kajiwara, T. Todaka, N. Hachiya, A. Yasutake, K. Murata, T. Nakajima and R. Kishi; Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size. The Science of the total environment. 533:256-265, 2015.
11. R. Kishi, T. Nakajima, H. Goudarzi, S. Kobayashi, S. Sasaki, E. Okada, C. Miyashita, S. Itoh, A. Araki, T. Ikeno, Y. Iwasaki and H. Nakazawa, 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, 123, 1038-45.2015
12. Takahiko Mitsui, Atsuko Araki, Ayako Imai, Sakiko Sato, Chihiro Miyashita, Sachiko Ito, Seiko Sasaki, Takeya Kitta, Kimihiko Moriya, Kazutoshi Cho, Keita Morioka, Reiko Kishi, Katsuya Nonomura; Effects of prenatal Leydig cell function on the ratio of the second to fourth digit lengths in school-aged children, PLOS One. 2015;6;10(3)
13. 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. 2014 Oct 8;9(10)
14. 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.
15. 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 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, vol. 80, pp.137-144. 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

(H26-化学-若手-006) 平成 26-28 年度厚生労働科学研究費補助金
(化学物質リスク研究事業)
研究報告書

- 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. M. Minatoya, S. Sasaki, S. Nakajima, J. Yamamoto, A. Araki, S. Itoh, C. Miyashita, T. Matsuura, K. Nonomura, T. Mitsui, K. Cho and R. Kishi; Prenatal bisphenol A exposure and birth outcomes: The Hokkaido Study. 2014 Conference of International Society for Environmental Epidemiology Asia Chapter, 2014.11.29-12.02, Shanghai, China.
 8. R. Kishi, A. Araki, S. Itoh, C.

- Miyashita, H. Goudarzi, S.
Kobayashi, S. Sasaki, I. Kashino, H. Nakazawa, T. Nakajima, T. Mitsui and K. Nonomura; Perinatal PFAAs Exposure Cause Various Health Outcomes on Offspring Including Effects on Reproductive and Thyroid Hormones: The Hokkaido Study. PPTOX IV. Boston.
9. 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. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference – From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. 2014.08.24-28, Seattle, USA.
10. 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. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference – From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. 2014.08.24-28, Seattle, USA.
11. 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. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference – From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. 2014.08.24-28, Seattle, USA.
12. 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.
13. 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.
14. 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, 苜木洋一, 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.
15. 荒木敦子, 伊藤善也, 西條泰明, 池野多美子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 土川陽子, 田村菜穂美, 湊屋街子, 吉岡英治, 川西康之, 村林宏, 岸玲子; 環境省「エコチル調査」北海道ユニットセンターにおけるこれまでの活動報告 Japan Environment and Children's Study (JECS) : progress report of the Hokkaido Unit Center. 環境ホルモン学会 第 17 回研究会 . 2015.12.9-10, 東京.
16. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 伊藤佐智子, H. Goudarzi, 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. 2015.11.22, 旭川.
17. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 伊藤佐智子, H. Goudarzi, 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). 2015.10.17, 旭川.
18. 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, 苜木洋一, 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. 2015.3.26.-28, 和歌山.
19. 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, 苜木洋一, 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. 2015.3.26-28, 和歌山.
20. 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. 2015.3.26-28, 和歌山.
21. 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 dioxins and PCBs in umbilical cord blood and blood. 環境ホルモン学

会第 17 回研究会. 2014.12.9-10, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

22. 湊屋街子, 西條泰明, 伊藤善也, 荒木敦子, 池野多美子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 小林澄貴, 土川陽子, 田村菜穂美, 吉岡英治, 川西康之, 村林宏, 岸玲子, エコチル調査北海道ユニットセンター事務局; 北海道 3 地区における妊婦の食習慣・運動習慣の実態について: 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」北海道ユニットセンター登録者のデータから. 第 66 回北海道公衆衛生学会. 2014.12.2, 札幌.
23. 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, H. Goudarzi, 小林祥子, 田村菜穂美, 水谷太, 菅木洋一, 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. 2014.12.02, 札幌.
24. 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. 2014.5.25-27, 岡山.

