

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2021
課題番号：19K20457
研究課題名（和文）思春期前のリン系難燃剤・フタル酸エステルの複合曝露による二次性徴発来への影響

研究課題名（英文）Effects of pre-pubertal exposure to phthalate and phosphorous flame retardants on pubertal developments in Japanese children

研究代表者
アイツバマイ ゆふ（Ait Bamai, Yu）
北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任講師

研究者番号：90752907
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、大規模出生コホート『環境と子どもの北海道研究（北海道スタディ）』において、思春期前のリン系難燃剤とフタル酸類の単一曝露および複合曝露による児の二次性徴発来への影響について前向きに検討することである。北海道スタディの12歳調査票より、12歳時点の児の二次性徴発来の有無を評価した。7歳の時に回収した児の尿中フタル酸エステル類代謝物10化合物濃度をLC-MS/MSで測定した。児のBBzP代謝物のMBzP濃度が高いと胸の発育が有意に遅くなる関連性が認められた。一時点の曝露評価であるため結果の解釈には注意が必要である。今後は7歳児の他の化学物質との複合曝露による影響を検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、思春期発来前のフタル酸エステル類曝露によるその後の二次性徴発来への影響を検討した日本初の研究である。プラスチック可塑剤やパーソナルケア製品に含まれるDnBP、BBzPによる二次性徴発来遅延の関連性を示した。二次性徴発来の遅延は生殖能力や乳がん等の疾患に影響することが知られている。より詳細な検討や更なる科学的知見の蓄積が必要であるが、将来的にはこれらの知見を基に近年増加している生殖能力および妊孕性の低下、乳がん等の予防医学への貢献、ならびに製品への使用規制等、政策への提言に貢献することができる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to prospectively examine the effects of single and combined exposure to PFRs and phthalates before puberty on the onset of pubertal development in children in the prospective birth cohort, the Hokkaido Study. The outcomes of pubertal development children at the age of 12 years were assessed from the 12-year-old questionnaire; 10 urinary metabolites of phthalate were determined by LC-MS/MS from first morning void urine samples collected at the age of 7 years.

The results of the present study are consistent with previous findings showing that exposure to phthalates delays the onset of puberty. However, caution is needed in interpreting the results as the exposure was assessed in urine at one point in time at the age of 7 years. Future studies will examine the effects of combined exposure to other chemicals for which exposure assessments have been completed in 7-year-old children.

研究分野：環境疫学、バイオモニタリング

キーワード：フタル酸エステル リン酸トリエステル 二次性徴 コホート研究 バイオモニタリング 複合曝露

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フタル酸エステルはプラスチックの可塑剤や化粧品や薬品に使用され、短半減期の環境化学物質である(Wormth et al. 2006)。日本は全可塑剤の78%をフタル酸エステルが占め、そのうち47%がDEHP(di-2ethylhexyl phthalate)、26%がDiNPである(可塑剤工業会2014)。1990年代後半より、環境化学物質であるフタル酸エステルの内分泌かく乱作用による児の性腺機能および第二次性徴への影響が懸念されている(Latini 2004)。生物的半減期は比較的短い、生後も継続的に曝露され続けていることが問題である。残留性有機汚染物質として臭素系難燃剤がストックホルム条約で規制されて以来、その代替として、リン系難燃剤の使用量は過去10年で世界的に増加した(Hoffman et al., 2017)。リン系難燃剤はプラスチックの可塑剤、難燃剤として電化製品、建材、家具・内装材に広く用いられている。どちらも室内ダストや食品容器等から汚染した食事摂取より恒常的かつ複合的に曝露され、健康影響が懸念される環境化学物質である。フタル酸類の規制は、乳幼児の玩具や油性食品用の食品容器への一部の制限があるのみで、リン系難燃剤に関しては全く規制されていない。

フタル酸類は、雄での精巣管萎縮、テストステロン濃度低下、セルトリ細胞およびライディッヒ細胞機能抑制による抗アンドロゲン作用(Gray et al., 1977 他)、また雌でアロマターゼ活性抑制によるエストラジオール産生抑制や無排卵(Davis et al., 1994)、思春期遅延(Grande et al., 2007)などがげっ歯類で報告され、分泌かく乱物質としてヒトへの健康影響が懸念されている。リン系難燃剤も動物実験で生殖器奇形、生殖機能抑制、ステロイド産生およびエストロゲン代謝のかく乱、卵数、卵成熟、孵化の減少(Latendresse et al., 1994; Liu et al., 2013; Wang et al., 2015)が報告され、疫学研究でも成人男女の生殖能力(Meeker et al., 2013)や妊孕性(Carignan et al., 2018)に関する報告があるが、性腺の成熟がおこる第二次性徴に関する知見はない。

