

令和 3 年 5 月 17 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：18K10042

研究課題名（和文）胎児期POPs曝露の甲状腺機能攪乱作用が児のADHD症状へ与える影響の解明

研究課題名（英文）Thyroid function disrupting effects of fetal exposure to POPs on ADHD symptoms in children

研究代表者

伊藤 佐智子（Itoh, Sachiko）

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：90580936

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）：前向き出生コホート「北海道スタディ」の参加者を対象に、妊娠中の母体血中有機フッ素化合物（PFASs）濃度と母児の甲状腺ホルモン・甲状腺抗体値と注意欠如多動症（ADHD）症状との関連を検討した。PFASs濃度と児の甲状腺ホルモンレベルの関連は、母の甲状腺抗体の有無によって異なった。一方、PFASsの曝露はADHD症状のうち多動衝動傾向の増加と関連したが、PFUnDA以外のPFASsが甲状腺ホルモンおよび甲状腺抗体が媒介している証拠は示されず、さらなる検討が必要と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、出生後の児の神経発達に重要な役割を果たす母児の甲状腺ホルモンについて、妊娠中の有機フッ素化合物（PFASs）への曝露との関連があること、およびその関連における母の甲状腺ホルモン抗体の関与の可能性を示唆した。妊娠中のPFASs曝露は発達障害のひとつである注意欠如多動症（ADHD）の発症とも関連することが指摘されている。本研究の結果からは甲状腺ホルモン・甲状腺抗体の媒介はわずかであったが、これらの結果は妊娠中のPFASs曝露と子どものADHD発症メカニズム解明の糸口となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the associations between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and the thyroid hormones (THs) and thyroid antibodies (TAs) in maternal and cord blood while considering maternal TAs status. Maternal PFASs were differently associated with THs and TAs of children between in maternal TA-negative group and TAs-positive group, and between boys and girls. Additionally, we investigated the impact of maternal PFAS exposure on children's attention deficit hyperactive disorder (ADHD) symptoms at 8 years with the mediating effect of TH and TA. Significant inverse associations were found between some PFASs in maternal serum and ADHD symptoms among firstborn children. Assuming causality, we found only one significance: the maternal FT4 mediated 16.3% of the estimated effect of PFUnDA exposure on hyperactivity-impulsivity among firstborn children.

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：出生コホート 胎児期曝露 内分泌攪乱作用 甲状腺ホルモン 甲状腺抗体 注意欠如多動症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

注意欠如多動症 (Attention-deficit/hyperactivity disorder ; ADHD) は、行動・認知機能や社会性に問題をもつ精神疾患である。小児期に発症することが多く、注意力の低下や物事を組み立てる能力の欠如は、学校生活・社会生活を送る上で大きな障害となる。遺伝に加え、母の栄養・喫煙・ストレス、社会経済状況等の胎児期環境が要因の一部を担うと推測されているが、一貫した発症機序は明らかになっていない。

有機フッ素化合物 (Perfluoroalkyl substances ; PFAS) やダイオキシン類、PCB に代表される残留性有機汚染物質 (POPs) は、人体へ長期間蓄積し、かつ胎児移行率が高いことから、胎児への健康影響が懸念され、PFAS と ADHD 等児の発達障害との関連も報告されている (Liew et al., 2015)。そのメカニズムとして、動物実験で脳神経の発生・発育時期である胎児期の甲状腺機能異常が脳組織へ半永久的変化をもたらすことから (Auso et al., 2004)、環境化学物質への胎児期曝露が胎児成長に必須である甲状腺ホルモン値を攪乱して神経行動障害を引き起こす可能性が考えられる。疫学研究でも、POPs の胎児期曝露が母児の甲状腺ホルモン TSH、FT4、FT3 などの値を攪乱すると報告されてきた (Boas et al., 2012)。これまでの我々のグループの研究では、PFASs、水酸化 PCB、ダイオキシン類曝露は母児両方の甲状腺ホルモン TSH、FT4 値に対する影響があることに加え、水酸化 PCB に影響を受けた母の甲状腺ホルモン値が児のホルモン値へ影響する間接的経路であることを発見した (Baba et al., 2018; Itoh et al., 2018; Kato et al., 2016)。POPs が甲状腺ホルモン値を攪乱する機構として、T4 と似た形態をした POPs が T4 と競合して甲状腺ホルモン運搬蛋白 Transthyretin (TTR) に結合し、結果として甲状腺ホルモン値が攪乱されることが指摘されている (Weiss et al., 2009)。しかし、ヒトでは甲状腺ホルモン運搬に TTR が占める割合はわずか 10% であることから主要な機構とは言えず、未だ明らかになっていない。