Table 1. Linear regression models of maternal OH-PCB concentrations and infant' thyroid hormone levels (n=222).

	Thyroid hormones															
	TSH						FT4									
	Crude			Adjusted			Crude			Adjusted						
	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value				
Total infants ^a																
∑OH-PCB	0.065	-0.072	0.201	0.351	0.078	-0.068	0.225	0.294	0.022	-0.010	0.055	0.182	0.036	0.001	0.071	0.041
4-OH-CB146+3-OH-CB153	0.040	-0.052	0.132	0.392	0.043	-0.054	0.140	0.379	0.006	-0.016	0.028	0.600	0.008	-0.015	0.032	0.484
4-OH-CB187	0.069	-0.037	0.175	0.200	0.077	-0.037	0.191	0.187	0.022	-0.003	0.048	0.083	0.031	0.004	0.058	0.024
Boys ^b																
∑OH-PCB	-0.014	-0.221	0.193	0.896	-0.005	-0.263	0.254	0.972	0.033	-0.014	0.079	0.168	0.051	-0.007	0.109	0.081
4-OH-CB146+3-OH-CB153	-0.002	-0.149	0.144	0.975	-0.017	-0.192	0.159	0.851	0.022	-0.011	0.055	0.190	0.023	-0.017	0.062	0.253
4-OH-CB187	0.059	-0.110	0.228	0.491	0.072	-0.128	0.273	0.476	0.019	-0.019	0.057	0.329	0.027	-0.018	0.073	0.236
Girls ^b																
∑OH-PCB	0.150	-0.028	0.329	0.098	0.178	-0.009	0.366	0.062	0.013	-0.034	0.060	0.577	0.028	-0.019	0.074	0.241
4-OH-CB146+3-OH-CB153	0.083	-0.034	0.200	0.164	0.109	-0.013	0.232	0.080	-0.007	-0.037	0.024	0.670	-0.003	-0.034	0.028	0.861
4-OH-CB187	0.088	-0.047	0.222	0.198	0.094	-0.050	0.238	0.198	0.027	-0.008	0.061	0.133	0.031	-0.005	0.066	0.088

a; Adjusted for maternal factors (maternal age, pre-pregnancy BMI, annual household income, fish consumption, smoking during pregnancy, AMC and/or ATG positive and blood sampling period for OH-PCBs) and infant factors (sex, birth weight, caesarean section, gestational weeks of birth and gestational weeks of blood sampling for thyroid hormone tests)

b; Adjusted for maternal factors (maternal age, pre-pregnancy BMI, annual household income, fish consumption, smoking during pregnancy, AMC and/or ATG positive and blood sampling period for OH-PCBs) and infant factors (birth weight, caesarean section, gestational weeks of birth and gestational weeks of blood sampling for thyroid hormone tests)

Table 2. Linear regression models of maternal OH-PCB concentrations and infant' thyroid hormone levels according to SNP types (n=222)

Gene	SNPs	n	TSH				FT4			
			Adjusted				Adjusted			
			B	(95% CI)		p-value	B	(95% CI)		p-value
AhR	AG/GG	178	0.098	-0.059	0.255	0.220	0.051	0.014	0.089	0.007
	AA	42	-0.125	-0.615	0.365	0.605	-0.039	-0.160	0.082	0.517
AhRR	CC	79	0.174	-0.083	0.431	0.181	0.003	-0.054	0.060	0.914
	CG	110	0.026	-0.211	0.263	0.828	0.067	0.009	0.125	0.025
	GG	31	-0.114	-0.449	0.222	0.483	0.011	-0.094	0.116	0.826
CYP1A2	CC	26	0.447	-0.262	1.156	0.187	0.144	0.036	0.192	0.009
	AC	102	0.040	0.205	0.286	0.745	0.023	-0.038	0.084	0.460
	AA	92	0.066	-0.143	0.276	0.532	0.034	-0.019	0.087	0.202
GSTP	AA	164	0.169	0.008	0.329	0.040	0.045	0.003	0.087	0.036
	AG	53	-0.348	-0.716	0.021	0.064	0.026	-0.058	0.109	0.536
NQO1	AA	83	0.049	-0.213	0.311	0.709	0.052	-0.012	0.116	0.106
	AG	105	0.192	-0.045	0.430	0.111	0.044	-0.013	0.100	0.125
	GG	32	0.020	-0.360	0.401	0.911	-0.011	-0.105	0.084	0.812