フタル酸類曝露と第二次性徴に関するレビューでは、動物実験・疫学研究ともに、胎児期曝露によるホルモン調節のかく乱作用についてはある程度一致した知見があるが、第二次性徴発来については早発または遅延と知見が一致していないことが記述されている(Mouritsen et al., 2010)。これは第二次性徴の引き金となる時期の曝露による影響が考慮されていないことがその理由として考えられた。第二次性徴の引き金となるGnRH抑制因子が解除される重要な時期の性腺機能が未成熟な思春期前の曝露は、その後の第二次性徴に影響を与える可能性がある。また、ヒトは常に複合的に環境化学物質に曝露されているため複合曝露による影響の検討も必要であるが、リン系難燃剤とフタル酸類は同様の曝露源・曝露経路を有するが、これらの複合曝露による第二次性徴への影響評価を実施した知見はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、大規模出生コーホート『環境と子どもの北海道研究(北海道スタディ)』の対象者について、思春期前のリン系難燃剤とフタル酸類の単一曝露および複合曝露による児の第二次性徴発来への影響について前向きに検討することである。

3. 研究の方法

研究対象者：本研究は大規模コーホート(北海道スタディ)の参加者20,926名のうち、2020年時点で児が7歳の時に回収した尿検体がある3,462名から12歳の二次性徴調査票のクリーニングが完了、かつ成長スパートの算出が可能であった1,001名を研究対象とした。このうち、男児の身長スパートは12歳時点のデータより、半数以上がスパート未到達であったため今後も引き続きスパートのフォローアップが必要であると判断した。従って、本研究期間では女児の思春期発来について身長スパ

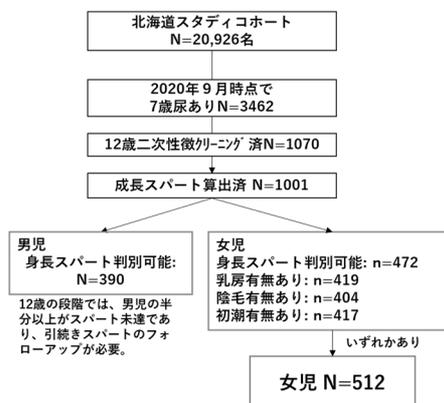


図1 研究対象者の抽出

ートの判別可能(n=472)、乳房発育有無(n=419)、陰毛発育有無(n=404)、初潮の有無(n=417)のデータのいずれかがある児512名を本研究の対象者とした(図1)。

曝露評価: 7歳の時に回収した児の朝一番尿検体を曝露評価に用いた。

尿中フタル酸エステル類代謝物10化合物の測定

分析対象化合物はMiBP、MnBP、MBzP、MEHP、5OH-MEHP、5oxo-MEHP、5cx-MEPP、MiNP、OH-MiNP、cx-MiNP。尿試料500µLに混合内標準物質溶液20µLを加え、これに100mM酢酸アンモニウム水溶液(pH 6.5)500µL、β-グルクロニダーゼ溶液50µLを加えた後、インキュベートする(37℃、90min)。インキュベート後の試料液に100mM酢酸アンモニウム緩衝液(pH 8.0)1mLを加え、1%ギ酸含有90%メタノール1mL、メタノール1mL、0.5%アンモニア水1mLでコンディショニングしたOasis MAX 96 well plate(USA, Waters社)に全量負荷する。チューブを超純水0.5mLで洗浄後、メタノール0.5mL、超純水0.5mL、0.2%ギ酸含有40%メタノール0.5mLで洗浄し、0.2%ギ酸含有90%メタノール水溶液1.0mLで溶出する。溶出液を250µL分取し、超純水750µLと測定バイアル内で混合したものを測定用試料液とし、UPLC-MS/MS(USA, Waters社)で測定した。注入量は40uL。