これら POPs と甲状腺ホルモン値の関連性について検討するうえで、本研究では抗甲状腺抗体に着目する。甲状腺ホルモン合成には、主に土台となる蛋白質のサイログロブリン (Tg) とヨウ素化酵素である甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) が大きく関わっている。橋本病等の自己免疫性甲状腺疾患では、これらの自己抗体である抗 TPO 抗体 (TPOAb)、抗 Tg 抗体 (TgAb) が産生され、自己の甲状腺細胞を攻撃することで甲状腺ホルモン産生が低下する。母の妊娠中甲状腺機能低下は、児の認知機能や運動機能の低下と関連があると報告されていることから (Finken et al., 2013; Ghassabian et al., 2014; Pop et al., 2003)、世界各国および国内で TSH や FT4 を指標として妊婦甲状腺機能スクリーニングが実施されてきた。しかし、TPOAb、TgAb が一定値以上となる自己免疫性甲状腺疾患は、初期の段階では TSH、FT4 は正常値で症状もないことが多い。近年、PFAAs のうち PFOS 曝露濃度が高いと、TPOAb 値が低い (Webster et al., 2014)、PFPeA、PFHxA 濃度が高いと TgAb 値が高い (Li et al., 2017) という報告がされた。TPOAb 陽性の母の児は幼児期 ADHD のリスクが上昇するとの報告もあることから (Ghassabian et al., 2012)、これまで申請者らが報告してきた POPs 曝露による甲状腺ホルモン値への影響が、POPs が TPOAb、TgAb 値を攪乱した結果であり、さらに児の ADHD 症状へ影響を及ぼす可能性が示唆されるが、検討した報告はこれまでない。

2. 研究の目的

妊娠中の POPs 曝露と母児の甲状腺ホルモン濃度・抗甲状腺抗体値と児の ADHD 症状との関連を明らかにするため、出生前向きコホートを用いて以下の検討を行う。

- (1) 甲状腺ホルモン産生を阻害する母児の TPOAb、TgAb 値を測定し、妊娠中の PFASs 曝露レベルおよび母児の甲状腺ホルモン値攪乱との関連について検討する。
- (2) PFASs への胎児期曝露と 8 歳時の児の ADHD 症状との関連について、母児の甲状腺ホルモンおよび TPOAb、TgAb 値が媒介するかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 平成 13 年にリクルートを開始し、妊婦 20926 人が登録した「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」大規模コホートのうち、妊娠期母体血、臍帯血を採取・保存済で、かつ 8 歳の調査票 (ADHD 調査) の返送があった参加者のうち、無作為に選んだ 1000 組の母児を対象者とした。冷凍保存している妊婦の採血 (妊娠 13 週未満) と 出産時の臍帯血から妊娠期の母児の甲状腺ホルモン値および抗甲状腺抗体の測定を行った。母児の抗甲状腺抗体は、Williams et al.

(2013)の基準に従い、TPOAb は 35U/mL 以上を、TgAb は 40U/mL 以上を陽性者とした。このうち、母体血中 PFASs 11 種類 Perfluorohexane sulfonate (PFHxS)、perfluorohexanoic acid (PFHxA)、perfluoroheptanoic acid (PFHpA)、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、perfluoroundecanoic acid (PFUnDA)、perfluorododecanoic acid (PFDoDA)、perfluorotridecanoic acid (PFTrDA)、perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA)の測定データがある 701 組を解析対象とした。解析は PFASs 濃度と児の甲状腺ホルモン値・甲状腺抗体値の関連について、児の性別および母の甲状腺抗体が陽性であったかどうかで層別化し、重回帰分析にて検討した。PFASs 濃度、甲状腺ホルモン、抗甲状腺抗体濃度は自然対数へ変換した値を用いた。交絡要因として、甲状腺ホルモン値の解析には出産時年齢、出産歴、教育歴、飲酒習慣、喫煙習慣、妊娠前 body mass index (BMI)、FT4 レベル、甲状腺抗体値の解析には出産時年齢、出産歴、教育歴、飲酒習慣、喫煙習慣、妊娠前 BMI の影響を調整した。

