

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10022

研究課題名(和文)有機フッ素系化合物の胎児期曝露による発育・成長への影響 エピゲノムの関与 -

研究課題名(英文) Epigenetic effect of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on fetal development and later-long health

研究代表者

三浦 りゅう (Miura, Ryu)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・客員研究員

研究者番号：20506414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、有機フッ素化合物への胎児期曝露がDNAメチル化を介して生後の発育に影響を及ぼす可能性を前向き出生コホートにより実証することを目的とする。12歳時の肥満傾向(n=31)と曝露(8種)との関連を解析した結果(n=1,329)、PFOAで有意な負の関連が見られた。次に、肥満傾向児218名、コントロール282名を抽出し、臍帯血DNA約85万CpGのエピゲノム網羅的メチル化解析を行った結果、多重解析補正後の有意水準FDR $q < 0.05$ を満たすメチル化変化は検出されなかった。メチル化変化、小児期肥満、胎児期曝露との関連を詳細に検討するため、ケースサブコホート集団において曝露測定を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母体の環境要因によるエピゲノム変化が次世代の健康リスクの上昇・低下に関与するため、エピゲノムを介したメカニズムを解明することは環境化学物質のリスク評価および疾病予防にとって重要である。

本研究は、難燃剤などで多用される有機フッ素系化学物質の胎児期曝露に起因する臍帯血DNAのメチル化変化を介して、曝露が児の発育・成長に与える影響を出生前向きコホート研究により明らかにすることを目的とする。エピゲノムを介した胎児期環境による健康影響を引き起こすメカニズムが解明されれば、次世代の健康リスクの軽減や影響を減らすことに大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We examined the associations of obesity tendency at 12 years of age with prenatal exposure to Perfluoroalkyl substances (PFASs) and genome-wide DNA methylation changes in cord blood. Of the 8 PFASs analyzed, perfluorooctanoic acid (PFOA) were inversely associated with obesity tendency (per log10-unit: odds ratio (R)=0.23, 95% confidence intervals (95% CI), 0.06 to 0.89). While, in adjusted robust linear regression models, there was no CpG with significant epigenome-wide methylation alteration (FDR q-value < 0.05). In a previous study, we found a PFOA associated-down methylation region on the GFPT2 gene, which is suggested to be associated with adiposity in childhood. However, no significant association between methylation levels at CpG sites on the GFPT2 gene and obesity tendency was found.

We are currently conducting exposure measurements to investigate in detail the association with DNA methylation changes, childhood obesity, and prenatal PFASs exposure.

研究分野：環境疫学

キーワード：有機フッ素化合物 エピジェネティクス DNAメチル化 胎児期曝露 発育体格 臍帯血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本では、低体重出生児の割合は先進国の中で最も高い9%以上の水準を維持したままである(人口動態統計平成29年)。出生体重が低いと生後に肥満を起しやすく、成人期に種々の影響がでることが報告されている(EHP 2012)。出生体重減少の背景として、母体を取り巻く環境の悪化が大きな要因と考えられ、ダイエット志向や栄養などの生活因子の変化に加え、近年世界的に製造・使用量が増加している合成化学物質が環境要因として指摘されている(EHP 2013)。環境要因が次世代影響をもたらすメカニズムとして、DNAの化学修飾(エピゲノム)に基づく後天性遺伝子制御システムの関与が注目されている。(Science 2004; Nature 2004; Trends Genet 2017)。母体の環境要因によるエピゲノム変化が次世代の健康リスクの上昇・低下に關与するため、エピゲノムを介したメカニズムを解明することは環境化学物質のリスク評価および疾病予防にとって重要である。しかし、その検証には前向き出生コホートによる疫学的追跡や介入が必須であるため(EHP 2017)、日本での研究は立ち遅れている。

申請者らは、2001年から2万以上の母児ペアが参加する前向き出生コホート研究を実施し、これまで胎児期の環境化学物質曝露による次世代影響を明らかにしてきた。エピゲノム変化の一つであるDNAメチル化修飾の検討も開始し、難燃剤で電子機器などに多用されている有機フッ素系化合物への胎児期曝露が胎児発育に重要な遺伝子(*IGF2*)の臍帯血DNAメチル化率を低下させ、同時に出生時体格にも影響していることを見出した(J Expo Sci Environ Epidemiol 2017)。さらに、仮説に基づいて対象遺伝子のメチル化部位を選択する方法では把握できないメチル化変化を探索するため、エピゲノム網羅的メチル化解析を行い、有機フッ素系化合物曝露により*PLA2G5*、*GLANT2*、*GFPT2*、*TNXB*、*PDPK1*などの代謝系遺伝子のメチル化が変化し、DNAメチル化による遺伝子発現制御が児の発育・発達に關与する可能性を示した(Environ Int 2018)。

