

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390152

研究課題名(和文) 出生コホートをを用いた7歳児のアトピー性皮膚炎に関する環境要因と遺伝要因の解明

研究課題名(英文) Environmental and Genetic risk factors of Atopic dermatitis among 7-year old children in birth cohort

研究代表者

荒木 敦子 (ARAKI, Atsuko)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・准教授

研究者番号：00619885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎(AD)の環境要因として自宅のダニアレルゲンや化学物質曝露、遺伝的素因のフィラグリンFLG遺伝子の変異、さらにこれらの要因を複合的に明らかにすることを目的とした。研究対象は出生コホート北海道スタディの7歳児で、1,064名のうち約10%が変異を保有し、国内外の先行研究と同程度であった。FLG変異があることが、2歳・4歳時のADのオッズ比をそれぞれ1.6倍・1.5倍上昇させたが、7歳時では有意な上昇を認めなかった。環境要因では、ハウスダスト中の化学物質DiNP濃度が高いことが児のADのオッズ比を1.3倍上げ、FLG変異で層別すると、変異がない群でオッズ比を1.45倍上げた。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the risk of environmental factors such as mite allergens, phthalates, and organophosphate in house dust and filaggrin (FLG) gene variants on atopic dermatitis (AD) among 7 years old children who are participating in the Hokkaido study on Environment and Children's Health. About 10% of the participants in this study had FLG gene variants, which was consistent with other previous studies. The children with FLG gene variants significantly increased the risk of AD at 2 and 4 years of age, but were not at 7 years of age. Among 7 years old children with high levels of DiNP and without FLG gene variants significantly increased the risk of AD.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：環境 アレルギー・喘息 アトピー性皮膚炎 衛生 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は、慢性の炎症性皮膚疾患である。1960年代以降、有病率は3倍以上に増加したうえ、寛解する割合が減少して、重症患児は症状が長期に持続する傾向にあることが指摘されている。

一般的に、アトピー性皮膚炎の病因は、免疫学的要因、皮膚のバリア機能異常、環境の複合要因が関与しているとされる(清水宏2011)。アトピー性皮膚炎の病因として表皮に発現し、角質の形成と皮膚の保湿に重要な役割を果たすフィラグリンをコードする遺伝子(*FLG*)の変異については、アトピー性皮膚炎の発症に極めて重要である[1] [2]。*FLG*変異はアトピー性皮膚炎患者の25-50%に見られ[1]るが、日本人患者では欧米人とは異なる部位に*FLG*変異が認められた[3] [4]。しかし、*FLG*変異とアトピー性皮膚炎の関連についての大規模コホート研究は少なく、両者の関連は十分に解析されていない。

一方、近年の住宅性能の向上による気密化や湿度環境の変化、合成化学物質の使用など、住環境が大きく変化している。環境要因として、胎児期のダニアレルゲン曝露[5]、ポリ塩化ビニル製の床材使用、あるいは可塑剤フタル酸エステル類のハウスダスト中濃度が高いことが、喘息やアレルギーのリスクとなる可能性が報告されている[6] [7] [8]。

申請者は、これまでに自宅の空気中ホルムアルデヒド・揮発性有機化合物(VOC)、微生物由来VOC、空気中真菌量、ダスト中ダニアレルゲン量、および可塑剤・難燃剤のフタル酸エステル類・リン酸トリエステル類の環境測定を実施し、室内空気質汚染によるアレルギーのリスクについて研究を行った[9]。その結果、アトピー性皮膚炎とダニアレルゲン量との関連はなかったものの、ダスト中フタル酸エステル類[12]、リン酸トリエステル類[13]濃度とアトピー性皮膚炎や皮膚の過敏症状の有訴との有意な関連を報告した。また、札幌市小学生を対象にした調査で、アトピー性皮膚炎と自宅の湿度環境との関連を報告した[14]。しかし、アトピー性皮膚炎の遺伝的要因と環境リスク要因を包括的に評価した報告はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、学童のアトピー性皮膚炎への影響として、環境中のダニアレルゲンや化学物質への曝露要因に加え、*FLG*の変異による遺伝素因との関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

平成13年からリクルートを開始し、妊婦20,838人が登録している「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」大規模出生コホートを用いる。本コホートは胎児期・出生時の生体試料が収集保存されており、出生後もフォローアップ調査を継続しており、7歳児にはアレルギーに関する調査を行っている。