(2)(1)と同一のコーホート参加者のうち、PFAS 濃度、母の甲状腺ホルモンおよび抗体(妊娠初期血中) 児の甲状腺ホルモンおよび抗体(臍帯血) 8 歳の ADHD-RS データがそろった母児 770 組を対象とした。ADHD-RS は総合得点に加えて不注意および多動 衝動性の下位得点を算出し、それぞれについて上位 20%を ADHD 疑い群とした。解析は兄弟の有無で層別化し、PFASs 濃度と ADHD 疑いの有無との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。交絡要因として、出産時年齢、出産歴、教育歴、飲酒習慣、喫煙習慣、妊娠前 body mass index (BMI)、児の性別を調整した。さらに児の性別以外の要因を調整として、性別で層別化して解析を行った。

4 . 研究成果

(1) 母体血の測定では、中央値は TSH が 0.80 μ U/mL、FT3 が 3.04 pg/mL、FT4 が 13.5 pg/mL であった。また、母体血中 TPOAb、TgAb の値が得られた母のうち、TPOAb 陽性者は 45 名 (9.0%)、TgAb 陽性者は 79 名 (15.8%) であった。臍帯血の測定では、中央値は TSH が 7.98 μ U/mL、FT3 が 1.29 pg/mL、FT4 が 13.0 pg/mL であった。臍帯血中 TPOAb、TgAb の値が得られた児のうち、TPOAb 陽性者は 12.3%と少なかったため、TPOAb については以降の解析は行わなかった。TgAb 陽性者は 474 名 (95.0%) であった。母の抗体値を基に抗体有/無の 2 グループに分けて層別解析したところ、男児では抗体無のグループにおいて、母体血中 PFASs が高いと TSH が高く、FT3、TgAb が有意に低かったが、抗体有のグループにおいては関連が見られなかった(表 1)。女児では、抗体無のグループにおいて PFASs が高いと FT3 が高く、TSH が低かった。抗体有のグループでは FT4 が低く、TgAb が高かった(表 2)。これらの結果から、胎児期の PFASs 曝露を及ぼす児の甲状腺攪乱作用は、母親の抗甲状腺抗体値によって異なることが示唆された。

表 1 男児における母の PFAS 濃度と児の甲状腺ホルモン・甲状腺抗体の関連 (n =365 or 259)

PFASs	All boys (n = 365 or 259)		Maternal TA negative (n = 211)		Maternal TA positive (n = 48)		p-interaction
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	
TSH ^a	PFOS (C8)	0.230 (0.074, 0.385)	0.004	0.389 (0.122, 0.656)	0.005	N.S.	N.S.
	PFDA (C10)	N.S.		N.S.		-1.036 (-1.644, -0.428)	0.004
FT3 ^a	PFDA (C10)	N.S.		-0.186 (-0.366, -0.006)	0.043	N.S.	N.S.
	PFUnDA(C11)	N.S.		-0.172 (-0.329, -0.014)	0.033	N.S.	N.S.
TgAb ^b	PFOA (C8)	N.S.		-0.134 (-0.266, -0.002)	0.047	N.S.	N.S.
	PFTeDA (C13)	N.S.		-0.119 (-0.226, -0.013)	0.028	N.S.	0.008

"All boys" included 365 boys for the analysis of the associations between maternal PFASs and thyroid hormones (TSH, FT3, FT4), while 259 boys for the analysis of the associations between maternal PFASs and TgAb. "N.S." means not significant association. *p < 0.05, **p < 0.01.

PFAS: perfluoroalkyl substance, TA: thyroid antibody, TSH: thyroid-stimulating hormone, FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine, TgAb: thyroid peroxidase antibody, PFOS: perfluorooctane sulfonate, PFOA: perfluorooctanoate, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFTeDA: perfluorotridecanoic acid.

