

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21707

研究課題名（和文）胎児期化学物質曝露による真のエピゲノム影響の評価

研究課題名（英文）Assessment of epigenome changes in fetal chemical exposure

研究代表者

三宅 邦夫（Miyake, Kunio）

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：60550712

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：胎児期や乳幼児期の様々な環境要因が将来の健康や病気の発症リスクに影響するというDOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）の概念が定着している。本研究は、タバコ煙曝露により影響を受けるDNA修飾変化をDNAのメチル化とヒドロキシメチル化の両面から解析し、子どもの発達への関与を明らかにすることを目的とした。

その結果、出生コホートにおいて、妊娠中の喫煙曝露と臍帯血DNAのメチル修飾解析から、4つの遺伝子についてメチル化に有意な変化が確認できたが、ヒドロキシメチル化との関連は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児期や乳幼児期の劣悪な環境（低栄養、ストレス、喫煙曝露など）は成長後のさまざまな疾患（糖尿病、アレルギー、神経発達障害など）のリスクを増加させる。本研究では、妊婦中の母親の喫煙はDNAメチル化を変化させ、子供の神経発達障害リスクの増加と関与することがわかった。したがって妊娠初期からの環境は子どもの将来の疾患リスクに影響することを科学的エビデンスに基づいて証明できたことは学術的、社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：The concept of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) has been established that various environmental factors in the fetal period and infancy affect future health and the risk of developing diseases. The purpose of this study was to analyze DNA methylation and hydroxymethylation changes affected by cigarette smoke exposure and to clarify their involvement in the development of children. As a result, there were significant changes in cord blood DNA with maternal smoking exposure during pregnancy and DNA methylation of the five genes, but no association with DNA hydroxymethylation.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：エピジェネティクス 出生コホート DNAメチル化 ADHD DOHaD

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、“胎児期や生後初期の環境要因が将来の健康や病気の発症リスクに影響をもたらす”とする DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 概念が提唱され、その分子メカニズムとして DNA の修飾の 1 つであるメチル化に基づく遺伝子発現制御システムの関与が指摘されている。ここ数年、国内外で出生コホートによる胎児期の環境特に、化学物質 (タバコ煙、ビスフェノール A、有機フッ素化合物など) 曝露により変化する DNA メチル化領域の報告がなされている (Sci Rep 2018, Environ Int 2018, Sci Rep 2019)。DNA メチル化を解析する手法としてバイサルファイト変換した DNA を用いたマイクロアレイやシークエンシングによる網羅的解析が主に行われている。

一方で、DNA の化学修飾にはヒドロキシメチル化も知られている。近年、胎児期の水銀や多環芳香族炭化水素 (PAHs) 曝露によりゲノム DNA 全体のヒドロキシメチル化が減少することが報告 (EHP 2017, Epigenetics 2019) されていることから、疫学研究においてもヒドロキシメチル化を考慮して検討する必要がある。しかしながらこれまでのバイサルファイト法ではメチル化とヒドロキシメチル化を区別することができず、どちらもメチル化と判定されることから真の DNA 化学修飾状態を反映していない可能性が考えられる。一般的に DNA のメチル化は遺伝子発現を抑制、ヒドロキシメチル化は遺伝子発現を促進する役割、と異なる遺伝子発現制御に関わることから、これらを区別して検討する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究は出生コホートを用いて、胎児期の喫煙曝露による DNA メチル化およびヒドロキシメチル化変化を明らかにし、子供の神経発達障害リスクとの関連を明らかにすること、さらに DOHaD モデル細胞としてヒト iPS 細胞を用いて、タバコ煙曝露による DNA メチル化およびヒドロキシメチル化への影響を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 対象：北海道スタディ大規模コホートにおいて曝露とアウトカムのデータおよび DNA が揃う 1300 名を解析対象とした。妊娠後期での母体の血清コチニン濃度 (Sasaki et al., 2011) により、非喫煙群、受動喫煙群、能動喫煙群へ群別化した。また 6 歳の ADHD-RS スコア (男児  $\geq 14.9$ 、女児  $\geq 9.4$ ) により ADHD 疑い群、健常者群とした。