FLG 遺伝子の解析

本研究では平成26年3月までに7歳に達した児7,350名のうち、平成26年12月までに調査票のクリーニングが終了した2,807名について、出生時に採取した臍帯血、7歳調査票、妊娠初期調査票、新生児個票または生後4ヶ月調査票の全てが揃い、自宅環境調査を実施した1,066名から、アウトカムとなるアレルギー性皮膚炎のデータに欠損があった2名を除き、最終的な対象者1,064名の*FLG*遺伝子を解析した。

FLG 変異と環境要因による影響解析

自宅のダストと尿の採取に同意が得られた2,087名のうち1,561名よりハウスダストと尿を回収した。ダスト中の環境要因(ダニアレルゲン量、フタル酸エステル類濃度、リン酸トリエステル類濃度)と尿の*FLG*変異のデータが揃う532名とした。

(2) アウトカム評価

アトピー性皮膚炎は、保護者が記入したISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 調査票日本語訳版により評価した。

(3) 曝露評価

同意が得られた児の自宅ダストサンプルを収集した。ダストサンプルの収集は、専用のダストバックを対象者に送付し、自宅の居間および児の寝室の床ダストを掃除機にて収集後、返送を依頼した。ダスト中アレルゲン量は、ダニ抗原測定キット(ニチニチ製薬株式会社)を用い、1,561名のDer f1とDer p1をELISAにて測定した。さらに、ダスト中の環境化学物質として、別途中央労働災害防止協会の協力を得て、GC/MSにて分析したフタル酸エステル類6化合物、リン酸エステル類11化合物の値を用いた。

(4) 遺伝的素因の評価

児の保存臍帯血からDNAを抽出し、PCRで増幅後、*FLG*の変異の有無を解析した。本研究では、研究分担者のグループにより、既に日本人で同定された11個の*FLG*変異[3, 4, 15]のうち、極めて頻度の低い変異を除いた3321delA、S1695X、Q1701X、S2554X、S2889X、S3296X、K4022X、新規変異Xについて、Sanger法によるダイレクトシーケンシングにてスクリーニングを行った。使用したプライマーセットとPCR条件は、既報告のものを用いた[16]。

(5) 統計解析

ダスト中の環境曝露要因は、検出限界値(LOD)以下の場合は半値を代入した。Der f1とDer p1の合計をDer1として解析に用いた。カテゴリー変数と連続変数間はMann-Whitney U検定、あるいはt検定を行った。*FLG*変異の有無、ダスト中の環境曝露要因とアトピー性皮膚炎のリスクとの関連は、ダスト中の環境曝露要因を自然対数に変換後、児の性別、母親のアトピー性皮膚炎の既往歴、じゅうたんの敷詰めの有無で調整したロジスティック回帰分析を行い、さらに

FLG 変異の有無で層別した。

全ての統計解析は、有意水準 5%とし、統計ソフト SPSS 22.0 および JMP 5.0 を使用した。

(6) 倫理的配慮

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規定に従って実施した。インフォームド・コンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行い、個人データは匿名化し、保管は厳重に行った。

4. 研究成果

(1) アトピー性皮膚炎有病と FLG 変異保有者

1,065 人中 96 人に FLG 遺伝子変異を認め (heterozygote が 93 人、compound heterozygote が 3 人)、解析集団の 9.3%が FLG 遺伝子変異を有していた。変異の内訳は、3321delA: 15 人、S1695X: 0 人、Q1701X: 2 人、S2554X: 11 人、S2889X: 38 人、S3296X: 7 人、K4022X: 27 人、新規変異: 2 人であった。FLG 遺伝子変異とアトピー性皮膚炎の関連について解析したところ、2 歳時、4 歳時では、オッズ比がそれぞれ 1.55 (95% 信頼区間: 1.08-2.22)、1.47 (95% 信頼区間: 1.03-2.09) であり有意差を認めしたが、7 歳時ではオッズ比が 1.34 (95% 信頼区間: 0.95-1.90) であり、有意差を認めなかった。また、アトピー性皮膚炎の重症度については、FLG 遺伝子変異保有群のほうが非保有群と比べて有意に高かった (4 歳時)。しかしながら、変異の種類と重症度の間には明らかな相関は認めなかった。FLG 遺伝子変異やアトピー性皮膚炎の有無と気管支喘息の発症率には、有意差を認めなかった。