DiNPは、DiNP-1、DiNP-2、DiNP-3の異性体の混合物として製造されている(European Commission, 2003)。これまで、DiNPの一つの異性体の代謝物として、標準品が市販されているMono-(3,5,5-trimethyl-1-hexyl)phthalate、および標準品の合成が可能であったMono methyloctyl phthalate、Mono(4-methyl-7-hydroxyoctyl) phthalate、Mono(4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalateのみを定性・定量してきた。しかし、DiNPの数ある異性体の混合物のうち、一つの異性体のモノ体、水酸化体、カルボキシ体代謝物のみを定性・定量することは環境中に存在するDiNPの曝露評価としては過小評価となることが懸念された。欧州のバイオモニタリング(Human Biomonitoring for EU: HBM4EU)では、DiNPを異性体の混合物として各代謝物を評価する(Koch et al., 2007)ことを共通のプロトコルとしており、本研究でも同様の定性・定量法を用いることとした(図2)。

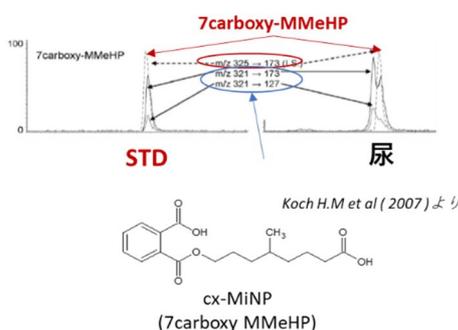


図2 異性体を含めた定量法 cx-MiNPの例

尿中リン酸トリエステル類代謝物14化合物の測定(ベルギー、アントワープ大学にて分析)

分析対象化合物は、BCIPP、BCIPHIPP、DNBP、DPHP、4HO-DPHP、4HO-TPHP、3HO-TPHP、TCEP、BDCIPP、BBOEP、BBOEHP、TBOEP-OH、EHPHP、5HO-EHDPHP。尿試料2mLに混合内標準物質溶液50µL、リン酸水溶液1.5mLを加えた後、β-グルクロニダーゼ溶液50µLを加え軽く混合し、インキュベートする(37℃、2h)。インキュベート後の試料液にギ酸100µLを加え、混和後メタノール3mLおよびミリQ2mLでコンディショニングしておいたBond Elut C18(Agilent社)に全量負荷する。試料の入っていたチューブをミリQ1mLで洗浄後、ミリQ1.5mLで洗浄し、メタノール水溶液3mLでコレクションプレート内に溶出する。溶出液にミリQ50µLを加え軽く混合し、窒素ガスで50µLまで濃縮後、ミリQ:メタノール(1:1)溶液100µLを加え、0.2µmフィルター付きエッペンチューブ(VWR社)に定容後に遠心分離させた試料全量を測定バイアルに移しLC-MS/MS(Agilent社 1290-6460)で測定した。注入量5µL。

アウトカム評価: 身長スパートは出生時身長体重から1.5歳、2歳、4歳、7歳、12歳調査票および小学1年生から6年生まで身長体重記録調査票の記載内容から月齢を算出した。男児の身長スパートは12歳時点のデータより、半数以上がスパート未到達であったため今後も引き続きスパートのフォローアップが必要であると判断した。乳房発育有無、陰毛発育有無、初潮の有無は、12歳調査票の「あり」「なし」「わからない」「答えたくない」のうち「あり」「なし」を有効回答とした。

統計解析: 7歳時点の尿中フタル酸エステル代謝物濃度と12歳時の二次性徴発来アウトカ

ム（乳房発達、陰毛発育、初潮）との関連は、ロジスティック回帰分析、二次性徴発来時期との関連は重回帰分析、複合曝露との関連は weighted quantile sum (WQS) で解析した。母の初潮年齢、7歳時点の家庭内喫煙者の有無、調査票回答時の月齢、尿中クレアチニン濃度を共変量とし、曝露濃度と尿中クレアチニン濃度は自然対数に変換した。統計学的有意差を $p < 0.05$ とし、統計解析は SPSS および R で行った。

4. 研究成果

対象者の属性を表 1 に示す。女兒 512 名のうち、身長スパートが見られたのは全員（100%）、乳房の発育は 399 名（96.6%）、陰毛の発育は 289 名（70.0%）、初潮は 229 名（55.4%）であった。また、各発育の最小年齢および平均年齢は、乳房発育は最小 6 歳、平均 10.7 歳、陰毛発育は最小 9 歳、平均 11.1 歳、初潮は最小 8.9 歳、平均 11.2 歳であり、日本人の平均年齢とほぼ同程度であった（表 1）。乳房および陰毛の発育開始月齢、初潮月齢と母親の初潮月齢との間には 0.21 ~ 0.28 の有意な正の相関が認められた。