Adjusted for maternal factors (maternal age, pre-pregnancy BMI, annual household income, fish consumption, smoking during pregnancy, AMC and/or ATG positive and blood sampling period for OH-PCBs) and infant factors (sex, birth weight, caesarean

section, gestational weeks of birth and gestational weeks of blood sampling for thyroid hormone tests).

Table 3. 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	
Total infants																
Σ 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
4-OH-CB146+3-OH-CB153	-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
4-OH-CB187	-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
Boys																
Σ 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
4-OH-CB146+3-OH-CB153	-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
4-OH-CB187	-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
Girls																
Σ 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
4-OH-CB146+3-OH-CB153	-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
4-OH-CB187	-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 4. 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	
Total infants																
Maternal TSH^a	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
Maternal FT4^a	-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
Infant TSH^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
Infant FT4^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
Boys																
Maternal TSH^a	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
Maternal FT4^a	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
Infant TSH^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
Infant FT4^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
Girls																
Maternal TSH^a	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
Maternal FT4^a	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
Infant TSH^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
Infant FT4^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.

Table 5. Distribution of thyroid hormone levels in mothers and infants.

	TSH (μ U/mL)		FT3 (ng/mL)		FT4 (ng/mL)	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Mothers	0.83	0.33-1.45	3.04	2.78-3.37	1.35	1.22-1.50
Total infants	7.98	5.73-12.24	1.29	1.16-1.45	1.30	1.21-1.43
Boys	8.65	5.98-13.44	1.29	1.16-1.44	1.30	1.20-1.43
Girls	7.44	5.55-11.13	1.30	1.15-1.47	1.30	1.21-1.43

IQR: interquartile range, LOD: limit of detection,

Table 6. 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)	0.319 0.016, 0.622	0.039	0.360 0.030, 0.690	0.033	-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.

Table 7. 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)	0.234 0.097, 0.370	0.001	0.376 0.182, 0.570	< 0.001	0.055 -0.069, 0.179	0.385	0.171 -0.013, 0.354	0.069	-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	-0.030 -0.061, 0.001	0.057	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	-0.090 -0.183, 0.004	0.061	-0.082 -0.232, 0.068	0.284	-0.039 -0.071, -0.007	0.017	-0.044 -0.094, 0.006	0.083
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 8. 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 9. 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
PFHxS (C6)	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
PFOS (C8)	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
PFOA (C8)	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
PFNA (C9)	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
PFDA (C10)	-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
PFUnDA (C11)	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
PFDoDA (C12)	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
PFTTrDA (C13)	-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	C. Miyashita, S. Sasaki, T. Ikeno, A. Araki, S. Ito, J. Kajiwara, T. Todaka, N. Hachiya, A. Yasutake, K. Murata, T. Nakajima and R. Kishi	Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size	The Science of the total environment	533	256-265	2015
11	R. Kishi, T. Nakajima, H. Goudarzi, S. Kobayashi, S. Sasaki, E. Okada, C. Miyashita, S. Itoh, A. Araki, T. Ikeno, Y. Iwasaki and H. Nakazawa	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	1038-45	2015
12	Mitusi, T., Araki, A., Imai, A., Sato, S., Miyashita, C., Ito, S., Sasaki, S., Kitta, T., Moriya, K., Cho, K., Morioka, K., Kishi, R.	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
13	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
14	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
15	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