(2) DNA 修飾解析：網羅的 DNA メチル化解析による先行研究から喫煙曝露により DNA メチル化変化の大きい 5 つの遺伝子領域 (AHRR, CYP1A1, MYO1G, ESR1, GF11) を解析対象とした。メチル化はゲノム DNA をバイサルファイト処理したテンプレートを、ヒドロキシメチル化はゲノム DNA を TAB (Tet-Assisted Bisulfite) 法で処理したテンプレートを用い、それぞれ標的領域を PCR 増幅した。ライブラリーを調整後、Ion PGM HiQ view kit を用いてテンプレート調整 (Ion Chef)、シークエンス (Ion PGM) を行った。グローバルなメチル化・ヒドロキシメチル化割合は ELISA kit を用いて定量した。

(3) ヒト iPS 細胞におけるサンプル調整：ヒト PSCs は、タカラバイオ社より購入した Cellartis® human iPS cell line 12 (ChiPSC12) を使用した。タバコ煙抽出液 (CSC) は 3R4F 研究用タバコ抽出液 (40mg/mL) を用い、さまざまな濃度と処理時間で回収した細胞から DNA を抽出した。

(4) 統計解析：喫煙曝露とメチル化率との関連は線形回帰分析、喫煙曝露と ADHD リスクにおけるメチル化の関連は Mediation 解析を行った。

### 4. 研究成果

(1) 胎児期喫煙曝露と DNA 修飾変化の関連：

コチニン曝露 3 群において各 CpG のメチル化率に差があるかについて一元配置分散分析を行った。AHRR は 5CpGs, CYP1A1 は 6CpGs, MYO1G は 20CpGs, GF11 は 21CpGs で有意差 ( $P < 0.05$ ) を認め、ESR1 は全ての CpGs で有意差が認められなかった (Fig. 1)。ヒドロキシメチル化については全ての領域でその割合が低く、比較解析ができなかった。本研究で解析した 5 つの遺伝子はこれまでの網羅的メチル化解析から喫煙曝露とメチル化変化が報告されており、次世代シークエンサーを用いたメチル化解析においても領域 (CpG クラスタ) として同様のメチル化変化することが確認された。一方でこれらの領域のヒドロキシメチル化率はほとんどなされていないもしくは検出限界以下であることから、喫煙曝露による DNA 修飾への影響は DNA メチル化変化が主であると考えられる。

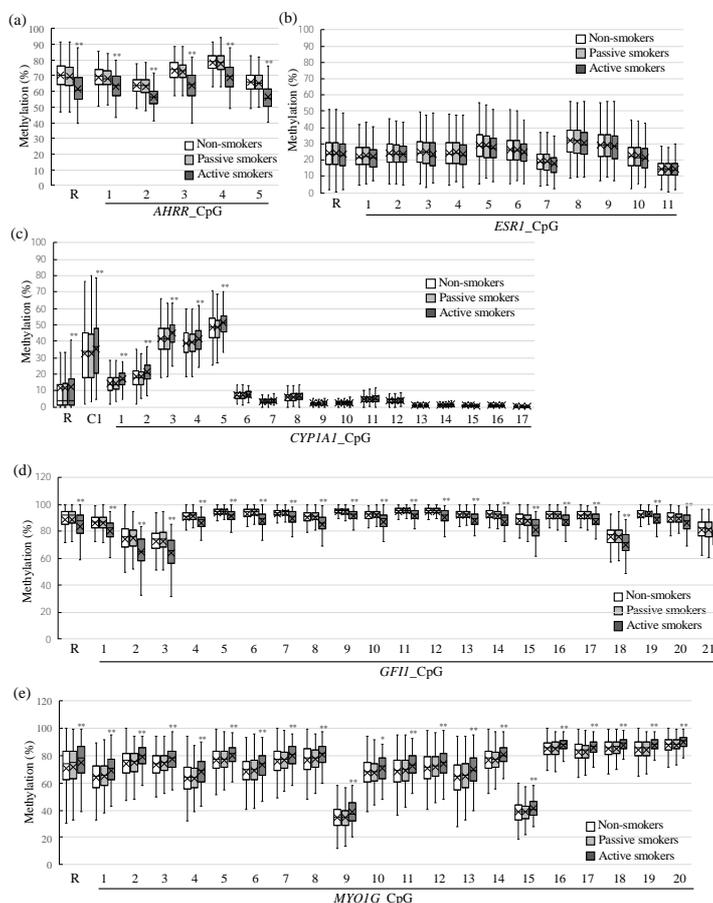
さらに出産年齢、出産歴、世帯収入、飲酒、子の性別、NGS 実験年を調整変数として胎児期喫煙と各 CpG サイトのメチル化の関連について重回帰分析を行った。その結果、能動喫煙と AHRR