^a Adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational level, alcohol consumption, smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI, logFT4).

^b Adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational level, alcohol consumption, smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI).

表 2 女兒における母の PFAS 濃度と児の甲状腺ホルモン・甲状腺抗体の関連 (n = 336 or 240)

PFASs	All girls (n = 336 or 240)		Maternal TA negative (n = 195)		Maternal TA positive (n = 45)		p-interaction
	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	B (95% CI)	p-value	
TSH ^a	PFDoDA(C12)	N.S.	-0.181 (-0.345, -0.018)	0.030	N.S.		N.S.
FT3 ^a	PFDA (C10)	N.S.	0.258 (0.057, 0.460)	0.013	N.S.		N.S.
	PFTrDA (C13)	N.S.	0.226 (0.070, 0.382)	0.005	N.S.		0.031
FT4 ^a	PFDoDA(C12)	N.S.	N.S.		-0.077 (-0.148, -0.006)	0.037	N.S.
	TgAb ^b	PFOA (C8)	N.S.	N.S.	0.266 (0.095, 0.437)	0.007	N.S.
	PFNA (C9)	N.S.	N.S.	0.284 (0.070, 0.498)	0.015	N.S.	
	PFDA (C10)	N.S.	N.S.	0.267 (0.145, 0.389)	< 0.001	N.S.	
	Total PFASs	N.S.	N.S.		0.495 (0.205, 0.786)	0.004	N.S.

"All girls" included 336 girls for the analysis of the associations between maternal PFASs and thyroid hormones (TSH, FT3, FT4), while 240 girls for the analysis of the associations between maternal PFASs and TgAb. "N.S." means not significant association. *p < 0.05, **p < 0.01.

PFAS: perfluoroalkyl substance, TA: thyroid antibody, TSH: thyroid-stimulating hormone, FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine, TgAb: thyroid peroxidase antibody, PFOA: perfluorooctanoate, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFDoDA: perfluorododecanoic acid, PFTrDA: perfluorotridecanoic acid.

^a Adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational level, alcohol consumption, smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI, logFT4).

^b Adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational level, alcohol consumption, smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI).

(2) ADHD-RS スコアが兄弟の有無で有意に異なったため、兄弟の有無で層別したロジスティック解析を行った。結果として、兄弟がいないグループでは、PFAS が高いと多動衝動性のリスクが有意に低かった(表 3)。甲状腺ホルモンによる媒介効果を調べるため、Mediation analysis を行ったところ、母の FT4 は、PFUnDA が Hyperactivity-impulsivity のリスクを下げる関係に対し、16.3%関与していることが推定された。しかし、他の PFASs や甲状腺ホルモン、抗体では有意な Mediator は発見されなかった。

以上のまとめとして、胎児期の PFASs 曝露と児の甲状腺ホルモンレベルの関連は、母の甲状腺抗体の有無によって異なった。一方、PFASs の曝露は ADHD 症状のうち多動衝動傾向の増加と関連したが、PFUnDA 以外の PFASs については、甲状腺ホルモンおよび甲状腺抗体が関連を媒介している証拠は示されなかった。以上の結果は、PFASs 曝露が母の甲状腺抗体の有無によって児の甲状腺ホルモンを調節することを支持したが、ADHD への影響が甲状腺ホルモン・甲状腺抗体を介しているかどうかについてはさらなる検討が必要と考えられる。