(2) FLG 変異と環境要因による影響

対象者の特徴

対象者 532 名のうち、アトピー性皮膚炎がある者は 137 名 (25.8%)、喘息、アレルギー性鼻結膜炎がある児はそれぞれ 54 名 (10.2%)、80 名 (15.0%) であった。アトピー性皮膚炎の既往歴がある母親、父親はそれぞれ 91 名 (17.1%)、57 名 (10.7%) であった。アトピー性皮膚炎のある児はない児と比較して、男児、喘息あり、アレルギー性鼻結膜炎あり、母親のアトピー性皮膚炎の既往歴あり、自宅のカビ臭ありが有意に多かった。FLG 変異があった者は 49 名 (9.2%) で、女児 (12.0%) が有意に多かった。児の自宅環境と FLG 変異との間に有意な関連は認められなかった。

表 1 にダスト中フタル酸エステル類濃度、リン酸トリエステル類濃度、ダニアレルゲン量の分布を示す。FLG 変異のない群はある群よりも有意にリン酸トリエステル TBEP およびダニアレルゲン Der1 が高濃度であった。その他の環境曝露要因との間に有意な関連は認められなかった。

表 2 に FLG 変異の有無によるダスト中環境要因と児のアトピー性皮膚炎との関連を示す。ダスト中の DiNP 濃度が約 2.7 倍上昇すると、アトピー性皮膚炎に対するオッズ比が 1.30 (95% CI: 1.14-1.60) で有意だった。また、FLG 遺伝子変異

の有無で層別したところ、FLG 遺伝子の変異がない群で、DiNP 濃度に対するアトピー性皮膚炎のオッズ比が 1.45 (95% CI: 1.20-1.74) と有意だったが、FLG 遺伝子変異ありの群では有意差は認められなかった。さらに、ダスト中の各環境曝露要因と FLG 遺伝子変異の交互作用を検討したところ、DiNP および Der1 で相互作用が認められ、FLG 遺伝子の変異がある群でアトピー性皮膚炎のリスクが低下し、変異がない群で上昇した。

表1. Distributions of phthalate, PFRs, and mite allergens in house dust (n=532)

	LOD	LOD(%)	Min	25th	Median	75th	Max
Phthalates							
DMP	0.28	24.4	<LOD	<LOD	<LOD	0.33	37.85
DEP	0.68	23.5	<LOD	<LOD	<LOD	0.71	16.04
DIBP	0.31	79	<LOD	1.5	3.4	7.0	158.8
DnBP	0.46	99.5	<LOD	24.2	42.7	88.6	1084.2
BBP	0.15	95.2	<LOD	0.7	1.6	4.9	596.1
DEHP	0.57	99.8	<LOD	945.6	1378.4	2012.6	21849.0
DINP	0.66	100	2.0	47.8	102.7	228.7	4952.6
DEHA	0.74	44.3	<LOD	0.4	2.6	11.9	1670.2
PFRs							
TMP	0.4	1.4	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	13.4
TEP	0.13	29	<LOD	<LOD	<LOD	0.2	15.4
TPP	0.18	82.8	<LOD	0.3	0.4	0.6	11.2
TBP	0.26	42.1	<LOD	<LOD	<LOD	0.7	36.2
TCIP	0.2	97.5	<LOD	0.5	0.9	2.2	114.4
TCEP	0.25	89.8	<LOD	0.4	0.8	2.0	756.1
TEHP	0.18	83.3	<LOD	0.2	0.4	0.6	50.8
TBEP	0.15	96.2	<LOD	16.0	49.8	178.7	8052.6
TDCPP	0.28	69.7	<LOD	<LOD	0.4	1.6	1624.0
TPhP	0.52	71.3	<LOD	<LOD	0.6	1.1	23.7
TCP	0.23	57.9	<LOD	<LOD	<LOD	0.4	28.1
Mite allergens							
Derf1		96.1	<LOD	0.5	1.5	4.1	76.8
Derp1		35.7	<LOD	<LOD	<LOD	0.4	105.4
Der1		98.2	<LOD	0.8	2.5	6.9	108.9

表2. The association between children's AD and Phthalates, PFRs, and Mite allergen in house dust

