

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（A）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19209024  
 研究課題名（和文） 出生コホート研究による環境化学物質の次世代影響ならびに遺伝環境相互作用の解明  
 研究課題名（英文） A birth cohort study to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation and gene-environment interaction  
 研究代表者  
 岸 玲子 （ KISHI REIKO ）  
 北海道大学・大学院医学研究科・教授  
 研究者番号：80112449

## 研究成果の概要（和文）：

妊婦 514 名とその児を対象とした 1 産院ベースコホートで、ベースライン時、1 歳 6 ヶ月時、3 歳 6 ヶ月時、7 歳時の両親または児の食習慣・生活習慣・職業歴・居住環境・育児環境等を詳細に調べた。環境化学物質として母体血中ダイオキシン・PCB 異性体類、母乳中ダイオキシン・PCB 異性体類、母体血中 PFOS/PFOA の測定した。小児の神経行動発達検査は、生後 6 ヶ月、1 歳 6 ヶ月時に BSID-II、3 歳 6 ヶ月時に日本語版 K-ABC 3 歳 7 ヶ月時に日本版 CBCL を終了した。

## 研究成果の概要（英文）：

The prospective birth cohort with one obstetric hospital in Sapporo City has been conducted to investigate the association between child growth, neuro-development, and allergy, and low-level exposure to environmental chemicals during pregnancy, infancy and up to school age. A follow-up questionnaire was used at 18, 42, and 84 months of age to obtain relevant information including allergy prevalence, dietary habits, and smoking history of mother and the partner. The levels of PCDDs/PCDFs and PCBs in maternal blood and breast milk were measured using a high-resolution gas chromatography/high-resolution mass spectrometer (HRGC/HRMS). PFOS and PFOA levels in maternal blood were analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). We assessed the influence of low level intrauterine exposure of toxic chemicals on childhood neurodevelopment at 6, 18 and 42 months of age using the Bayley Scales of Infant Development second edition (BSID-II) and Japanese version of the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC). The Japanese version of the Child Behavior Checklist (CBCL) was used to collect information on child behavior at age 43 months.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	12,000,000	3,600,000	15,600,000
2008 年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
年度			
年度			
総計	28,700,000	8,610,000	37,310,000

## 研究分野：

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：母子保健、環境化学物質、次世代影響、リスク評価、神経発達、遺伝環境相互作用、出生体重、出生コホート

## 1. 研究開始当初の背景

妊婦から立ち上げその児を対象にした前向きコホート研究は、欧米では盛んに行われてお

り、ノルウエー、デンマークの 10 万人規模のコホートを始め、約 30 の出生コホート研究が実施されている。米国でも、10 万人規模で妊

婦から立ち上げ20年間追跡する出生コホート研究が開始される。一方、わが国では保健所等での健診時に立ち上げた小規模コホートはみられるが、妊婦から立ち上げコホート研究の形で前向きに出生後の子どもの成長発達や疾病アウトカムを追跡する出生コホート研究はこれまでほとんどなかった。出生コホートが重要なのは、胎児期の環境要因が単に出生時だけでなく、引き続き子どもの神経発達や疾患発症に大きな影響を及ぼすと考えられるからである。たとえばBarker(1993)らは胎児期の低栄養状態が将来、成人期の肥満や循環器疾患発症要因の1つとする“胎児起源仮説”を提唱し、その後の研究に大きなインパクトを与えた。そのメカニズムは児が出生前の母体環境に敏感に反応し、その結果生後予想される環境に順応する「発生の可塑性」が基盤にあると言われる(Bateson et al 2004)。一方、母の胎内での種々の化学物質曝露が実際に出生後の児の発達へどのような影響を与えるかについては未だ十分わかっていない。米国でPCBsの胎内曝露による甲状腺機能低下が乳児期の視覚認知記憶、4歳時の言語記憶能力の低下、学童期の知能の低下を引き起こすことが報告され(Jacobson & Jacobson 1996)、オランダ、ドイツでもその10分の1程度の低濃度曝露が小児の神経系発達に影響するという報告がされた(Vreugdenbil et al 2002 ほか)。免疫・アレルギーへの影響では、PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露で免疫系が抑制され、幼児期・学童期のアレルギーが減少(Weisglas-Kuperus et al 2000; Tusscher et al 2003)、農薬DDE曝露で幼児期の喘息が増えることが報告されている(Sunyer et al 2005)。