2. 研究の目的

本研究は、胎児期の環境化学物質曝露がDNAメチル化変化を引き起こし、生後の発育に影響を及ぼす可能性を前向き出生コホート研究により実証する。具体的には、難燃剤などで多用される有機フッ素系化学物質の胎児期曝露に起因する臍帯血DNAのメチル化変化をエピゲノム網羅的解析により特定し、そのメチル化変化を介して、曝露が児の発育・成長に与える影響を出生前向きコホート研究により明らかにすることを目的とする。エピゲノムを介した胎児期環境による健康影響を引き起こすメカニズムおよび環境化学物質の種類や濃度レベルが解明されれば、次世代の健康リスクの軽減や影響を減らすことに大きく貢献できる。

3. 研究の方法

(1)児の発育・肥満追跡：北海道大規模コホートの12歳に達した児の家庭に調査を実施し、小学校1年から6年までの学校健康診断記録から3,221名の学童期体格(体重と身長)データを得た。

(2)胎児期有機フッ素化合物曝露と学童期肥満との関連：妊娠後期に採取した母体血中のPFASs濃度はLC-MS/MSにて測定した。学童期体格データ、および、胎児期有機フッ素化合物の曝露データがそろった1,329名を対象に、小学6年生時の肥満度=(実測体重-標準体重)/標準体重×100(日本小児内分泌学会)が20以上の肥満傾向(n=31)とlog₁₀変換した曝露濃度との関連をロジスティック回帰により解析した。調整因子には母の年齢、妊娠前肥満(BMI25以上)、妊娠初期の喫煙と飲酒、学歴、児の性別、出生体重を用いた。

(3)肥満と関連する臍帯血メチル化変化：小学6年生時の肥満傾向児218名、および、肥満傾向でない児282名、計500名のケースサブコホート集団を抽出し、イルミナ社のInfinium

MethylationEPIC BeadChip を用いて臍帯血 DNA 約 85 万 CpG のエピゲノム網羅的メチル化解析 (epigenome-wide analysis; EWAS)を行った(別研究費)。得られたシグナルデータについて、クオリティーコントロール、標準化、バッチ間補正を行い、85 万の標準化メチル化データを構築、85 万 CpG のメチル化率と小児期肥満との関連をロバスト線形回帰、および、経験ベイズ法により解析した。ロバスト線形回帰では、母の年齢、学歴、児の性別、および、メチル化値から推定した細胞組成値(Bakulski et al. 2016)で調整した。

4. 研究成果

(1)胎児期有機フッ素化合物曝露と学童期肥満との関連：

8 種の有機フッ素化合物のうち PFOA で小学 6 年時の肥満傾向と有意な負の関連 (OR=0.23, 95%CI(0.06, 0.89))が見られた(表 1)。

表 1. 母の血中有機フッ素化合物濃度(胎児期曝露)と小学 6 年時の肥満傾向との関連

Type of PFAS (carbon chain length)	OR (95%CI)
log ₁₀ PFHxS (C6)	0.80 (0.18, 3.56)
log ₁₀ PFOS (C8)	0.96 (0.15, 6.00)
log ₁₀ PFOA (C8)	0.23 (0.06, 0.89)*
log ₁₀ PFNA (C9)	0.49 (0.07, 3.44)
log ₁₀ PFDA (C10)	0.82 (0.18, 3.71)
log ₁₀ PFUnDA (C11)	3.41 (0.71, 16.30)
log ₁₀ PFDoDA (C12)	1.42 (0.27, 7.38)
log ₁₀ PFTTrDA (C13)	0.80 (0.17, 3.69)

OR: オッズ比(odds ratio)、CI: 信頼区間(confidence interval)