および GF11 の全ての CpGs で有意なメチル化低下が認められた。一方で MYO1G の全ての CpGs および CYP1A1 は 17CpGs 中前半の 5CpGs で有意なメチル化増加が認められた。ESR1 は全ての CpGs で有意な関連は認められなかった (Fig. 2)。

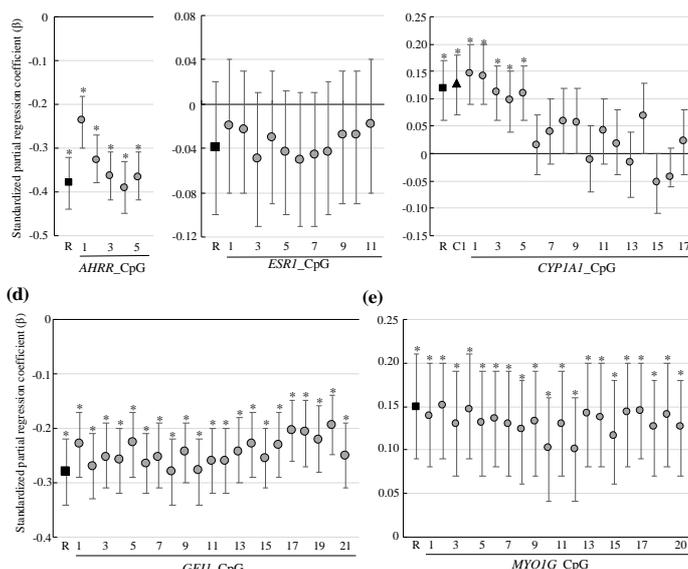
(2) 胎児期喫煙曝露と ADHD の関連とメチル化変化の介在：

まず胎児期の喫煙状況を曝露、6歳児の ADHD 疑いをアウトカムとして、出産年齢、出産歴、世帯収入、飲酒、子の性別、NGS 実験年を調整変数としてロジスティック回帰分析を行った。その結果、能動喫煙 (crude OR = 2.04; 95% CI [1.25, 3.34], Adjusted OR = 1.89; 95% CI [1.14, 3.15], ) で有意な関連が認められた。一方で受動喫煙は有意な関連が認められなかった (crude OR = 1.33; 95% CI [0.95, 1.87], Adjusted OR = 1.17; 95% CI [0.82, 1.66] )。

次に DNA メチル化の変化が妊娠中の母親の能動喫煙と子供の ADHD リスク増加との関連を媒介するかどうか日いて解析した。その結果、GF11 領域の DNA メチル化が、妊娠中の母親の喫煙と子供の ADHD リスク増加との関連における総効果の 48.4% を媒介することが示された (Fig. 3)。他の遺伝子領域の DNA メチル化は、統計的に有意な媒介効果は見られなかった。我々の結果は妊娠中の母親の喫煙が GF11 で低メチル化を引き起こし、小児期の ADHD リスク増加に寄与する可能性があることを示唆しています。GF11 は、造血や発癌などの多様な発生状況において重要な役割を果たす転写抑制因子である。GF11 は、T ヘルパー 1 型 (Th1) 型免疫応答の調節、および T ヘルパー 2 型 (Th2) 細胞の発達の促進に関与しています (Immunology, 2016)。ADHD は、耳の感染症やアトピー性疾患など、Th1 および Th2 を介した障害の両方と高い併存疾患であり (Eur Child Adolesc Psychiatry, 2014)、ADHD がアトピー性疾患に関連しておりアトピー性疾患に苦しむ患者は ADHD を発症する可能性が 30~50% 高いという報告がある (Ann Epidemiol, 2013)。しかしながら、GF11 のエピジェネティクス異常が ADHD の病態分子メカニズムにどのように関与しているかはよくわかっていない。



**Figure 1.** Comparison of methylated CpG sites among non-smokers, passive smokers, and active smokers. (a) *AHRR*, (b) *ESR1*, (c) *CYP1A1*, (d) *GF11*, and (e) *MYO1G*. Methylation levels (%) at each CpG are indicated for each smoking category. The error bars display the 95% confidence intervals. \* $P < 0.05$