表 3 児の出生順ごとの母の PFAS 濃度と ADHD 傾向との関連

	All children ^a					Boys ^b					Girls ^b				
	First-born		Second or later		p-int	First-born		Second or later		p-int	First-born		Second or later		p-int
	OR	95% CI	OR	95% CI		OR	95% CI	OR	95% CI		OR	95% CI	OR	95% CI	
Total scores															
PFHxS (C6)	0.61	(0.37, 1.01)	0.74	(0.42, 1.33)	0.653	0.74	(0.37, 1.48)	0.88	(0.37, 2.10)	0.904	0.54	(0.25, 1.18)	0.64	(0.29, 1.42)	0.442
PFOS (C8)	0.49	(0.23, 1.06)	1.54	(0.68, 3.48)	0.208	0.55	(0.18, 1.69)	1.55	(0.49, 4.92)	0.308	0.45	(0.15, 1.36)	1.41	(0.44, 4.50)	0.515
PFOA (C8)	0.78	(0.45, 1.34)	1.60	(0.85, 3.02)	0.117	0.91	(0.46, 1.78)	5.18	(1.63, 16.51)	0.011	0.67	(0.26, 1.75)	0.87	(0.39, 1.91)	0.689
PFNA (C9)	0.75	(0.40, 1.40)	0.78	(0.37, 1.66)	0.988	0.48	(0.18, 1.28)	0.49	(0.15, 1.64)	0.773	1.09	(0.45, 2.65)	1.05	(0.38, 2.92)	0.625
PFDA (C10)	0.64	(0.35, 1.16)	0.82	(0.39, 1.69)	0.618	0.61	(0.27, 1.38)	0.51	(0.18, 1.49)	0.789	0.69	(0.26, 1.80)	1.15	(0.41, 3.21)	0.477
PFUnDA(C11)	0.69	(0.46, 1.06)	1.13	(0.67, 1.92)	0.320	0.79	(0.44, 1.42)	0.87	(0.42, 1.81)	0.972	0.07	(0.00, 1.53)	1.47	(0.67, 3.23)	0.183
PFDoDA(C12)	0.73	(0.42, 1.24)	0.97	(0.55, 1.73)	0.631	0.62	(0.30, 1.30)	1.25	(0.51, 3.05)	0.225	0.87	(0.38, 1.98)	0.80	(0.38, 1.71)	0.613
PFTrDA (C13)	0.58	(0.36, 0.92)	1.55	(0.81, 2.96)	0.090	0.74	(0.39, 1.40)	1.42	(0.53, 3.83)	0.527	0.47	(0.23, 0.97)	1.57	(0.65, 3.78)	0.113
Total PFAS (nmol/ml)	0.52	(0.23, 1.20)	1.42	(0.53, 3.82)	0.198	0.54	(0.17, 1.73)	2.35	(0.49, 11.17)	0.212	0.45	(0.12, 1.70)	0.94	(0.25, 3.54)	0.617
Inattention															
PFHxS (C6)	0.64	(0.38, 1.07)	0.80	(0.44, 1.44)	0.919	1.08	(0.52, 2.25)	1.11	(0.45, 2.72)	0.378	0.35	(0.10, 0.80)	0.59	(0.26, 1.33)	0.194
PFOS (C8)	0.57	(0.26, 1.25)	1.85	(0.81, 4.23)	0.349	1.24	(0.40, 3.86)	3.16	(0.97, 10.26)	0.697	0.27	(0.08, 0.89)	1.00	(0.31, 3.24)	0.505
PFOA (C8)	0.85	(0.49, 1.49)	1.14	(0.61, 2.15)	0.653	0.99	(0.48, 2.00)	3.29	(1.11, 9.71)	0.107	0.72	(0.28, 1.86)	0.62	(0.27, 1.40)	0.779
PFNA (C9)	0.82	(0.44, 1.54)	0.73	(0.35, 1.54)	0.594	0.75	(0.28, 2.00)	0.55	(0.18, 1.74)	0.697	0.91	(0.37, 2.20)	0.88	(0.32, 2.44)	0.607