表 1. Characteristics of participants

		N	%
Age of breast growth begins (month)	Mean(SD), Min	128.8 (11.1)	72
Age of pubic hair growth begins (month)	Mean, SD	133.5 (8.8)	101
Age of menarche (month)	Mean, SD	134.8 (9.1)	106
Breast growth	No	13	3.1
	Yes	399	96.6
	Unknown	1	0.2
Pubic hair growth	No	108	26.2
	Yes	289	70.0
	Unknown	16	3.9
Menarche	No	182	44.1
	Yes	229	55.4
	Unknown	1	0.2
	Refusal to answer	1	0.2
Age of maternal menarche (month)	Mean, SD	147.1	15.8
Annual household income (JPN Yen)	<3 million	52	10.3
	>= 3, < 5 million	158	31.3
	>= 5, < 8 million	206	40.9
	>= 8 million	66	13.1
	Missing	22	4.4
Environmental tobacco smoke at home at 7Y	No	348	69
	Yes	155	30.8
	Missing	1	0.2

新型コロナウイルス感染症の世界的なパンデミックにより本研究期間にベルギーへの渡航ができず、対象児の尿中リン酸トリエステル類代謝物 14 化合物の分析をすることができなかった。本研究対象者 512 名のうち、児の尿中リン酸トリエステル類代謝物測定済

表 2. Distributions of urinary phthalate metabolites (ng/mL)

	LOQ	DF%	Min	25	50	75	Max
MiBP	0.95	99.4	<LOQ	5.01	9.47	16.50	1246
MnBP	0.78	100	1.52	18.06	32.25	50.76	860
MBzP	0.1	96.6	<LOQ	0.47	1.08	2.71	997
MEHP	0.15	100	0.15	1.89	3.27	5.80	282
MEOHP	0.05	100	0.76	9.69	15.86	26.49	2474
MEHHP	0.12	100	0.76	13.87	21.98	38.02	4407
MECPP	0.09	100	1.58	18.91	32.15	52.69	5612
MiNP	0.15	87.5	<LOQ	0.17	0.40	0.74	18
OH-MiNP	0.05	100	<LOQ	1.57	3.39	6.39	158
cx-MiNP	0.11	98.3	<LOQ	0.85	1.87	3.72	91

LOQ: limit of detection quantification; DF: detection frequency

みは 66 名のみであり、二次性徴のアウトカムとの関連性について統計的にパワーが確保できず、濃度と二次性徴との関連はフタル酸エステル類の曝露評価が完了した 496 名（16 名については尿サンプルの残余量が僅かであったため、測定不可能）を最終対象者とした結果を報告する。

尿中フタル酸エステル類 10 化合物の濃度分布を表 2 に示す。フタル酸エステル類尿中代謝物濃度は DEHP の二次代謝物 MECPP 濃度および DnBP 代謝物の MnBP 濃度（検出率）が最も高く、それぞれ 32.2ng/mL (100%)、32.1ng/mL (100%) であった。次いで高かったのは DEHP 代謝物の MEHHP 22.0ng/mL (100%) であった（表 2）。

DiNP 代謝物の再定量により、新たに定量を実施する前と再定量後の DiNP 代謝物のクロマトグラフの例を図 3 に示す。内標準物質の Mono-(4-methyl-7-hydroxyoctyl)phthalate)、Mono-(4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate のピークが指す

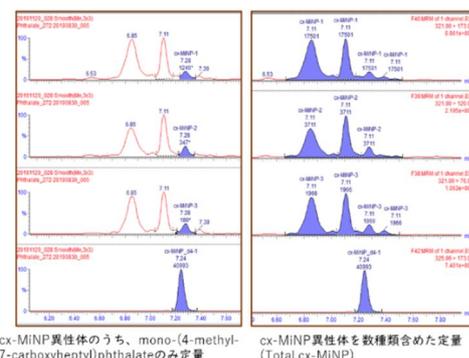


図3 異性体を含めた定量法 cx-MiNP の例

範囲のみアサインした再定量前と比較し、内標準物質のピークを含み、さらに 2 種類の確認イオンから判断した隣接するピークも含めアサインした定量後の検出率および中央値濃度は、MiNP で検出率 18.1% から 87.5%、OH-MiNP で 33.6% から 100%、cx-MiNP は 75.8% から 98.3%、中央値濃度は MiNP で 0.1ng/mL から 0.4ng/mL、OH-MiNP で 0.1 ng/mL から 3.39 ng/mL、cx-MiNP は 1.6 ng/mL から 1.87 ng/mL いずれも増加した（図 3）。