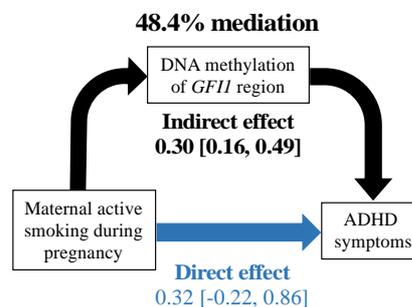


**Figure 2.** The association between maternal cotinine levels and DNA methylation in comparison with that in non-smokers. (a) *AHRR*, (b) *ESR1*, (c) *CYP1A1*, (d) *GF11*, and (e) *MYO1G*. The squares indicate the average methylation of all analyzed CpG sites (regions). The triangle indicates the CpG cluster. The circles indicate the methylation of individual CpG sites. Standardized partial regression coefficient ( $\beta$ ) was adjusted for maternal age, family income, maternal alcohol consumption during pregnancy, parity, child sex, and pre-pregnancy BMI. The error bars display the 95% confidence intervals. \* $p < 0.05$

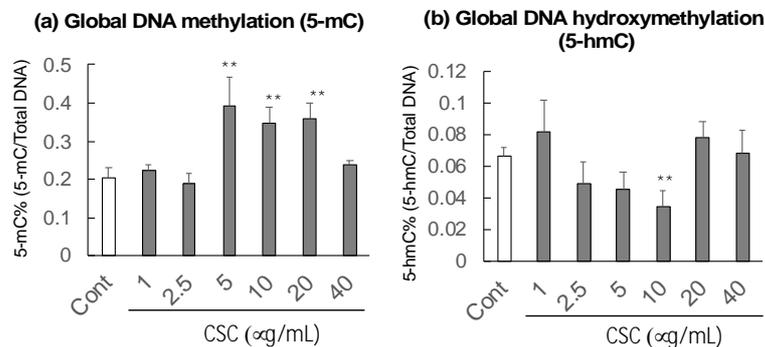
(3) ヒト iPS 細胞におけるタバコ煙抽出液(CSC)曝露による DNA 修飾解析：

出生コホート研究において臍帯血 DNA は貴重な検体であることから、解析に使用できる量が限られることから、我々は発生段階を模倣した (DOHaD モデル) 実験系であるヒト iPS 細胞を用いて、グローバルな DNA メチル化 (5-mC) およびヒドロキシメチル化 (5-hmC) を解析した。5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の CSC 曝露でコントロールと比較して有意に 5-mC が増加することがわかった (Fig. 4a)。一方で 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の CSC 曝露でコントロールと比較して有意に 5-hmC が減少することがわかった (Fig. 4b)。これらの結果から、CSC 曝露において DNA メチル化とヒドロキシメチル化は逆相関していることがわかった。また遺伝子発現に影響をしない CSC 曝露濃度でもエピジェネティクスには影響を及ぼすことが示唆された。

ヒト iPS 細胞において CSC 曝露によりグローバルなヒドロキシメチル化が減少していた。メチル化が 20~40%の割合に対し、ヒドロキシメチル化は 4~8%程度とかなり低い割合であった。今回同定はできなかったが、喫煙曝露に対してヒドロキシメチル化が変化しやすい遺伝子領域が存在する可能性も考えられるため、今後網羅的なヒドロキシメチル化解析により標的遺伝子の有無を明らかにする必要がある。



**Figure 3** Mediation of the association between active smoking during pregnancy and ADHD symptoms via DNA methylation of GFII regions. Percent mediation was calculated as the indirect effect derived by the total (indirect + direct) effect  $\times$  100%.