PFDA (C10)	0.77	(0.42, 1.41)	0.84	(0.41, 1.73)	0.892	0.88	(0.39, 2.02)	0.73	(0.23, 2.06)	0.712	0.66	(0.25, 1.76)	0.93	(0.33, 2.63)	0.623
PFUnDA(C11)	0.69	(0.46, 1.04)	1.08	(0.73, 1.59)	0.446	0.83	(0.48, 1.42)	1.03	(0.59, 1.78)	0.723	0.50	(0.23, 1.07)	1.14	(0.65, 2.01)	0.143
PFDoDA(C12)	0.67	(0.39, 1.15)	0.87	(0.49, 1.54)	0.922	0.50	(0.23, 1.06)	1.46	(0.60, 3.58)	0.271	0.91	(0.40, 2.09)	0.58	(0.27, 1.26)	0.231
PFTrDA (C13)	0.56	(0.35, 0.90)	1.58	(0.82, 3.03)	0.093	0.62	(0.32, 1.18)	1.57	(0.60, 4.11)	0.355	0.55	(0.27, 1.13)	1.55	(0.63, 3.81)	0.199
Total PFAS (nmol/ml)	0.67	(0.29, 1.54)	1.22	(0.46, 3.24)	0.533	1.20	(0.37, 3.91)	2.90	(0.68, 12.37)	0.599	0.29	(0.07, 1.16)	0.55	(0.14, 2.15)	0.747
Hyperactivity-impulsivity															
PFHxS (C6)	0.61	(0.38, 0.98)	0.94	(0.56, 1.59)	0.206	0.53	(0.28, 1.02)	0.77	(0.35, 1.68)	0.689	0.76	(0.37, 1.55)	1.19	(0.58, 2.42)	0.158
PFOS (C8)	0.39	(0.18, 0.82)	1.21	(0.59, 2.48)	0.072	0.45	(0.16, 1.30)	1.00	(0.35, 2.83)	0.488	0.32	(0.11, 0.95)	1.79	(0.59, 5.38)	0.065
PFOA (C8)	0.78	(0.46, 1.30)	1.41	(0.82, 2.45)	0.097	0.79	(0.41, 1.52)	1.86	(0.70, 4.90)	0.176	0.80	(0.34, 1.91)	1.29	(0.65, 2.58)	0.303
PFNA (C9)	0.61	(0.33, 1.11)	1.01	(0.52, 1.94)	0.213	0.32	(0.11, 0.83)	0.80	(0.28, 2.32)	0.162	1.01	(0.44, 2.28)	0.14	(0.52, 2.94)	0.812
PFDA (C10)	0.65	(0.37, 1.14)	1.17	(0.60, 2.25)	0.138	0.67	(0.31, 1.44)	1.14	(0.41, 3.18)	0.416	0.61	(0.25, 1.49)	1.16	(0.48, 2.85)	0.245
PFUnDA(C11)	0.63	(0.42, 0.94)	1.20	(0.76, 1.91)	0.058	0.66	(0.38, 1.15)	1.55	(0.70, 3.44)	0.129	0.57	(0.30, 1.09)	1.03	(0.56, 1.88)	0.194
PFDoDA(C12)	0.59	(0.35, 0.99)	1.14	(0.69, 1.90)	0.046	0.45	(0.22, 0.92)	1.81	(0.77, 4.26)	0.015	0.83	(0.39, 1.78)	0.90	(0.46, 1.76)	0.687
PFTrDA (C13)	0.59	(0.38, 0.92)	1.54	(0.89, 2.66)	0.055	0.60	(0.32, 1.10)	2.93	(1.06, 8.08)	0.085	0.61	(0.31, 1.19)	1.20	(0.61, 2.36)	0.327
Total PFAS (nmol/ml)	0.37	(0.16, 0.84)	1.44	(0.61, 3.40)	0.033	0.35	(0.11, 1.08)	1.57	(0.41, 6.08)	0.183	0.36	(0.10, 1.30)	1.69	(0.50, 5.74)	0.099