12 歳時点で胸のふくらみがあると答えた児の 7 歳時の尿中 MnBP および MEHHP の中央値

濃度は、ない児と比べて高く、初潮がある児はない児と比べて MnBP、MEHHP、MECPP の中央値濃度が高い傾向であった。7歳時のフタル酸エステル類曝露と12歳時の二次性徴発来有無との関連を表3、二次性徴発来時期との関連を表4に示す。7歳時点の児の BBzP の代謝物 MBzP 濃度が高いと12歳時点の胸の発育が有意に遅くなる関連が認められた(表3)。7歳時点の児の DnBP 代謝物 MnBP 濃度が高いと陰毛発育月齢が遅くなる傾向が認められた(表4)。

表 3. Associations between prepubertal exposure to phthalates and pubertal growth in 12 year-old girls

	Breast growth			Pubic hair growth			Menarche					
	OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value			
MIBP	1.40	0.66	3.00	0.384	1.05	0.79	1.40	0.741	0.93	0.73	1.17	0.526
MnBP	1.34	0.54	3.32	0.529	1.25	0.86	1.81	0.245	1.18	0.86	1.62	0.313
MBzP	0.71	0.50	0.99	0.045	1.01	0.87	1.18	0.866	0.95	0.83	1.09	0.492
MEHP	1.24	0.63	2.43	0.529	1.26	0.96	1.67	0.101	1.07	0.84	1.36	0.596
MEOHP	1.42	0.57	3.52	0.449	1.24	0.86	1.79	0.258	1.07	0.80	1.44	0.644
MEHHP	1.40	0.60	3.29	0.435	1.19	0.84	1.68	0.334	1.09	0.82	1.44	0.546
MECPP	1.55	0.62	3.86	0.349	1.30	0.91	1.88	0.153	1.14	0.85	1.53	0.369
MINP	0.67	0.37	1.20	0.175	0.99	0.77	1.27	0.927	0.87	0.70	1.08	0.193
OH-MiNP	0.79	0.45	1.39	0.419	1.06	0.84	1.34	0.605	0.99	0.81	1.20	0.880
cx-MiNP	1.11	0.64	1.95	0.705	1.06	0.84	1.32	0.635	0.99	0.82	1.21	0.951
ΣDBP	1.40	0.57	3.42	0.466	1.17	0.81	1.70	0.395	1.02	0.75	1.38	0.898
ΣDEHP	1.52	0.60	3.85	0.373	1.23	0.86	1.78	0.262	1.09	0.81	1.46	0.587
ΣDiNP	0.92	0.47	1.81	0.803	1.05	0.79	1.40	0.718	0.96	0.75	1.23	0.726

Logistic regression analysis adjusted by age of maternal menarche, environmental tobacco smoke at 7Y, age of filling in the questionnaire, and urinary creatinine level. Exposure levels are transformed to natural-log scale.

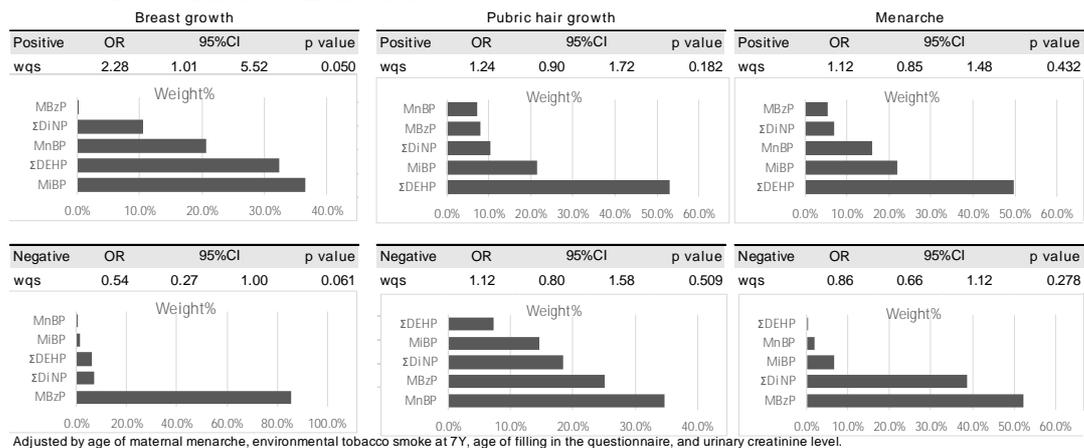
表 4. Associations between prepubertal exposure to phthalates and onset of pubertal growth in 12 year-old girls