* $p < 0.05$

(2) 肥満と関連する臍帯血メチル化変化

図 1 に 85 万 CpG の臍帯血 DNA メチル化率と小児期肥満との関連をロバスト線形回帰により解析した結果を示す(マンハッタンプロット)。

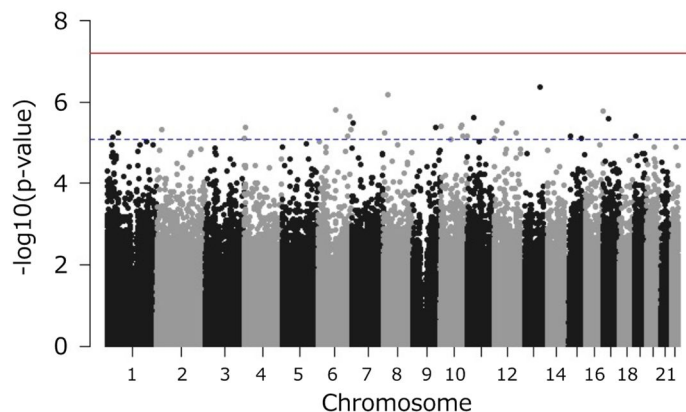


図1. 12歳肥満傾向と85万CpGsメチル化との関連

— : False-discovery rateでの有意基準 (FDR $q=0.05$)
 - - - : FDR $q=0.22$

多重解析補正後の有意水準 FDR $q < 0.05$ を満たすメチル化変化は検出されなかった。上位 30 の CpGs を表 2 に示す。

表 2 12 歳肥満傾向と関連する CpG 部位 (p 値が小さい上位 30, FDR <0.22)

	Probe ID	Coef*	p-value	CHR	MAPINFO	Gene	feature	cgi
1	cg09561830	-0.018	4.29E-07	13	100007116	UBAC2	Body	opensea
2	cg11625986	0.018	6.62E-07	8	19372890	CSGALNACT1	Body	opensea
3	cg23762657	-0.006	1.54E-06	6	91600978		IGR	opensea
4	cg16640791	-0.005	1.62E-06	16	87763202	KLHDC4	Body	opensea
5	cg11289746	-0.006	2.26E-06	6	161661841	AGPAT4	5'UTR	opensea
6	cg04721710	-0.007	2.35E-06	11	32416490	WT1	Body	opensea
7	cg09263189	-0.009	2.48E-06	17	25816257	KSR1	5'UTR	opensea
8	cg22575874	-0.008	3.20E-06	7	5580966		IGR	opensea
9	cg17122425	-0.006	3.33E-06	12	40015170	ABCD2	TSS1500	opensea
10	cg16917758	-0.007	3.76E-06	10	105438762	SH3PXD2A	Body	opensea
11	cg11611505	-0.005	4.00E-06	10	3373478		IGR	shore
12	cg02254829	-0.007	4.13E-06	9	116413112		IGR	opensea
13	cg23684507	0.003	4.25E-06	4	6271878	WFS1	5'UTR	island
14	cg19800505	-0.010	4.25E-06	10	99413214	PI4K2A	Body	opensea
15	cg01555560	-0.004	4.63E-06	6	165958729	PDE10A	Body	opensea
16	cg27093962	-0.007	4.81E-06	2	26653352	DRC1	Body	opensea
17	cg06949797	-0.007	5.19E-06	12	11920879	ETV6	Body	opensea
18	cg25327550	-0.011	5.55E-06	8	6713491		IGR	opensea
19	cg05319697	-0.007	5.80E-06	12	110007320	MMAB	Body	shelf
20	cg05951474	-0.005	5.86E-06	1	54155470	GLIS1	5'UTR	opensea
21	cg26163885	-0.006	6.73E-06	10	134956411		IGR	shore
22	cg07283994	-0.004	6.78E-06	15	28304975	OCA2	Body	opensea
23	cg00837088	-0.003	7.01E-06	6	151522179	LOC102723831	Body	opensea
24	cg11662383	-0.008	7.05E-06	10	112167720		IGR	opensea
25	cg24896096	-0.006	7.05E-06	19	5208380	PTPRS	Body	shelf
26	cg10817250	-0.006	7.30E-06	1	27185941		IGR	shelf
27	cg03395032	0.006	7.88E-06	4	1949985	WHSC1	3'UTR	opensea
28	cg07668077	-0.011	7.71E-06	15	80768566	ARNT2	Body	opensea
29	cg09390513	-0.008	7.98E-06	12	2278531	CACNA1C	Body	opensea
30	cg13882988	-0.004	8.24E-06	10	54531345	MBL2	1stExon	opensea