a: Adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational level, pre-pregnancy BMI, alcohol

intake during pregnancy, smoking habit during pregnancy) and children's sex.

b: Adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational level, pre-pregnancy BMI, alcohol intake during pregnancy and smoking habit during pregnancy).

p-int shows the p-interaction between two groups "first-born" and "Second or later".

PFAS: perfluoroalkyl substance, PFHxS: perfluorohexane sulfonate, PFOS: perfluorooctane sulfonate, PFOA: perfluorooctanoate, PFNA: perfluorononanoic acid, PFDA: perfluorodecanoic acid, PFUnDA: perfluoroundecanoic acid, PFDoDA: perfluorododecanoic acid, PFTrDA: perfluorotridecanoic acid.

<引用文献>

- Auso, E., Lavado-Autric, R., Cuevas, E., Del Rey, F. E., Morreale De Escobar, G., & Berbel, P. (2004, Sep). *Endocrinology*, *145*(9), 4037-4047. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0274>
- Baba, T., Ito, S., Yuasa, M., Yoshioka, E., Miyashita, C., Araki, A., Sasaki, S., Kobayashi, S., Kajiwara, J., Hori, T., Kato, S., & Kishi, R. (2018, Feb 15). *Sci Total Environ*, *615*, 1239-1246. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.038>
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., & Main, K. M. (2012, May 22). *Mol Cell Endocrinol*, *355*(2), 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.005>
- Finken, M. J., van Eijnsden, M., Loomans, E. M., Vrijkotte, T. G., & Rotteveel, J. (2013, Apr). *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(4), 1417-1426. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3389>
- Ghassabian, A., Bongers-Schokking, J. J., de Rijke, Y. B., van Mil, N., Jaddoe, V. W., de Muinck Keizer-Schrama, S. M., Hooijkaas, H., Hofman, A., Visser, W., Roman, G. C., Visser, T. J., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2012, Feb). *Thyroid*, *22*(2), 178-186. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0318>
- Ghassabian, A., Henrichs, J., & Tiemeier, H. (2014, Mar). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *28*(2), 221-232. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.008>
- Itoh, S., Araki, A., Miyashita, C., Yamazaki, K., Goudarzi, H., Minatoya, M., Ait Bamai, Y., Kobayashi, S., Okada, E., Kashino, I., Yuasa, M., Baba, T., & Kishi, R. (in preparation).
- Itoh, S., Araki, A., Miyashita, C., Yamazaki, K., Goudarzi, H., Minatoya, M., Ait Bamai, Y., Kobayashi, S., Okada, E., Kashino, I., Yuasa, M., Baba, T., & Kishi, R. (2019, Dec). *Environ Int*, *133*(Pt A), 105139. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105139>
- Itoh, S., Baba, T., Yuasa, M., Miyashita, C., Kobayashi, S., Araki, A., Sasaki, S., Kajiwara, J., Hori, T., Todaka, T., Fujikura, K., Nakajima, S., Kato, S., & Kishi, R. (2018, Nov). *Environ Res*, *167*, 583-590. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.08.027>
- Kato, S., Itoh, S., Yuasa, M., Baba, T., Miyashita, C., Sasaki, S., Nakajima, S., Uno, A., Nakazawa, H., Iwasaki, Y., Okada, E., & Kishi, R. (2016, Sep). *Environ Health Prev Med*, *21*(5), 334-344. <https://doi.org/10.1007/s12199-016-0534-2>
- Li, Y., Cheng, Y., Xie, Z., & Zeng, F. (2017, Feb 27). *Sci Rep*, *7*, 43380. <https://doi.org/10.1038/srep43380>
- Liew, Z., Ritz, B., von Ehrenstein, O. S., Bech, B. H., Nohr, E. A., Fei, C., Bossi, R., Henriksen, T. B., Bonfeld-Jorgensen, E. C., & Olsen, J. (2015, Apr). *Environ Health Perspect*, *123*(4), 367-373. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408412>
- Pop, V. J., Brouwers, E. P., Vader, H. L., Vulmsa, T., van Baar, A. L., & de Vijlder, J. J. (2003, Sep). *Clin Endocrinol (Oxf)*, *59*(3), 282-288. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x>
- Webster, G. M., Venners, S. A., Mattman, A., & Martin, J. W. (2014, Aug). *Environ Res*, *133*, 338-347. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.012>
- Weiss, J. M., Andersson, P. L., Lamoree, M. H., Leonards, P. E., van Leeuwen, S. P., & Hamers, T. (2009, Jun). *Toxicol Sci*, *109*(2), 206-216. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp055>
- Williams, F. L., Watson, J., Ogston, S. A., Visser, T. J., Hume, R., & Willatts, P. (2013, Feb). *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(2), 829-838. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3572>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yamazaki Keiko, Itoh Sachiko, Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Minatoya Machiko, Ikeno Tamiko, Kato Shizue, Fujikura Kaori, Mizutani Futoshi, Chisaki Yoichi, Kishi Reiko	4. 巻 189