	Onset of breast growth (months)			Onset of pubic hair growth (months)			Onset of menarche (months)					
	β	95%CI	p value	β	95%CI	p value	β	95%CI	p value			
MIBP	0.13	-1.35	1.61	0.866	0.59	-0.77	1.96	0.391	0.34	-1.14	1.81	0.654
MnBP	-0.13	-2.08	1.83	0.897	1.37	-0.53	3.27	0.156	0.88	-1.06	2.81	0.372
MBzP	0.18	-0.65	1.01	0.669	-0.12	-0.93	0.68	0.764	0.12	-0.67	0.91	0.764
MEHP	0.10	-1.35	1.55	0.890	0.85	-0.57	2.28	0.239	0.26	-1.26	1.77	0.738
MEOHP	-0.25	-2.09	1.60	0.790	1.05	-0.79	2.90	0.261	0.23	-1.52	1.97	0.799
MEHHP	-0.56	-2.29	1.18	0.529	0.79	-1.08	2.66	0.406	0.06	-1.69	1.80	0.951
MECPP	-0.56	-2.36	1.25	0.545	0.84	-0.97	2.64	0.362	0.03	-1.72	1.77	0.977
MINP	0.24	-1.11	1.58	0.730	0.20	-1.02	1.42	0.748	-0.48	-1.77	0.82	0.471
OH-MiNP	-0.36	-1.60	0.88	0.566	0.45	-0.75	1.66	0.460	-0.16	-1.40	1.09	0.805
cx-MiNP	0.01	-1.21	1.24	0.981	0.40	-0.74	1.53	0.489	0.35	-0.83	1.53	0.556
ΣDBP	-0.17	-2.09	1.76	0.866	1.01	-0.77	2.79	0.266	0.26	-1.60	2.11	0.787
ΣDEHP	-0.38	-2.21	1.46	0.688	0.95	-0.92	2.81	0.319	0.05	-1.73	1.82	0.959
ΣDiNP	-0.10	-1.66	1.45	0.897	0.46	-0.97	1.89	0.528	-0.16	-1.63	1.30	0.825

Logistic regression analysis adjusted by age of maternal menarche, environmental tobacco smoke at 7Y, age of filling in the questionnaire, and urinary creatinine level. Exposure levels are transformed to natural-log scale.

フタル酸エステル類複合曝露と二次性徴発来の関連を図4に示す。フタル酸エステル類複合曝露高いと12歳時点の乳房発育のオッズが約2.3倍高くなる傾向が認められた。中でも MiBP の寄与が36.5%と最も高かった(図4)。

図 4. フタル酸エステル類の複合曝露と女性の二次性徴との関連



Adjusted by age of maternal menarche, environmental tobacco smoke at 7Y, age of filling in the questionnaire, and urinary creatinine level.