*Coef: Partial regression coefficient

また、先行研究(Miura et al. 2018)では、肥満との関連が示唆される *GFPT2* 遺伝子上の CpG 部位が PFOA と負の関連を示すメチル化領域として検出されている。しかし、本研究で得られた EPIC データでは、*GFPT2* 遺伝子上の CpG 部位において、肥満との有意な関連を示すメチル化変化は見られなかった。現在、メチル化変化、小児期肥満、胎児期有機フッ素系化合物曝露との関連を詳細に検討するため、ケースサブコホート集団において曝露測定を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

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 Miyake Kunio, Miyashita Chihiro, Ikeda-Araki Atsuko, Miura Ryu, Itoh Sachiko, Yamazaki Keiko, Kobayashi Sumitaka, Masuda Hideyuki, Ooka Tadao, Yamagata Zentaro, 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 1 ~ 11
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 Minatoya Machiko, Kishi Reiko	4. 巻 18
2. 論文標題 A Review of Recent Studies on Bisphenol A and Phthalate Exposures and Child Neurodevelopment	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 3585 ~ 3585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18073585	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 Miyashita Chihiro, Araki Atsuko, Miura Ryu, Ait Bamai Yu, Kobayashi Sumitaka, Itoh Sachiko, Ito Kumiko, Tsai Meng Shan, Kishi Reiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Prevalence of childhood wheeze and modified DNA methylation at 7 years of age according to maternal folate levels during pregnancy in the Hokkaido Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 514 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pai.13425	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 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 Miura Ryu, Araki Atsuko, Minatoya Machiko, Miyake Kunio, Chen Mei-Lien, Kobayashi Sumitaka, Miyashita Chihiro, Yamamoto Jun, Matsumura Toru, Ishizuka Mayumi, Kubota Takeo, Kishi Reiko	4. 巻 9
2. 論文標題 An epigenome-wide analysis of cord blood DNA methylation reveals sex-specific effect of exposure to bisphenol A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-48916-5	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 Itoh Sachiko, Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Yamazaki Keiko, Goudarzi Houman, Minatoya Machiko, Ait Bamai Yu, Kobayashi Sumitaka, Okada Emiko, Kashino Ikuko, Yuasa Motoyuki, Baba Toshiaki, Kishi Reiko	4. 巻 133
2. 論文標題 Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environment International	6. 最初と最後の頁 105139 ~ 105139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2019.105139	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 Saijo Yasuaki, Ito Yoshiya, Yoshioka Eiji, Sato Yukihiro, Minatoya Machiko, Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Kishi Reiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Identifying a risk score for childhood obesity based on predictors identified in pregnant women and 1-year-old infants: An analysis of the data of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Endocrinology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.28.81	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 KISHI Reiko, ARAKI Atsuko, MIYASHITA Chihiro, ITOH Sachiko, MINATOYA Machiko, KOBAYASHI Sumitaka, YAMAZAKI Keiko, AIT BAMA I Yu, MIURA Ryu, TAMURA Naomi	4. 巻 73
2. 論文標題 Importance of Two Birth Cohorts (n=20,926 and n=514): 15 Years' Experience of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Malformation, Development and Allergy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nippon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal of Hygiene)	6. 最初と最後の頁 164 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/jjh.73.164	査読の有無 無
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, Kawaguchi Akio, Miura Ryu, Kobayashi Sachiko, Tran Nguyen Quoc Vuong, Kobayashi Sumitaka, Miyashita Chihiro, Araki Atsuko, Kubota Takeo, Yamagata Zentarō, Kishi Reiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between DNA methylation in cord blood and maternal smoking: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5654 ~ 5667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23772-x	査読の有無 無
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 Miura Ryu, Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Kobayashi Sumitaka, Kobayashi Sachiko, Wang Shu-Li, Chen Chung-Hsing, Miyake Kunio, Ishizuka Mayumi, Iwasaki Yusuke, Ito Yoichi M., Kubota Takeo, Kishi Reiko	4. 巻 115
2. 論文標題 An epigenome-wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal perfluoroalkyl substance exposure: The Hokkaido study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environment International	6. 最初と最後の頁 21 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2018.03.004	査読の有無 無
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 Machiko, Itoh Sachiko, Araki Atsuko, Tamura Naomi, Yamazaki Keiko, Miyashita Chihiro, Kishi Reiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Association between Fetal Adipokines and Child Behavioral Problems at Preschool Age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 120 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph15010120	査読の有無 無
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 Kishi Reiko, Araki Atsuko, Minatoya Machiko, Itoh Sachiko, Goudarzi Homan, Miyashita Chihiro	4. 巻 615
2. 論文標題 Birth cohorts in Asia: The importance, advantages, and disadvantages of different-sized cohorts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2017.08.268	査読の有無 無
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9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 小林澄貴, 佐田文宏, 荒木敦子, 宮下ちひろ, ホウマヌゴウダルジ, 那須民江, 岸玲子
2. 発表標題 妊婦の血中フタル酸エステル類と脂肪酸濃度：遺伝環境交互作用の影響 北海道スタディ
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Araki A, Miyashita C, Miura R, Wang S-L J, Chen M-L, Kishi R
2. 発表標題 PFAS and BPA exposures in utero and their alteration of DNA methylation at birth: the Hokkaido Study in collaboration with Taiwan cohorts. (Symposium: Recent advance and future collaboration in Birth Cohort Consortium of Asia).
3. 学会等名 32nd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology virtual conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下ちひろ
2. 発表標題 胎児期の環境要因と低出生体重：環境と子どもの健康に関する北海道スタディ
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会学術総会、出生コホート連携シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湊屋街子, 岸玲子
2. 発表標題 妊娠中の母のフタル酸エステル類曝露と子どもの肥満の関連の検討
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minatoya M., Araki A., Kishi R
2. 発表標題 Environmental Chemical Exposures and Health Studies for Sustainable DEvelopment Goals.
3. 学会等名 ISEE-ISES AC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minatoya M., Miyashita C., Ait Bamai Y., Araki A., Kishi R
2. 発表標題 Prenatal exposure to phthalates and childhood anthropometric and metabolic related outcomes : the Hokkaido Study.
3. 学会等名 ISEE-ISES AC (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minatoya M., Arak A., Miyashita C., itoh S., Kobayashi S., Yamazaki K., Ait Bamai Y., Miura R., Tamura N., Kishi R
2. 発表標題 Update and the recent findings from the Hokkaido Study
3. 学会等名 The 9th International Conference on Children's Health and the Environment (INCHES) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minatoya M., Itoh S., Araki A., Miyashita C., Yamazaki K., Suyama S., Goudarzi H., Okada E., Kashino I., Kishi R
2. 発表標題 Prenatal exposure to perfluorinated alkyl substances and behavioral and coordination development of children at preschool age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health
3. 学会等名 ISEE/ES AC2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamazaki K., Itoh S., Araki A., Miyashita C., Minatoya M., Tamura N., Goudarzi H., Okada E., Kashino I., Kishi R
2. 発表標題 Prenatal exposure to perfluorinated alkyl substances and childhood ADHD risk at 6 years old: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health
3. 学会等名 ISEE/ES AC2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 [Editor] Kishi R, Grandjean P	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 557
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals.	

