

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17K11171
研究課題名（和文）胎児期の内分泌かく乱物質への曝露が性分化・性腺機能に及ぼす影響に関する研究

研究課題名（英文）Effects of prenatal exposure to endocrine disruption chemicals on gonadal function and sexual dimorphism

研究代表者
守屋 仁彦（Moriya, Kimihiko）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：20374233
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：一部の内分泌かく乱化学物質（EDCs）はエストロゲン様作用を有することが知られている。本研究では、それらEDCsの胎生期曝露における性分化への影響とエストロゲン受容体の遺伝子多型（ESR1-SNP）による修飾について検討した。胎児期性ホルモン曝露に影響を受ける第2指と第4指の比（2D:4D）を性分化の指標としてESR1-SNPの影響を検討し、EDCsの胎児期曝露とESR1遺伝子SNPが2D:4Dに与える影響を検討した。ESR1遺伝子SNPであるrs9340799は2D:4Dに影響を及ぼしていた。フタル酸エステル類曝露がrs2077647でGアレル持つ男児の2D:4Dに影響を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の検討から、エストロゲン様作用を有するとされるEDCsへの胎児期曝露が性分化へ与える影響は単に曝露量のみではなくESR1遺伝子SNPの影響を受けていることが示唆された。本研究の結果はEDCsの胎児期曝露の影響が出やすいSNPを有する群が存在する可能性を示している。現在、環境化学物質曝露と停留精巣や尿道下裂などの小児泌尿器科疾患との関連が注目されている。本研究は、胎児期EDCs曝露による性分化への影響を受ける可能性の高い母児の抽出に役立つのみならず、彼らに対する曝露低減や生活習慣指導など、今後の予防対策・環境政策に寄与する可能性があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that some endocrine disrupting chemicals has estrogenic effect. In the present study, effect of prenatal exposure of the endocrine disrupting chemicals on sexual differentiation and its modification by single nucleotide polymorphism of estrogen receptor gene (ESR1-SNP) were examined. Digit ratio of 2nd and 4th finger (2D:4D) was utilized as a maker of sex differentiation in the present study because it has been reported to be affected by prenatal exposure of sex hormones. First, impact of ESR1-SNP on 2D:4D was evaluated. Then, effect of phthalate esters and Bisphenol A, which were demonstrated to have estrogenic effect in previous studies, and ESR1-SNP on 2D:4D was estimated. As results, rs9340799, one of the ESR1-SNP, affected 2D:4D. Phthalate esters affected 2D:4D in boys with G allele of rs2077647, one of the ESR1-SNP.

研究分野：小児泌尿器科

キーワード：性分化 内分泌かく乱物質 胎児期曝露 遺伝子多型 ESR1遺伝子

1. 研究開始当初の背景

近年、男児の外陰異常である停留精巣や尿道下裂の増加や思春期発来 of 早期化など性腺機能の異常の増加が報告され、その原因のひとつとして内分泌かく乱化学物質 (EDCs: endocrine disrupting chemicals) の胎児期曝露の影響が懸念されている。EDCsの一部にはエストロゲン受容体 (ER: estrogen receptor) アゴニスト作用を有する化学物質が存在するけれどもヒトの性腺機能への影響は未だ不明な点が多い。EDCsによる影響は一塩基多型 (single nucleotide polymorphism、以下 SNP) などの遺伝的な個体差も関連すると考えられている。胎児期性ホルモン曝露の指標として用いられるのがヒト第2指と第4指の比 (以下、2D:4D) であり、通常女性よりも男性で低値となる。1998年に Manningらは2-25歳の800人分の2D:4Dの評価を行い、2D:4Dが胎児期アンドロゲンと負の相関を・胎児期エストロゲン濃度と正の相関を示すことを報告した。動物実験ではアンドロゲン受容体 (AR: androgen receptor) を介した作用が2D:4Dを低下させ、ERを介した作用が2D:4Dを上昇させることが報告されている。以前は2D:4Dは胎児期アンドロゲン曝露指標として主に使用されたためAR遺伝子多型との関連は評価されてきたため、ER遺伝子SNPとの関連を評価した報告や胎児期EDCs曝露・ER遺伝子SNPと2D:4Dとの関連を評価した報告はほとんどない。体内で主要な活性を持つERをコードする*ESR1*遺伝子SNPにはrs2234693 (T>C)、rs9340799 (A>G)およびrs2077647 (A>G)があり、尿道下裂や前立腺癌・乳癌など性ホルモン疾患との関連が指摘されている。