本研究結果は、思春期前の BBzP 曝露がその後の思春期発来遅延を示した諸外国の先行研究と一致していた。一方で、複合曝露との関連では乳房発育のオッズが2.3倍高い傾向を示し、単一化合物と複合曝露で異なる結果となった。毒性は化合物により異なり、複合曝露として統計解析することで双方の作用を打消している可能性も考えられる。また、7歳の一時点の尿を用いた曝露評価であるため結果の解釈には注意が必要である。しかし、本研究で関連性が認められた MnBP、MBzP はフタル酸エステル類の中では DEHP 代謝物と比較すると相関内係数 (ICC) が比較的高い (MnBP ICC = 0.4 - 0.5 ; MBzP ICC = 0.5 - 0.6) 代謝物であることに加え、本研究では朝一番の尿を回収していることから、7歳児の曝露濃度としての変動の影響は大きくないと考えられる。今後は7歳児の曝露評価が完了した他の化学物質との複合曝露による影響も検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ketema Rahel Mesfin, Ait Bamai Yu, Ikeda-Araki Atsuko, Saito Takeshi, Kishi Reiko	4. 巻 234
2. 論文標題 Secular trends of urinary phthalate metabolites in 7-year old children and association with building characteristics: Hokkaido study on environment and children's health	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hygiene and Environmental Health	6. 最初と最後の頁 113724 ~ 113724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijheh.2021.113724	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 Bastiaensen Michiel, Ait Bamai Yu, Araki Atsuko, Goudarzi Houman, Konno Satoshi, Ito Sachiko, Miyashita Chihiro, Yao Yiming, Kishi Reiko, Covaci Adrian	4. 巻 228
2. 論文標題 Temporal trends and determinants of PFR exposure in the Hokkaido Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hygiene and Environmental Health	6. 最初と最後の頁 113523 ~ 113523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijheh.2020.113523	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 該当する
1. 著者名 Gys Celine, Ait Bamai Yu, Araki Atsuko, Bastiaensen Michiel, Caballero-Casero Noelia, Kishi Reiko, Covaci Adrian	4. 巻 191
2. 論文標題 Biomonitoring and temporal trends of bisphenols exposure in Japanese school children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 110172 ~ 110172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2020.110172	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 該当する
1. 著者名 Araki Atsuko, Ait Bamai Yu, Bastiaensen Michiel, Van den Eede Nele, Kawai Toshio, Tsuboi Tazuru, Miyashita Chihiro, Itoh Sachiko, Goudarzi Houman, Konno Satoshi, Covaci Adrian, Kishi Reiko	4. 巻 183
2. 論文標題 Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 109212 ~ 109212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2020.109212	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 該当する

1. 著者名 Ait Bamai Yu, Bastiaensen Michiel, Araki Atsuko, Goudarzi Homan, Konno Satoshi, Ito Sachiko, Miyashita Chihiro, Yao Yiming, Covaci Adrian, Kishi Reiko	4. 巻 131
2. 論文標題 Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environment International	6. 最初と最後の頁 105003 ~ 105003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2019.105003	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 該当する

1. 著者名 Bastiaensen Michiel, Ait Bamai Yu, Araki Atsuko, Van den Eede Nele, Kawai Toshio, Tsuboi Tazuru, Kishi Reiko, Covaci Adrian	4. 巻 172
2. 論文標題 Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: Associations with house dust and housing characteristics in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 543 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2019.02.045	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 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yu Ait Bamai, Celine Gys, Atsuko Araki, Noelia Caballero-Casero, Adrian Covaci, Reiko Kishi
2. 発表標題 Associations between Exposure to Bisphenols and Wheeze and Oxidative Stress Biomarkers In 7-Years Old Children: The Hokkaido Study
3. 学会等名 ISEEISES-AC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuko Araki, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi
2. 発表標題 Exposure to organophosphate esters in Japan: associations among their concentrations in house dust, urinary metabolite levels, and allergies
3. 学会等名 ISESISIAQ-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gys Celine, Ait Bamai Yu, Araki Atsuko, Caballero-Casero Noelia, Covaci Adrian
2. 発表標題 Monitoring exposure levels to bisphenols for Japanese schoolchildren
3. 学会等名 ISESISIAQ-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michiel Bastiaensen, Celine Gys, Govindan Malarvannan, Mihai Fotache, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Adrian Covaci
2. 発表標題 Short-term temporal variability in urinary biomarkers of phosphate flame retardants (PFRs) and alternative plasticizers (APs)
3. 学会等名 ISESISIAQ-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ketema Rahel Mesfin, Ait Bamai Yu, Araki Atsuko, Saito Takeshi, Kishi Reiko
2. 発表標題 Urinary phthalate metabolites And oxidative stress biomarkers in 7 years old children from Hokkaido.
3. 学会等名 ISEEISES-AC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yu Ait Bamai	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 29
3. 書名 Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs): Phthalates and Phosphorous Frame Retardants and Health Risks. In, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

環境と健康に関する研究・北海道スタディ
<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/outcome/>

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
研究協力者	ケテマ メスフィン ラヘル (Ketema Mesfin Rahel)	北海道大学・保健科学研究院・大学院生 (10101)	
研究協力者	アドリアン コバチ (Adrian Covaci)	アントワープ大学・Toxicological Center・Professor	
研究協力者	池田 敦子 (Araki-Ikeda Atsuko)	北海道大学・保健科学研究院・教授 (10101)	
研究協力者	岸 玲子 (Kishi Reiko)	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 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

ベルギー	University of Antwerp			
------	-----------------------	--	--	--