わが国ではこれまで母乳中PCBの甲状腺機能への影響など部分的データはあるものの、出生コホート研究が全く行われていなかったため、神経系や免疫アレルギーに対する胎児期曝露の確たるデータがなかった。そこで我々は、科学研究費基盤A「内分泌かく乱化学物質によるヒト次世代影響の解明と予防医学的リスク評価(平成16・18年度)」を得て、わが国で初めての出生コホートを立ち上げ、環境要因の次世代影響と遺伝環境交互作用の研究を開始した。これまでに、①ダイオキシン類曝露と児の神経発達への影響(Nakajima et al 2006)、②PFOS/PFOAの母体から胎児への移行の解明と出生時体重への影響(Inoue et al 2004)、③不育症リスクにおける妊婦のカフェイン摂取(300mg/day)と遺伝要因との交互作用(Sata et al 2005)、④妊娠初期葉酸値の低出生体重への影響(鈴木ら2006)、⑤出生時体格に影響を及ぼす妊婦の喫煙と遺伝的感受性素因(AhR, CYP1A1, GSTM1多型)との交互作用(Sasaki et al 2006)等の成果が得られた。

## 2. 研究の目的

(1)地域ベースで妊婦を対象に立ち上げた前向きコホート研究を継続し、環境化学物質の低濃度曝露による次世代影響の解明とメカニズムに基づいた予防医学的リスク評価を行う。新生児～7歳の、近年特に増加傾向にある神経発達障害/行動異常、免疫系への影響、感染症とアレルギー疾患を検討する。

(2)具体的には、①7歳時までの詳細な発達行動検査に基づく神経発達影響と障害の評価とADHDなど広汎性発達障害の早期スクリーニングの有用性の検討、②胎児期および出生後の曝露評価としてダイオキシン類、PCB類、有機フッ素化合物、水銀、有機塩素化合物などの精密測定を行い、乳幼児期や学童期の感染症やアレルギー疾患など環境化学物質の次世代影響のリスク評価、③環境遺伝交互作用の解明と予防医学的ハイリスクグループの早期発見、早期治療と療養への道を切り拓く。

## 3. 研究の方法

札幌市で最も分娩数の多い病院で立ち上げた前向きコホートの母児を研究対象とする。

(1)化学物質の測定：GC/MS や LC/MS/MS 等で、母体血中・母乳中 PCBs・ダイオキシン類、有機フッ素化合物、有機塩素系農薬および水酸化 PCB 類を測定する。

(2)小児の神経行動発達の詳細調査：3歳6ヵ月時に認知処理過程を評価する日本語版 Kufman Assessment Battery for Children (K-ABC)を、3歳7ヵ月時に行動評価のため日本版 Child Behavior Checklist (CBCL)を継続実施する。また、児を取り巻く生育・育児歴・養育環境を調査し、母親に対しては認知能検査を簡易版 WAIS-R で行う。7歳6ヵ月時に神経心理学的検査として認知能検査 (WISC-III)および注意機能評価(CPT)、運動機能評価として重心動揺検査と運動遂行検査を実施する。家庭環境調査、遊び行動評価 (PSAI)、CBCLなども調査する。

(3)次世代コホート追跡による免疫アレルギーに関する検討：幼児期～就学時の児の気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー性疾患の有病率を ATS-DLD、ISSAC の調査票で調査する。胎児期影響として家族歴、職業歴、妊娠中の食事摂取や妊娠中の喫煙、出生後影響として母乳栄養の有無、期間、乳児期の食事摂取、感染症の有無など環境曝露要因がアレルギー性疾患に及ぼす影響を検討する。さらに PCB・ダイオキシン類、有機フッ素化合物、有機塩素系農薬の胎児期曝露とアレルギー症状への関連を検討する。