2. 論文標題 Associations between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in mothers and infants: The Hokkaido study on environment and children's health	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 109840 ~ 109840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2020.109840	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 Suyama Satoshi, Yagyu Kazuyori, Araki Atsuko, Miyashita Chihiro, Itoh Sachiko, Minatoya Machiko, Yamazaki Keiko, Tamura Naomi, Nakai Akio, Saito Takuya, Kishi Reiko	4. 巻 62
2. 論文標題 Risk factors for motor coordination problems in preschool age children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14275	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 Itoh, S. Araki, A. Miyashita, C. Yamazaki, K. Goudarzi, H. Minatoya, M. Ait Bamai, Y. Kobayashi, S. Okada, E. Kashino, I. Yuasa, M. Baba, T. Kishi, R.	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
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 伊藤佐智子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 岸玲子	4. 巻 32 (2)
2. 論文標題 アジアにおける有機フッ素化合物の胎児期曝露が及ぼす時の健康影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 北海道公衆衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 43-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 伊藤佐智子	4. 巻 32 (2)
2. 論文標題 【表彰論文要旨】環境化学物質曝露、特に残留性有機汚染物質 (POPs) による内分泌系への影響～甲状腺並びに性ホルモン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 北海道公衆衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 22-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Itoh S., Baba T., Yuasa M., Miyashita C., Kobayashi S., Araki A., Sasaki S., Kajiwara J., Hori T., Todaka T., Fujikura K., Nakajima S., Kato S., Kishi R.	4. 巻 167
2. 論文標題 Association of Maternal Serum Concentration of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls with Maternal and Neonatal Thyroid Hormones: The Hokkaido Birth Cohort Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 583-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Baba T., Ito S., Yuasa M., Yoshioka E., Miyashita C., Araki A., Sasaki S., Kobayashi S., Kajiwara J., Hori T., Kato S., Kishi R.	4. 巻 615
2. 論文標題 Association of prenatal exposure to PCDD/Fs and PCBs with maternal and infant thyroid hormones: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Total Environ	6. 最初と最後の頁 1239-1246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 荒木敦子, 伊藤佐智子, 宮下ちひろ, 湊屋街子, 岸玲子	4. 巻 73
2. 論文標題 環境化学物質による次世代の性ホルモンへの影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 313-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岸玲子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 湊屋街子, 小林澄貴, 山崎圭子, アイツバマイゆふ, 三浦りゅう, 田村菜穂美	4. 巻 73(2)
2. 論文標題 2万人規模の出生コーホートと, 500人規模の小コーホートからなる北海道スタディが目指してきたもの: 環境と子どもの健康 先天異常・発達・アレルギーの15年におよぶ経験と成果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	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) なし	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 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 山崎圭子, 岸玲子
2. 発表標題 13歳児における随伴性陰性変動と胎児期の有機フッ素化合物曝露濃度との関連 北海道スタディ
3. 学会等名 第38回日本生理心理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamazaki K., Itoh S., Araki A., Kishi R
2. 発表標題 Relationship between event-related brain potentials during Go/NoGo task and parental characteristics or attention-deficit/hyperactivity disorder tendency: The Hokkaido study.
3. 学会等名 Cognitive Neuroscience Society at our 26th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki K., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Ikeno T., Nakajima S., Kajiwara J., Hori T., R Kishi
2. 発表標題 ERP P3 of school age children and prenatal exposure to dioxin: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.
3. 学会等名 IOP 2018 (International organization of psychophysiology) (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 (International Society for Environmental Epidemiology/International Society of Exposure Science Asia Chapter 2018) (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 (International Society for Environmental Epidemiology/International Society of Exposure Science Asia Chapter 2018). (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎圭子, 岸玲子
2. 発表標題 13歳児におけるGo/NoGo課題時のERPと両親・児の特徴との関連: 予備的検討
3. 学会等名 第36回日本生理心理学大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Itoh S	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 22
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals. (Chapter 6) Thyroid Hormone System and Development	

〔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
研究分担者	荒木 敦子 (Araki Atsuko) (00619885)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任教授 (10101)	
研究分担者	山崎 圭子 (Yamazaki Keiko) (60732120)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任講師 (10101)	
研究分担者	須山 聡 (Suyama Satoshi) (70758581)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	
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)	

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