	Adjusted OR	(95% CI)	P value	Interaction p value
All children (n=532)				
DEHP	0.93	(0.72, 1.21)	0.595	0.253
DINP	1.30	(1.14, 1.6)	0.001	0.033
TPhP	1.05	(0.83, 1.32)	0.709	0.798
TBEP	0.96	(0.88, 1.05)	0.360	0.868
Der1	1.02	(0.89, 1.17)	0.741	0.036
Children w/ mutated FLG gene (n=49)				
DEHP	0.50	(0.2, 1.3)	0.156	
DINP	0.61	(0.32, 1.19)	0.147	
TPhP	1.09	(0.53, 2.24)	0.815	
TBEP	1.03	(0.81, 1.3)	0.826	
Der1	0.60	(0.34, 1.06)	0.078	
Children w/o mutated FLG gene (n=483)				
DEHP	0.98	(0.74, 1.3)	0.913	
DINP	1.45	(1.20, 1.74)	<0.001	
TPhP	1.04	(0.81, 1.33)	0.777	
TBEP	0.96	(0.88, 1.06)	0.417	
Der1	1.08	(0.93, 1.25)	0.332	

Phthalates and PFRs values were Log_e (Ln) transformed.

Adjusted for gender, mother's history of AD, and wall-to-wall carpeting in the house.

Interaction term was included in adjusted model to assess potential effect modification by FLG mutation.

考察

英国の学童調査では FLG 遺伝子変異の保有率は 13.8% であり、北海道八雲町の成人を対象にした八雲スタディでの変異の保有率は 11.1% であった。今回の我々の結果でも対象集団の約 10% 弱が変異を保有しており、FLG 遺伝子変異の保有率は日本でも英国でも約 10% 程度と推測された。すなわち、人口の少なくとも 1 割は遺伝的に皮膚バリア機能が低下しており、経皮的に易感作性でアトピー性皮膚炎を発症しやすいことが予想される。また、欧米の研究では、FLG 遺

伝子変異はアトピー性皮膚炎の重要な発症因子であることが示されており(オッズ比:2.13~4.78)、日本人でも両者に有意な相関は認められたが、欧米のデータと比べるとオッズ比はやや低めであった。

札幌市小学生を対象とした住宅調査と比較すると、DEHP、DnBP、DiNP濃度は本研究と大きな差はなかった。リン酸トリエステル類についてはTBEP濃度が本研究の方がやや高かったが、大きな差はなかった。ダニアレルゲンDer1は中央値、検出率ともに本研究の方が高い値を示した。これは、札幌市小学生を対象とした調査は訪問調査で、調査者が共通の小型掃除機でダストを採取した。一方、本研究では対象者が自宅の掃除機を用い採取した。このようなサンプリング手法の違いがダニアレルゲン量に影響したのだと考えられる。

これまでにDiNPを耳に静脈投与したマウスで投与部位の肥大や好酸球性炎症などのアトピー様症状が認められたことから、DiNPによるアトピー性皮膚炎への影響が報告されている[17]。本研究でも、ダスト中のDiNP濃度が高いことが児のアトピー性皮膚炎のリスクを上げた。さらに、*FGL* 遺伝子で層別したところ、変異がない群のみでリスクを上げた。一般に*FLG*変異はアトピー性皮膚炎患者の25-50%に見られ、アトピー性皮膚炎との強い相関関係が示されている[1,2]が、本研究ではこのような関連は認められず、むしろ、*FLG*変異がある群で7歳のアトピー性皮膚炎のリスクが低下するという逆向きの結果を認めた。これは、*FLG*変異のある児は、幼少期から角質の形成や皮膚の保湿機能の低下が見られることで、既に保湿や治療等を行い症状が緩解し、質問票の回答に反映されていない、もしくは、住環境やライフスタイルへの配慮がダスト濃度に影響した可能性が考えられる。しかし、本研究ではこのような交絡を十分に調整しきれなかった。今後は、対象児の生後から現在までのアトピー性皮膚炎の緩解や再発なども考慮した環境要因および*FLG*遺伝子変異との関連を検討する必要がある。

<引用文献>

1. Palmer, C.N., et al., Nat Genet, 2006. **38**(4): p. 441-6.
2. Brown, S.J., et al., J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(4): p. 940-46 e3.
3. Nomura, T., et al., J Invest Dermatol, 2008. **128**(6): p. 1436-41.
4. Nomura, T., et al., J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(2): p. 434-40.
5. Hagendorens, M.M., et al., Pediatr Allergy Immunol, 2004. **15**(4): p. 308-15.
6. Larsson, M., et al., Indoor Air, 2010. **20**(6): p. 494-501.
7. Bornehag, C.G., et al., Environmental Health Perspectives, 2004. **112**(14): p. 1393-1397.
8. Jaakkola, J.J.K., et al., American Journal of Public Health, 1999. **89**(2): p. 188-192.
9. Kishi, R., et al., Indoor Air, 2009. **19**(3): p. 243-254.
10. Takigawa, T., et al., Int Arch Occup Environ

Health, 2010. **83**(2): p. 225-235.