(4)甲状腺機能への影響評価：妊婦および新生児の甲状腺マス・スクリーニング結果から母体血中非ダイオキシン系 PCB 類との関連について検討する。

(5)遺伝子感受性素因の評価：薬物代謝酵素遺伝子(CYP1A2 等)やレセプター(AhR 等)の遺



- ① Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol* 査読有 in press
- ② Sata F, Kurahashi N, Ban S, Moriya K, Tanaka K.D., Ishizuka M, Nakao H, Yahata Y, Imai H, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R. Genetic Polymorphisms of 17 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 and the Risk of Hypospadias. *J Sex Med* 査読有 in press
- ③ 中島そのみ, 仙石泰仁, 中村裕二, 加藤静恵, 岸玲子. 生後6ヶ月児に対するベリリー乳幼児発達検査—第2版による発達評価とその有用性. 作業療法. 査読有 in press
- ④ 岸玲子. 環境リスクによる潜在的な健康障害の解明 特に次世代影響に関する研究. *日本医師会雑誌*. 138(10 別冊) 56-59 2010 査読無
- ⑤ Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere* 78 (2) 185-192 2010 査読有
- ⑥ Handa Y, Fujita H, Honma S, Minakami H, Kishi R. Estrogen concentrations in beef and human hormone-dependent cancers. *Ann Oncol* 20(9) 1610-1611 2009 査読有
- ⑦ Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 109(7) 906-913 2009 査読有
- ⑧ Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod* 15(2) 121-130 2009 査読有
- ⑨ Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 117(4) 660-667 2009 査読有
- ⑩ 佐々木成子, 岸玲子. 環境と子どもの健康に関するコホート研究の現状と課題 遺伝的感受性素因の重要性 母の喫煙が子どもの胎内発育に及ぼす影響. *日本衛生学雑誌* 64(4) 759-764 2009 査読有
- ⑪ 中島そのみ, 岸玲子. 環境と子どもの健康に関するコホート研究の現状と課題 環境と子どもの健康に関するコホート研究について 子どもの発達評価とその課題. *日本衛生学雑誌* 64(4) 765-773 2009 査読有
- ⑫ 中田彩子, 斎藤貢一, 岩崎雄介, 伊藤里恵, 岸玲子, 中澤裕之. 乳汁中ペルフルオロ化合物の定量及び母体血からの移行性. *分析化学* 58(8) 653-659 2009 査読有
- ⑬ Kishi R, Sata F, Yoshioka E, Ban S, Sasaki S, Konishi K and Washino N. Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 102(2) 191-203 2008 査読有
- ⑭ Sasaki S, Sata F, Kato S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, Konishi K, Ban S, Ishizuka M, and Kishi R. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the *N*-nitrosamine-metabolizing enzyme genes *NQO1* and *CYP2E1*. *American Journal of Epidemiology*. 167(6) 719-726 2008 査読有
- ⑮ Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. 73 (6) 923-931 2008 査読有
- ⑯ Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. 72 (8) 1152-1158 2008 査読有

- ⑰ Ban S., Kondo T., Ishizuka M., Sasaki S., Konishi K., Washino N., Fujita S. and Kishi R. Using microarray analysis to evaluate genetic polymorphisms involved in the metabolism of environmental chemicals. *Fukuoka Acta Medica*. 98(5) 208-214 2007 査読無  
〔学会発表〕(計 15 件)
- ① 岸 玲子. 有機フッ素化合物の妊娠中暴露による次世代影響—「環境と子どもの健康：北海道スタディ」から—。環境ホルモン学会シンポジウム 2009.12.7 東京大学, 東京
- ② Yila TA, Sasaki S, Braimoh TS, Kobayashi S, Limpar M, Yoshioka E, Kishi R. Effects of maternal smoking and 5, 10-MTHFR C677T Polymorphism on infant's birthweight—The impact of folic acid supplementation—. 3rd Annual Conference on Genomics of Common Diseases September 23-26, 2009 9. 23-26 Cambridge, UK
- ③ Kishi R, Washino N, Miyashita C, Sasaki S, Yuasa M, Yoshioka E, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, and Hori T. Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to IgE level of Newborn and Allergic and Infectious Diseases of Infants—Hokkaido Study on Environment and Children's Health—3rd WHO International Conference on CEH June 7-10,2009 Bexco,Busan,Korea
- ④ Yoshioka E, Yuasa M, Katoh S, Sasaki S, Washino N, Kanazawa A, Konishi K, Kishi R, Nakata A, Iwasaki Y, Ito R, Saito K, Nakazawa H. Effect of Maternal Serum Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) on Maternal and Newborn's Thyroid Hormone—Hokkaido Study on Environment and Children's Health—rd WHO International Conference on CEH June7-10,2009 Bexco,Busan,Korea
- ⑤ 小西香苗, 佐々木成子, 鷺野考揚, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 吉岡英治, 湯浅資之, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. 胎児期ダイオキシン類曝露が出生体重に与える影響 — 喫煙の交互作用 環境と子どもの健康に関する北海道スタディー (1) . 第79回日本衛生学会学術総会 第7
- 9回日本衛生学会学術総会 2009.3.30 東京都 北里大学
- ⑥ 宮下ちひろ, 佐々木成子, 鷺野考揚, 小西香苗, 岡田恵美子, 吉岡英治, 湯浅資之, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. 胎児期のダイオキシン類曝露と乳幼児期アレルギー症状および感染症との関連の検討—環境と子供の健-北海道スタディ (2) — 第79回日本衛生学会学術総会. 2009.3.30. 東京都 北里大学
- ⑦ 岡田恵美子, 鷺野考揚, 佐々木成子, 小西香苗, 宮下ちひろ, 吉岡英治, 湯浅資之, 伊藤里恵, 中澤裕之, 岸玲子. 胎児期の有機フッ素化合物曝露と乳幼児期のアレルギー症状との関連の検討—環境と子どもの健康に関する北海道スタディ (3) — 第79回日本衛生学会学術総会. 2009.3.30 東京都 北里大学
- ⑧ 佐々木成子, 坂晋, 湯浅資之, 吉岡英治, 金澤文子, 鷺野考揚, 小西香苗, 宮下ちひろ, 小林澄貴, 岡田恵美子, 佐多文宏, 近藤朋子, 岸玲子. 胎児発育に及ぼす母の喫煙の影響とNQO1およびMGMT遺伝子多型との関連—『環境と子供の健康に関する北海道スタディ』—。第19回日本疫学会学術総会. 2009.1.23-124. 金沢市 金沢市民文化ホール
- ⑨ 小林澄貴, 佐々木成子, 坂晋, 近藤朋子, 湯浅資之, 吉岡英治, 金沢文子, 鷺野考揚, 小西香苗, 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 岸玲子. 胎児発育に影響を与えるダイオキシン類の曝露と遺伝要因との関連--「環境と子供の健康 北海道スタディ」--第19回日本疫学会学術総会 . 2009.1.23-1.24 金沢市 金沢市民文化ホール
- ⑩ Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Yuasa M, Yoshioka E, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Yasutake A, Hachiya N, Kishi R. Effect of Prenatal Exposure to Dioxins on Size for Gestational Age. International Society for Environmental Epidemiology & International Society of Exposure Analysis 2008 Joint Annual Conference. 2008.10. 12-16. Pasadena Convention Center, Pasadena, CA,U.S.A
- ⑪ Otake Y, Yuasa M, Yoshioka E, Kishi R, Nakajima S. The review of epidemiological studies on gestational and parenting factors for ADHD symptoms in preschoolers. 11th International Congress of Behavioral Medicine. 2008.8.27-30 Rissho University,Tokyo, Japan