2. 研究の目的

本研究は、SNPが性分化に与える影響を検討するとともに性ホルモン代謝に関係するSNPとEDCs、および性分化の関連を明らかにすることを目的とした。研究()においては*ESR1*遺伝子SNPによる2D:4Dへの影響を検討し、次に研究()においてERアゴニスト作用を持つEDCsであるフタル酸エステル類およびビスフェノールA (BPA: bisphenol A) の胎児期曝露が2D:4Dに与える影響、および胎児期曝露と*ESR1*遺伝子SNPが2D:4Dに与える影響を評価した。

3. 研究の方法

研究()

(1) 研究対象者

本研究は2002-2012年に北海道内37産科医療機関を受診した20926人の妊婦が登録された前向き出生コホート「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を用いた。2003年5月-2006年11月までに出生した児8663人を対象とした。7歳時に連絡可能な5044人に両手コピーの発送依頼を行い1983人から返却を得た(返却率39.3%)。最終的に臍帯血が保管され、かつ両手コピーのある1800人を研究対象とした。

(2) 質問票によるベースライン調査

妊娠初期の研究参加登録時に妊婦はベースライン調査票に回答した。この自記式調査票から母の妊娠前BMI・出産回数・世帯年収・最終学歴・妊娠初期喫煙および飲酒などの基本情報を収集した。出産時年齢・出生週数・出生体重・児の性別、先天性疾患の有無などの情報は出産時診療記録から得た。妊娠16週まで喫煙または飲酒を継続していた場合を妊娠初期喫煙または妊娠初期飲酒ありと定義した。

(3) 2D:4D測定

両方の手のひらの腹側のコピーを用いて左右の2D:4Dを測定後、両者の平均値を平均2D:4Dとして算出した。結果はすべて%で表示した。

(4) 児の*ESR1*遺伝子解析

分娩時に採取・保管されていた臍帯血400μgを分取してからMaxwell 16 Blood DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA)を用いてDNA抽出を行った。rs2234693、rs9340799およびrs2077647遺伝子多型についてはTaqMan法で解析した。

各SNPにおいて遺伝子解析に成功した47サンプルをランダムに抽出して追加2回の妥当性検査を施行し、100%の一致を確認した。

(5) 統計解析

一塩基多型は2つの対立遺伝子の対からなる3つの遺伝型、集団の中で高頻度のホモ接合体・ヘテロ接合体・低頻度のホモ接合体として同定される。3つの遺伝型をそれぞれ1カテゴリーとして比較する遺伝型モデル (genotype model)、高頻度ホモ接合体とヘテロ接合体を1カテゴリーとみなして低頻度のホモ接合体と比較する優性遺伝モデル (dominant model)、低頻度ホモ接合体とヘテロ接合体を1カテゴリーとみなして高頻度のホモ接合体と比較する劣性遺伝モデル (recessive model) の3つのタイプに分けられる。本研究において用いた*ESR1*遺伝型では、優性遺伝モデルはTT vs. TC/CC (rs2234693)、AA vs. AG/GG (rs9340799)、AA vs. AG/GG (rs2077647)、劣性遺伝モデルはTT/TC vs. CC (rs2234693)、AA/AG vs. GG (rs9340799)、AA/AG vs. GG (rs2077647) と定義される。遺伝子頻度の最も低いrs9340799のGG型の児が52人 (男児30人・女児22人) であったため、本研究

では上記3つのすべてのモデルを用いて検討した。

児と母親の属性を平均値または%として表示して、男女間の比較を t 検定または 2 検定によって検討した。一元配置分散分析を用いて男女の遺伝型モデルの頻度を比較した。ESR1 遺伝子 SNP と 2D : 4D との関連を児の性別、出生体重、母の妊娠初期喫煙および飲酒で調整した重回帰分析で検討した。統計学的有意水準は p 値 < 0.05 とし、多重比較の場合はボンフェローニ補正を用いて統計学的有意を判断した。