11. Saijo, Y., et al., Indoor Air, 2011. **21**(3): p. 253-63.
12. Ait Bamai, Y., et al., Sci Total Environ, 2014. **485-486c**: p. 153-163.
13. Araki, A., et al., Indoor Air, 2014. **24**(1): p. 3-15.
14. Ukawa, S., et al., Int Arch Occup Environ Health, 2013. **86**(7): p. 777-787.
15. Nemoto-Hasebe, I., et al., Br J Dermatol, 2009. **161**(6): p. 1387-90.
16. Sandilands, A., et al., Nat Genet, 2007. **39**(5): p. 650-4.
17. Koike, E., et al., Environ Health Perspect, 2010. **118**(4): p. 472-8.

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計19件)

1. Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Yoshioka E, Kanazawa A, Cong S, Kishi R, Comparisons of urinary phthalate metabolites and daily phthalate intakes among Japanese families, Int J Hyg Environ Health, 査読有, in press, 2015
DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.03.013
2. Nomura T, Moriuchi R, Takeda M, Suzuki S, Kikuchi K, Ito T, Shimizu H, Shimizu S, J Dermatol, 査読有, in press, 2015
DOI: 10.1111/1346-8138.12916
3. Suzuki S, Nomura T, Mizuno O, Fujita Y, Shimizu H, Identification of previously unknown *SERPINB7* splice variants in patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis reveals the importance of the CD-loop of *SERPINB7*, Br J Dermatol, 査読有, in press, 2015, DOI: 10.1111/bjd.13890
4. Mizuno O, Nomura T, Ohguchi Y, Suzuki S, Nomura Y, Hamada Y, Hoshina D, Sandilands A, Akiyama M, McLean WH, Abe R, Shimizu H, Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin underlie a Japanese family with food-dependent exercise-induced anaphylaxis, J Eur Acad Dermatol Venereol, 査読有, 29, 2015, 805-808, DOI: 10.1111/jdv.12441
5. Nomura T, Yoneta A, Pohler E, Suzuki S, Osawa R, Mizuno O, Ohguchi Y, Nomura Y, Yamashita T, McLean WHI, Shimizu H, Punctate palmoplantar keratoderma type 1: a novel AAGAB mutation and efficacy of etretinate, Acta Derm Venereol, 査読有, 95(1), 2015, 110-111, DOI: 10.2340/00015555-1832
6. 乃村俊史, アトピー性皮膚炎のバリア異常とフィラグリン遺伝子, Mebio, 査読無, 32, 2015, 10-15
7. Araki A, Saito I, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R, Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants, Indoor Air, 査読有, 24, 2014, 3-15
DOI: 10.1111/ina.12054
8. Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E, Kanazawa A, Tajima S, Cong S, Tamakoshi A, Kishi R, Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings, Sci Total Environ, 査読有, 468-469, 2014, 147-157
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.107