**Figure 4** Changes in DNA methylation (a) and hydroxymethylation (b) due to CSC exposure in hiPSC cells.  $p < 0.05$

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Watanabe A, Miyake K, Nordlund J, Syvanen AC, van der Weyden L, Honda H, Yamasaki N, Nagamachi A, Inaba T, Ikawa T, Urayama KY, Kiyokawa N, Ohara A, Kimura S, Kubota Y, Takita J, Goto H, Sakaguchi K, Minegishi M, Iwamoto S, Shinohara T, Kagami K, Abe M, Akahane K, Goi K, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 136(20)
2. 論文標題 Association of aberrant ASNS imprinting with asparaginase sensitivity and chromosomal abnormality in childhood BCP-ALL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2319-2333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2019004090.	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 Hanihara M, Miyake K, Watanabe A, Yamada Y, Oishi N, Kawataki T, Inukai T, Kondo T, Kinouchi H.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Assessment of MGMT methylation status using high-performance liquid chromatography in newly diagnosed glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13148-020-00968-5.	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 Watanabe H, Miyake K, Matsuoka T, Kojima R, Sakurai D, Masuyama K, Yamagata Z.	4. 巻 35(5)
2. 論文標題 LPCAT2 Methylation, a Novel Biomarker for the Severity of Cedar Pollen Allergic Rhinitis in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Rhinol Allergy.	6. 最初と最後の頁 631-639
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1945892420983646.	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 Miyake Kunio, Miyashita Chihiro, Ikeda-Araki Atsuko, Miura Ryu, Itoh Sachiko, Yamazaki Keiko, Kobayashi Sumitaka, Masuda Hideyuki, Ooka Tadao, Yamagata Zentarō, Kishi Reiko	4. 巻 13
2. 論文標題 DNA methylation of GF11 as a mediator of the association between prenatal smoking exposure and ADHD symptoms at 6?years: the Hokkaido Study on Environment and Children ' s Health	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13148-021-01063-z	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 Miura Ryu, Ikeda-Araki Atsuko, Ishihara Toru, Miyake Kunio, Miyashita Chihiro, Nakajima Tamie, Kobayashi Sumitaka, Ishizuka Mayumi, Kubota Takeo, Kishi Reiko	4. 巻 783
2. 論文標題 Effect of prenatal exposure to phthalates on epigenome-wide DNA methylations in cord blood and implications for fetal growth: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 147035 ~ 147035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2021.147035	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 Kojima Reiji, Shinohara Ryoji, Horiuchi Sayaka, Otawa Sanae, Yokomichi Hiroshi, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Miyake Kunio, Yamagata Zentaro	4. 巻 201
2. 論文標題 Association between gestational hair dye use and allergies at 3 years old: the Japan environment and Children's study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 111530 ~ 111530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2021.111530	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 Watanabe Atsushi, Miyake Kunio, Akahane Koshi, Goi Kumiko, Kagami Keiko, Yagita Hideo, Inukai Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Epigenetic Modification of Death Receptor Genes for TRAIL and TRAIL Resistance in Childhood B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 864 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12060864	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 Yokomichi Hiroshi, Mochizuki Mie, Tsuchida Akiko, Kojima Reiji, Horiuchi Sayaka, Ooka Tadao, Akiyama Yuka, Miyake Kunio, Otawa Sanae, Shinohara Ryoji, Inadera Hidekuni, Yamagata Zentaro	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of the incidence of atopic dermatitis until 3 years old with birth month and with sunshine duration and humidity in the first 6 months of life: Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e047226 ~ e047226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-047226	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 Watanabe Daisuke, Yagasaki Hideaki, Narusawa Hiromune, Saito Tomohiro, Mitsui Yumiko, Miyake Kunio, Ohta Masanori, Inukai Takeshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Screening of frequent variants associated with congenital hypothyroidism: a comparison with next generation sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1411 ~ 1419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endoerj.EJ21-0353	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 Yokomichi Hiroshi, Mochizuki Mie, Kojima Reiji, Horiuchi Sayaka, Ooka Tadao, Akiyama Yuka, Miyake Kunio, Kushima Megumi, Otawa Sanae, Shinohara Ryoji, Yamagata Zentaro	4. 巻 69
2. 論文標題 Mother's iodine exposure and infants' hypothyroidism: the Japan Environment and Children's Study (JECS)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 9 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endoerj.EJ21-0168	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 Uchinuma Hiroyuki, Tsuchiya Kyoichiro, Sekine Tetsuo, Horiuchi Sayaka, Kushima Megumi, Otawa Sanae, Yokomichi Hiroshi, Miyake Kunio, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Kojima Reiji, Shinohara Ryoji, Hirata Shuji, Yamagata Zentaro, Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 45