研究 ()

(1) 研究対象者

研究 1 の対象者 1800 人のうち、母親の妊娠初期母体血中のフタル酸エステル類代謝産物および BPA 濃度が測定されていた 623 人の児を対象とした。

(2) フタル酸エステル類代謝産物および BPA 濃度測定

妊娠初期の母体血清を採取して -80 ° C で保存した。血清サンプルを用いて BPA および 7 種のフタル酸代謝物、mono-n-butyl phthalate (MnBP)、mono-isobutyl phthalate (MiBP)、mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)、mono-benzyl phthalate (MBzP)、mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP)、mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP) および mono-(4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalate (cxMiNP) を測定した。BPA 測定には isotope-diluted liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) を用い、フタル酸代謝物測定には ultra-performance LC-MS/MS を用いた。MnBP、MiBP、MBzP、MEHP、MEHHP、MECPP、cx-MiNP および BPA の検出下限値 (method detection limits ; MDLs) は、それぞれ 0.57、0.44、0.19、0.31、0.23、0.11、0.12、0.011 ng/mL であった。また、di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) の 3 つの代謝物のモル合計を DEHP として以下の式で算出した： $DEHP (nmol / L) = ([qMEHP/278] + [qMEHHP/294] + [qMECPP/308]) \times 1000$ 。なお q は濃度 (ng/mL) を、278、294、および 308 はそれぞれの DEHP 代謝物の分子量 (ng / nmol) を表す。

(3) 統計解析

研究 1 の対象者 1800 人との各属性における比較を 1 標本 t 検定により行った。児各遺伝子型のフタル酸エステル類代謝物と BPA 濃度の中央値を Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。フタル酸エステル類代謝物の濃度が MDL 未満の場合は、MDL の半値に置き換えて解析した。BPA の MDL はバッチ毎に異なっていたため (最大 MDL ; 0.048 ng / mL、最小 MDL ; 0.0081 ng / mL) BPA 濃度が MDL 未満の場合は各バッチの MDL の半値に置き換えて解析した。3 つのフタル酸代謝物 (MBzP、MEHHP、および cx-MiNP) は検出率が低いため (MBzP = 5.3%、MEHHP = 6.7%、および cx-MiNP = 0.48%) 重回帰分析を行わなかった。フタル酸エステル類代謝物と BPA 濃度を低濃度群 (< 50 パーセントイル、Low 群) および高濃度群 (≥ 50 パーセントイル、High 群) に分類し、重回帰分析を用いて両群の平均 2D : 4D を比較した。フタル酸エステル類代謝物および BPA 濃度と平均 2D : 4D の関連を、児の性別・出生体重・出産時年齢・妊娠初期喫煙および飲酒で調整した重回帰分析を用いて検討した。また、平均 2D : 4D、フタル酸エステル類代謝物および BPA 濃度、ESR1 遺伝子 SNP との関連について重回帰分析を用いて検討した。Pint は遺伝環境交互作用の P 値を表し、フタル酸エステル類代謝産物および BPA の濃度と ESR1 遺伝子 SNP の組み合わせで作られた独立変数に対する積項として以下のごとく定義した；フタル酸エステル類代謝産物および BPA の濃度 (低濃度群 = 0 および高濃度群 = 1) \times ESR1 遺伝子 SNP (rs2234693: TT = 0 および TC/CC = 1、rs9340799: AA = 0 および AG/GG = 1、rs2077647: AA = 0 および AG/GG = 1)。統計学的有意水準は両側 p 値 < 0.05 とし、多重比較の場合はボンフェローニ補正を用いて統計学的有意を判断した。

4 . 研究成果

研究 ()