9. Tajima S, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Ait Bamai Y, Yoshioka E, Kanazawa A, Shi C, Kishi R, Detection and exposure assessment organophosphate flame retardants in house dust in Japanese dwellings, *Sci Total Environ*, 査読有, 478, 2014, 190-199
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.121
 10. Cong S, Araki A, Ukawa S, Ait Bamai Y, Tajima S, Kanazawa A, Yuasa M, Tamakoshi A, Kishi R, The association between mechanical ventilation, flue use in heaters and asthma symptoms in Japanese schoolchildren-Across-sectional study in Sapporo, *Jap J Epi*, 査読有, 24(3), 2014, 230-238
DOI: 10.2188/jea.JE20130135
 11. Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R, Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults, *Sci Total Environ*, 査読有, 485-486, 2014, 153-163
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.03.059
 12. Mizuno O, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Ohguchi Y, Fujita Y, Nishie W, Sugiura K, Akiyama M, Shimizu H, Highly prevalent SERPINB7 founder mutation causes pseudo-dominant inheritance pattern in Nagashima-type palmoplantar keratosis, *Br J Dermatol*, 査読有, 171, 2014, 847-853
DOI: 10.1111/bjd.13076
 13. Kono M, Nomura T, Ohguchi Y, Mizuno O, Suzuki S, Tsujiuchi H, Hamajima N, McLean WH, Shimizu H, Akiyama M, Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy*, 査読有, 69, 2014, 537-540
DOI: 10.1111/all.12369
 14. Yoshida K, Kubo A, Fujita H, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, Nomura T, Shimizu H, Kouyama K, Ebihara T, Nagao K, Amagai M, Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 査読有, 134(4), 2014, 856-864
DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.001
 15. Ohguchi Y, Nomura T, Suzuki S, Mizuno O, Nomura Y, Nemoto-Hasebe I, Okamoto H, Sandilands A, Akiyama M, McLean WH, Shimizu H, A new filaggrin gene mutation in a Korean patient with ichthyosis vulgaris, *Eur J Dermatol*, 査読有, 24(4), 2014, 491-493
DOI: 10.1684/ejd.2014.2410
 16. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, Fujita Y, Suzuki S, Nomura T, Nakamura H, Nagao K, Obuse C, Shimizu H, Abe R, An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions, *Sci Transl Med*, 査読有, 6(245), 2014, 245ra295, DOI: 10.1126/scitranslmed.3008227
 17. 乃村俊史, バリアとアトピー性皮膚炎, 別冊 *BIO Clinica* 「慢性炎症と疾患」, 第3巻第2号, 査読無, 2014, 28-33
 18. Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Sasaki S, Okada E, Kobayashi S, Kashino I, Itoh K, Nakajima S, The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, Ten Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile - Updated 2013, *Environ Health Prev Med*, 査読有, 18(6), 2013, 429-450
DOI: 10.1007/s12199-013-0357-3
 19. Ukawa S, Araki A, Kanazawa A, Yuasa M, Kishi R, The relationship between atopic dermatitis and indoor environmental factors: a cross-sectional study among Japanese elementary school children, *Int Arch Occup Environ Health*, 査読有, 86, 2013, 777-787
DOI: 10.1007/s00420-012-0814-0
- [学会発表] (計18件)
1. Kishi R, Phthalates & Phosphate Flame Retardants (PFRs) in house dust and their associations with asthma and allergies, Summit on Child Health and the Environment 2014, 2014.10.11-13, Hong Kong (China)
 2. 乃村俊史, フィラグリンとアトピー性皮膚炎, 第78回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 2014.10.4-5, ホテル青森 (青森県・青森市)
 3. Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R, Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults, 26th ISEE Conference, 2014.8.24-28, Seattle (USA)
 4. 乃村俊史, 荒木敦子, 竹田真依, 鈴木翔多朗, 宮下ちひろ, 池野多美子, 佐々木成子, 秋山真志, 岸玲子, 清水宏, 北海道スタディ出生コホートをを用いたアレルギー疾患とフィラグリン遺伝子変異の関連解析, 第29回角化症研究会, 2014.8.2, 東京商工会議所 (東京都・千代田区)
 5. 乃村俊史, フィラグリン変異とアトピー疾患, 第113回日本皮膚科学会総会, 2014.5.30-6.1, 国立京都国際会館 (京都府・京都市)
 6. 乃村俊史, ここまでわかったアトピー性皮膚炎, 2014年アレルギー週間記念講演会, 2014.5.17, 帯広厚生病院 (北海道・帯広市)
 7. 叢石, 荒木敦子, 鶴川重和, アイツバマイゆふ, 多島秀司, 金澤文子, 湯浅資之, 玉腰暁子, 岸玲子, 札幌市内小学生の自宅における暖房、および機械換気の有無と児童の喘息, 第65回北海道公衆衛生学会, 2013.11.14-15, 札幌市生涯学習センターちえりあ (北海道・札幌市)
 8. 多島秀司, 荒木敦子, 河合俊夫, 坪井樹, アイツバマイゆふ, 叢石, 吉岡英治, 岸玲子, 札幌市128軒のハウスダスト中リン酸トリエステル類濃度と小学生のアレルギー疾患との関連, 第65回北海道公衆衛生学会, 2013.11.14-15, 札幌市生涯学習センターちえりあ (北海道・札幌市)
 9. Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Ait Bamai Y, Yoshioka E, Tajima S, Cong S, Ukawa S, Kishi R, Phthalate metabolites in urine and their relation to asthma and allergy in school children, Conference of ISEE, ISES and ISIAQ, 2013.8.19-23, Basel (Switzerland)