- ⑫ 手塚浩子、齊藤貢一、中田彩子、坂田脩、岩崎雄介、伊藤里恵、和泉俊一郎、牧野恒久、岸 玲子、中澤裕之。医療用アルブミン製剤および各種アルブミン試薬から検出されるパーフルオロ化合物濃度の比較検討。第69回 分析化学討論会。2008.5.15-16. 愛知県（名古屋国際会議場）
- ⑬ Kishi R. “The Hokkaido study on environment and children’s health”—Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals. ISEE and the 3rd Scientific Conference of Regional Forum of Environment and Health in Asia. 2008.4.17-19. Lotte Hotel, Jeju, Korea
- ⑭ Ban S. Correlatns amongio Serum PCB/Dioxins Levels, Smoking Status, and gene Polymorphisms in Mothers from Hokkaido, Japan. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. 2007.9.2-7 Hotel Okura Tokyo, Tokyo, Japan
- ⑮ Kishi R. Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. Prenatal Programing and Toxicity 2007. 2007.5.20-24 The Nordic Culture Center, Torshavn, Faroe Islands

[その他]

ホームページ等

研究内容：

<http://www.med.hokudai.ac.jp/~pubmed-w/kenkyu/index.htm>

研究成果：

<http://www.med.hokudai.ac.jp/~pubmed-w/gyouseki/index.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

岸 玲子 (KISHI REIKO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80112449

(2)研究分担者

佐田 文宏 (SATA FUMIHIRO)

保健医療科学院疫学部社会疫学室・室長

研究者番号：90187154

(H20→H21 連携研究者)

吉岡 英治 (YOSHIOKA EIJI)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70435957

坂 晋 (BAN SUSUMU)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助手

研究者番号：30399828

(H20→H21 連携研究者)

中島 そのみ (NAKAJIMA SONOMI)

札幌医科大学・保健医療学部・講師

研究者番号：70325877

(H20→H21 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

(H20→H21 連携研究者)

室橋 春光 (MUROHASHI HARUMITSU)

北海道大学・教育学研究院・教授

研究者番号：00182147

(H20→H21 連携研究者)

神尾 陽子 (KAMIO YOUKO)

国立精神・神経センター・児童・思春期精神

保健部・研究部長

研究者番号：00252445

(H20→H21 連携研究者)

仙石 泰仁 (SENGOKU YSUHITO)

札幌医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：10248669

(H20→H21 連携研究者)

花岡 知之 (HANAOKA TOMOYUKI)

昭和大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00228503

(H20→H21 連携研究者)

西條 泰明 (SAIJO YASUAKI)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：70360906

(H20→H21 連携研究者)

藤田 正一 (FUJITA SHOICHI)

北海道大学・(連合) 獣医学研究科・教授

研究者番号：10143314

(H20)

中澤 裕之 (NAKAZAWA HIROYUKI)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50150173

(H21 連携研究者)

梶原 淳睦 (KAJIWARA JUNBOKU)

福岡県保健環境研究所・保健科学部生活科学

課・専門研究員

研究者番号：80446848

(H20→H21 連携研究者)

湯浅 資之 (YUASA MOTOYUKI)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：30463748

(H20)

(3)連携研究者

石塚 真由美 (ISHIZUKA MAYUMI)

北海道大学・大学院獣医学研究科

研究者番号：50332474

(H20-21)