2. 論文標題 Gestational body weight gain and risk of low birth weight or macrosomia in women of Japan: a nationwide cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Obesity	6. 最初と最後の頁 2666 ~ 2674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-021-00947-7	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 Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Association of allele-specific methylation of the <i>ASNS</i> gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 212 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004271	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 Kojima Reiji, Shinohara Ryoji, Kushima Megumi, Horiuchi Sayaka, Otawa Sanae, Yokomichi Hiroshi, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Miyake Kunio, Yamagata Zentaro, the Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 183
2. 論文標題 Association between Household Income and Allergy Development in Children: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 201 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519153	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 Horiuchi Sayaka, Shinohara Ryoji, Otawa Sanae, Kushima Megumi, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Kojima Reiji, Yokomichi Hiroshi, Miyake Kunio, Yamagata Zentaro, The Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 4
2. 論文標題 Elective cesarean delivery at term and its effects on respiratory distress at birth in Japan: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Health Science Reports	6. 最初と最後の頁 e421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hsr2.421	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 Ooka Tadao, Horiuchi Sayaka, Shinohara Ryoji, Kojima Reiji, Akiyama Yuka, Miyake Kunio, Otawa Sanae, Yokomichi Hiroshi, Yamagata Zentaro, on behalf of the Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between Maternal Exposure to Chemicals during Pregnancy and the Risk of Foetal Death: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 11748 ~ 11748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph182211748	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 Horiuchi Sayaka, Shinohara Ryoji, Otawa Sanae, Kushima Megumi, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Kojima Reiji, Yokomichi Hiroshi, Miyake Kunio, Hirai Hiroyuki, Hashimoto Koichi, Shimabukuro Michio, Yamagata Zentaro, Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 18
2. 論文標題 Influence of Maternal Active and Secondhand Smoking during Pregnancy on Childhood Obesity at 3 Years of Age: A Nested Case?Control Study from the Japan Environment and Children's Study (JECS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 12506 ~ 12506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph182312506	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 Horiuchi Sayaka, Sakamoto Haruka, Abe Sarah K., Shinohara Ryoji, Kushima Megumi, Ottawa Sanae, Yui Hideki, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Kojima Reiji, Yokomichi Hiroshi, Miyake Kunio, Mizutani Takashi, Yamagata Zentaro	4. 巻 16
2. 論文標題 Factors of parental COVID-19 vaccine hesitancy: A cross sectional study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0261121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0261121	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 Yokomichi Hiroshi, Mochizuki Mie, Kojima Reiji, Horiuchi Sayaka, Ooka Tadao, Akiyama Yuka, Miyake Kunio, Kushima Megumi, Ottawa Sanae, Shinohara Ryoji, Yamagata Zentaro, on behalf of the Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 19
2. 論文標題 High Incidence of Atopic Dermatitis among Children Whose Fathers Work in Primary Industry: The Japan Environment and Children's Study (JECS)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1761 ~ 1761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph19031761	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 Kojima Reiji, Yokomichi Hiroshi, Akiyama Yuka, Ooka Tadao, Miyake Kunio, Horiuchi Sayaka, Shinohara Ryoji, Yamagata Zentaro, Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 63
2. 論文標題 Association between preterm birth and maternal allergy considering IgE level	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1026 ~ 1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14635	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 渡邊 敦, 三宅 邦夫, 篠原 珠緒, 原間 大輔, 笠井 慎, 村上 寧, 赤羽弘資, 合井 久美子, 山田 有理子, 砂村 栄一郎, 與谷 卓也, 犬飼 岳史
2. 発表標題 白血病細胞のASNS遺伝子のメチル化解析におけるHPLC法の有用性
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 埴原 光人、川瀧 智之、荻原 雅和、三宅 邦夫、渡邊 敦、大石 直輝、山田有理子、犬飼 岳史、木内 博之
2. 発表標題 膠芽腫におけるMGMT遺伝子メチル化の新規解析法 -HPLC法-
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第79回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大石 直輝, 佐藤 啓, 川島 一郎, 瀬川 高弘, 三宅 邦夫, 望月 邦夫, 桐戸 敬太, 近藤 哲夫
2. 発表標題 STAT3活性化変異を有する節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型はCD30を高発現する
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅邦夫
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた発生初期からのタバコ煙曝露による神経細胞分化への影響
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 胃がん細胞の増殖抑制剤、胃がんの腫瘍形成抑制剤、胃がんを治療するための医薬、及び薬効予測方法	発明者 犬飼 岳史、渡邊 敦、赤羽 弘資、三宅 邦夫	権利者 国立大学法人山梨大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2021-116120	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

山梨大学大学院総合研究部医学域社会医学講座ホームページ  
<https://www.med.yamanashi.ac.jp/social/heal0sci/>

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	幸田 尚  (Kohda Takashi)  (60211893)	山梨大学・大学院総合研究部・教授   (13501)	
研究分担者	宮下 ちひろ  (Miyashita Chihiro)  (70632389)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任教授   (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