10. 乃村俊史, アトピー性皮膚炎と皮膚バリア障害, 函館小児科医学会学術講演会(招待講演), 2013.4.12, ベルクラシック函館(北海道・函館市)
11. アイツバマイゆふ, 荒木敦子, 坪井樹, 河合俊夫, 多島秀司, 叢石, 吉岡英治, 玉腰暁子, 岸玲子, アレルギーとダスト中フタル酸エステル濃度, 第 83 回日本衛生学会, 2013.3.24-26, 金沢大学(石川県・金沢市)
12. Araki A, Miyashita C, Ikeno T, Sasaki S, Tajima S, Ait Bamai Y, Cong S, Ukawa S, Kawai T, Tsuboi T, Okada E, Kishi R, Research plan for 7 year-old survey of the Hokkaido Study, BiCCA2012, 2012.11.17-23, Taipei(Taiwan)
13. 多島秀司, 荒木敦子, 坪井樹, 河合俊夫, 斎藤育江, アイツバマイゆふ, 竹田智哉, 鶴川重和, 吉岡英治, 岸玲子, ハウスダスト中に含まれるリン酸トリエステル類の濃度と住居環境, 第 64 回北海道公衆衛生学会, 2012.11.8-9, 札幌医科大学(北海道・札幌市)
14. 叢石, 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 竹田智哉, 早川敦司, 吉岡英治, 多島秀司, 鶴川重和, 玉腰暁子, 岸玲子, 小学生の住宅におけるハウスダスト中のエンドキシンならびに β -グルカン量とアレルギー性疾患に関する研究, 第 64 回北海道公衆衛生学会, 2012.11.8-9, 札幌医科大学(北海道・札幌市)
15. 清水宏, アトピー性皮膚炎の最新の話, 苫小牧小児科医学会学術講演会(特別講演), 2012.10.30, グランドホテルニュー王子(北海道・苫小牧市)
16. Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Ait Bamai Y, Takeda T, Yoshioka E, Tajima S, Ukawa S, Cong S, Kishi R, Determination of phthalate metabolites in urine of children and their family, ISES 22nd Annual Meeting, 2012.10.28-11.1, Seattle(USA)
17. 鶴川重和, 荒木敦子, 金澤文子, 湯浅資之, 吉岡英治, 岸玲子, 札幌市の小学生 4,500 名を対象とした自宅住環境と喘息、アトピー性皮膚炎に関する調査, 第 71 回日本公衆衛生学会, 2012.10.24-26, 山口市市民会館(山口県・山口市)
18. 乃村俊史, フィラグリン遺伝子変異とアトピー性皮膚炎, 第 111 回日本皮膚科学会総会(教育講演), 2012.6.2, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

(図書)(計3件)

1. 荒木敦子, 岸玲子, 小木和孝(編集代表), 労働科学研究所, 産業安全保健ハンドブック, 「室内空気質による健康障害」, 2013, 844-847
2. 五十嵐敦之(ゲスト編集), 宮地良樹(常任編集), 清水宏(常任編集), 文光堂, 1冊でわかる最新皮膚科治療, 2013, 328

3. 清水宏, 塩原哲夫・宮地良樹・渡辺晋一・佐藤伸一(編集), 医学書院, 今日の皮膚疾患治療指針, 「Hailey-Hailey 病」, 2012, 418-419

(その他)

ホームページ
北海道大学環境健康科学教育研究センター
<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/>

環境と健康ひろば

<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/hiroba/>

環境と子どもに関する北海道研究・北海道スタディー

<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/>

高校出張講義「北海道の人々が参加する環境と健康に関する研究」

(2014年9月26日、北海道札幌北高等学校)

(2014年12月17日、北海道札幌開成高等学校)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒木 敦子 (ARAKI, Atsuko)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・准教授

研究者番号: 00619885

(2) 研究分担者

乃村 俊史 (NOMURA, Toshifumi)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 50399911

岸 玲子 (KISHI, Reiko)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任教授

研究者番号: 80112449

清水 宏 (SHIMIZU, Hiroshi)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 00146672

(3) 連携研究者

佐々木 成子 (SASAKI, Seiko)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 30448831

(4) 研究協力者

アイツバマイ ゆふ (AIT BAMA, Yu)

多島 秀司 (TAJIMA, Shuji)

鶴川 重和 (UKAWA, Shigekazu)

叢 石 (CONG, Shi)