(1) 母親の属性と 2D:4D、遺伝型頻度

男児 926 人・女児 874 人で、性分化疾患や尿道下裂・停留精巣症例は含まれていなかった。出生体重のみ男女間に有意差を認め (3103 \pm 363g vs. 2991 \pm 370g; p < 0.001)。平均および左右 2D:4D とともに男児が女児より有意に低値 (平均 : 93.2 vs. 94.6, 右 : 93.5 vs. 94.9, 左 : 92.9 vs. 94.4, いずれも p < 0.001) であった。rs2234693 (T > C)、rs9340799 (A > G) および rs2077647 (A > G) のマイナーのホモ接合体の頻度は、18.5%、2.9%、16.2% であった。男女間で遺伝型頻度に有意差は認めなかった。

(2) ESR1 遺伝子 SNP と 2D:4D との関連

遺伝型モデルにおける評価では、rs9340799 の GG 型の児は AA 型の児と比較して平均 2D:4D が 0.85% 低下した (95%CI: -1.5, -0.20)。ただし、この関連は児の性別で層別すると女児において消失した。右 2D:4D における評価では、AA 型の児と比較して、AG 型の児は 0.66% 上昇したが (95%CI: 0.22, 1.10) GG 型の児は 1.12% 低下した (95%CI: -1.87, -0.37)。性別で層別化すると、GG 型の男児では AA 型の児と比較して 1.29% 低下したが (95%CI: -2.26, -0.32) AG 型の男児では検出されなかった。劣性遺伝モデルにおける評価では、rs9340799 の GG 型の児は AA/AG 型の児と比較して平

均 2D:4D が 0.63%低下した (95%CI:-1.12、-0.14)。さらに児の性別で層別すると、特に男児では AG/GG 型と比較して GG 型は平均 2D:4D が 0.78%低下した (95%CI:-1.41、-0.15)。次に右 2D:4D における評価では、GG 型の児は AA/AG 型の児と比較して 0.82%低下し (95%CI:-1.38、-0.26)、男児でも同様の傾向を認めた (0.96%低下、95%CI:-1.68、-0.24)。

研究 ()

(1) 母児の属性

男児 51.4%であり女児 48.6%であった。出産時年齢は 31.1 ± 4.0 歳であった。低頻度ホモ接合体の割合は rs2234693 (T>C) ; 18.9%、rs9340799 (A>G) ; 3.2%、rs2077647 (A>G)17.5%であった。平均 2D:4D は男児が女児よりも有意に低かった(男児 ; 93.3%、女児 ; 94.5%、 $p < 0.001$)。本研究には先天性疾患を持つ児は含まれていなかった。研究 の対象者 1800 人と比較して、研究 の対象者は出生体重が高かった (研究 ; 3,049g 研究 ; 3,081g、 $p = 0.027$)。また出産歴・世帯年収・教育歴・妊娠初期飲酒の有無においても有意差を認めた。

(2) 児の ESR1 遺伝子 SNP で層別した妊娠初期母体血中フタル酸エステル類代謝産物および BPA 濃度

各化学物質の検出率は以下の通りであった。MnBP は 100%、MiBP は 99.7%、MBzP は 5.3%、MEHP は 91.1%、MEHHP は 6.8%、MECPP は 84.8%、cx-MiNP は 0.48%、そして BPA は 92.6%であった。男女間で MEHP および DEHP 濃度に有意差を認めなかった。(MEHP 中央値; 男児 1.2 ng/mL・女児 1.3 ng/mL $p = 0.150$ 、DEHP 中央値;男児 5.2 nmol/L・女児 5.4 nmol/L $p = 0.718$)。MEHP と DEHP との間に高い相関を認めた($r = 0.999$ 、 $p < 0.001$)。表 8 に ESR1 遺伝子 SNP で層別したフタル酸エステル類代謝産物および BPA 濃度を示した。rs2234693 において BPA 濃度に有意差を認めた。