1. 著者名 [Editor] Kishi R, Norback D, Araki A	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 333
3. 書名 Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All	

1. 著者名 Kishi R	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 20
3. 書名 Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals on Human Health with Global Perspectives. Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals.	

1. 著者名 Kishi R, Araki A	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 13
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals. (Chapter22) Further Direction of Research and Policy Making of Environment and Children's Health.	

1. 著者名 Minatoya M, Hanaoka T, Kishi R	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 14
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals. (Chapter 2) Environmental Exposures and Adverse Pregnancy-Related Outcomes.	

1. 著者名 Miyashita C	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 22
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals. (Chapter 12) Environmental Pollution and Recent Data on Asian Children's Health in Relation to Pre- and Early Post-natal Exposure to Persistent Organic Pollutants, Including PCBs, PCDD/PCDFs, and Organochlorine Pesticides.	

1. 著者名 Sata F, Kobayashi S, Kishi R	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 28
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals. (Chapter 19) Gene-Environment Interactions to Detect Adverse Health Effects on the Next Generation.	

1. 著者名 R Kishi, A Araki, C Miyashita, S Kobayashi, R Miura, M Minatoya	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 217
3. 書名 Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 環境健康科学研究教育センター https://www.cehs.hokudai.ac.jp/ 北海道スタディ https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/ 環境と健康ひろば https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hiroba/

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	岸 玲子 (Kishi Reiko) (80112449)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・センター特別 招へい教授 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	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・特任准教授 (10101)	
研究分担者	湊屋 街子 (Minatoya Machiko) (50733367)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・客員研究員 (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