(3) フタル酸エステル類代謝産物および BPA 濃度と 2D:4D との関連 (全児) 曝露濃度と 2D : 4D との間に関連は認めなかった。

(4) MEHP および DEHP 濃度、ESR1 遺伝子 SNP、平均 2D:4D との関連

623 人全員における評価では、MEHP および DEHP と ESR1 遺伝子 SNP は平均 2D:4D に影響を与えなかった。一方男女で層別すると、MEHP 高曝露群かつ rs2077647 の AG/GG 型を持つ男児が、MEHP 低曝露群かつ rs2077647 の AA 型を持つ男児と比較して平均 2D:4D が 1.51%上昇した(95% CI: 0.4、2.63)。同様の傾向が DEHP 高曝露群かつ rs2077647 の AG/GG 型を持つ男児と、DEHP 低曝露群かつ rs2077647 の AA 型を持つ男児との比較においても認められた(1.37%上昇、95% CI: 0.25、2.49)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 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.	4. 巻 61
2. 論文標題 Effects of prenatal sex hormones on behavioral sexual dimorphism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 140-146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.13756.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishimura Y, Moriya K, Kobayashi S, Araki A, Sata F, Mitsui T, Itoh S, Miyashita C, Cho K, Kon M, Nakamura M, Kitta T, Murai S, Kishi R, Shinohara N.	4. 巻 141
2. 論文標題 Association between ESR1 polymorphisms and second to fourth digit ratio in school-aged children in the Hokkaido Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Steroids	6. 最初と最後の頁 55-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.steroids.2018.11.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura M, Moriya K, Nishimura Y, Nishida M, Kudo Y, Kanno Y, Kitta T, Kon M, Shinohara N.	4. 巻 18
2. 論文標題 Prevalence and risk factors of testicular microlithiasis in patients with hypospadias: a retrospective study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pediatr	6. 最初と最後の頁 179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12887-018-1151-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyashita C, Araki A, Mitsui T, Itoh S, Goudarzi H, Sasaki S, Kajiwara J, Hori T, Cho K, Moriya K, Shinohara N, Nonomura K, Kishi R.	4. 巻 117
2. 論文標題 Sex-related differences in the associations between maternal dioxin-like compounds and reproductive and steroid hormones in cord blood: The Hokkaido study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environ Int	6. 最初と最後の頁 175-185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.envint.2018.04.046.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ouchi M, Kitta T, Kanno Y, Moriya K, Suzuki S, Shinohara N, Kato K	4. 巻 225
2. 論文標題 Medium-term follow-up after supervised pelvic floor muscle training for patients with anterior vaginal wall prolapse.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	6. 最初と最後の頁 95-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2018.04.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitta T, Yabe I, Kanno Y, Higuchi M, Ouchi M, Togo M, Moriya K, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H, Shinohara N.	4. 巻 41
2. 論文標題 Long-term Outcome of Adenosine A2A Receptor Antagonist on Lower Urinary Tract Symptoms in Male Parkinson Disease Patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Neuropharmacol	6. 最初と最後の頁 98-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNF.0000000000000281.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 30
2. 論文標題 Relationship between adrenal steroid hormones in cord blood and birth weight: The Sapporo Cohort, Hokkaido Study on Environment and Children's Health.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Hum Biol	6. 最初と最後の頁 e23127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajhb.23127.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ouchi M, Kitta T, Kanno Y, Higuchi M, Togo M, Moriya K, Shinohara N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Effect of a 5-HT2c receptor agonist on urethral closure mechanisms in female rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 2382-2388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23586.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya K, Nakamura M, Nishimura Y, Nishida M, Kudo Y, Kanno Y, Kitta T, Kon M, Shinohara N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of Preoperative Ultrasonographic Evaluation for Detection of a Viable Testis in Patients With a Unilateral Nonpalpable Testis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Ultrasound Med	6. 最初と最後の頁 1665-1670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jum.14509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kon Masafumi, Mitsui Takahiko, Kitta Takeya, Moriya Kimihiko, Shinohara Nobuo, Takeda Masayuki, Nonomura Katsuya	4. 巻 50
2. 論文標題 Impact of posterior urethral diameter/external urethral sphincter diameter as a new tool to predict detrusor pressure in the voiding phase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Urol Nephrol.	6. 最初と最後の頁 211~215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-017-1770-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Mitsui Takahiko, Goudarzi Houman, Mizutani Futoshi, Chisaki Youichi, Itoh Sachiko, Sasaki Seiko, Cho Kazutoshi, Moriya Kimihiko, Shinohara Nobuo, Nonomura Katsuya, Kishi Reiko	4. 巻 110
2. 論文標題 Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Hokkaido study. Environ Int.	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2017.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Kimihiko, Nakamura Michiko, Nishimura Yoko, Nishida Mutsumi, Kudo Yusuke, Kanno Yukiko, Kitta Takeya, Kon Masafumi, Shinohara Nobuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of Preoperative Ultrasonographic Evaluation for Detection of a Viable Testis in Patients With a Unilateral Nonpalpable Testis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Ultrasound Med	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jum.14509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Yoko, Moriya Kimihiko, Nakamura Michiko, Nishida Mutsumi, Sato Megumi, Kudo Yusuke, Omotehara Satomi, Iwai Takahito, Wakabayashi Yamato, Kanno Yukiko, Kitta Takeya, Kon Masafumi, Shinohara Nobuo	4. 巻 109
2. 論文標題 Prevalence and Chronological Changes of Testicular Microlithiasis in Isolated Congenital Undescended Testes Operated On at Less Than 3 Years of Age	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Urology	6. 最初と最後の頁 159 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urology.2017.07.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minatoya M, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Yamamoto J, Matsumura T, Mitsui T, Moriya K, Cho K, Morioka K, Minakami H, Shinohara N, Kishi R.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cord Blood Bisphenol A Levels and Reproductive and Thyroid Hormone Levels of Neonates: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Epidemiology.	6. 最初と最後の頁 S3 ~ S9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/EDE.0000000000000716	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Kimihiko, Nakamura Michiko, Nishimura Yoko, Kanno Yukiko, Kitta Takeya, Kon Masafumi, Shinohara Nobuo	4. 巻 120
2. 論文標題 Prevalence of and risk factors for symptomatic urinary tract infection after endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BJU Int	6. 最初と最後の頁 409 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bju.13884	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Yoko, Moriya Kimihiko, Nakamura Michiko, Kitta Takeya, Kanno Yukiko, Chiba Hiroki, Kon Masafumi, Shinohara Nobuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Laparoscopic ureterocalicostomy for ureteropelvic junction obstruction in a 10-year-old female patient: a case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Res Notes.	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-017-2569-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moriya Kimihiko, Yamamoto Shota, Nakamura Michiko, Nishimura Yoko, Nishida Mutsumi, Iwai Takahito, Kanno Yukiko, Kitta Takeya, Shinohara Nobuo	4. 巻 103
2. 論文標題 Spontaneous Shrinkage of Testicular Teratoma in a Prepubertal Child	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Urology	6. 最初と最後の頁 e13 ~ e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urology.2017.02.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitta Takeya, Kanno Yukiko, Chiba Hiroki, Moriya Kimihiko, Maruyama Satoru, Abe Takashige, Shinohara Nobuo	4. 巻 24
2. 論文標題 Radical prostatectomy restores detrusor contraction pattern according to pressure flow parameters	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 301 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13295	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 守屋仁彦、中村美智子、今 雅史、篠原信雄
2. 発表標題 先天性水腎症のmanagement
3. 学会等名 第106 回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守屋仁彦、中村美智子、今雅史、西村陽子、菅野由岐子、橋田岳也、篠原信雄
2. 発表標題 重複腎盂尿管症例に対する同側性尿管尿管吻合術の経験
3. 学会等名 第106 回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kinihiko Moriya, Michiko Nakamura, Yoko Nishimura, Takeya Kitta, Yukiko Kanno, Masafumi Kon, Nobuo Shinohara.
2. 発表標題 Risk factors affecting post-pubertal high serum follicle-stimulating hormone in patients with a history of hypospadias.
3. 学会等名 SPU/AUA Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守屋仁彦、中村美智子、今 雅史、篠原信雄
2. 発表標題 尿道下裂の基礎と臨床 尿道下裂におけるandrolgy - fetal androlgyとadult androlgyの狭間にて -
3. 学会等名 小児泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守屋 仁彦
2. 発表標題 腎盂形成術後の再発性水腎症に対するmanagement
3. 学会等名 小児泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 美智子 (Nakamura Michiko) (60571718)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	篠原 信雄 (Shinohara Nobuo) (90250422)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	