3. プロジェクト研究推進部門

（1）部門紹介

岸　玲子

環境健康科学研究教育センター　特別招へい教授

本部門はセンター発足以来、本センターの活動の中心をなしています。

環境省のエコチル調査は2011年に開始され順調に調査が進んでいます。一方、北海道大学では、それより10年前に、日本で初めての本格的な出生コーホートである「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」がスタートしていました。すなわちエコチル調査のちょうど10年前の2001年から厚生労働科学研究の環境リスク研究事業として北海道全域を2万の母児ペアを対象に研究が開始されています。それと同じころ、1998年以降、全国的に大きな問題になった室内空気質がシックハウス症候群やアレルギーなどに及ぼす影響に関する疫学研究がやはり開始されました。

2019年度からは総務省の委託を受け、新しい無線通信等による小児への影響に関する疫学研究がスタートしました。これは今後5年間、主として5G導入後の無線通信の利用状況および従来の3G/4G利用との比較による学童期の小児の高次神経機能を中心とした健康影響（アウトカム）を詳しい環境曝露評価や影響のリスク評価を行い、明らかにします。

これらの研究は、人々の健康が、住んでいる地域コミュニテイの自然環境（水質や空気質など）や日常的に摂食する食品などと、どのように関係しているのか？ライフスタイル（喫煙やアルコール、コーヒーやお茶などカフェイン摂取）はどうか？教育や収入など社会経済要因の影響はどの程度なのか？葉酸など栄養摂取はどのくらい重要なのか？このような問いに答えるものです。

子どもは大人よりも環境への感受性が強く影響を受けやすいのか？胎児期曝露と小児期曝露の違いは何か？胎児期曝露による先天異常や生後の発育、発達への影響は成長後、どの時点まで継続するのか？Developmental Origins of Health and Disease(DOHaD学説）のように、胎児期・幼児期の環境要因の影響は大人の循環器疾患や、肥満・糖尿病の原因になるのか？その生物学的なメカニズムは何か？エピゲノム修飾でメチル化の変化を伴うのか？母児の遺伝的なSNP sによる影響や疾病発症の違いはどの程度なのか？これらの問いに答える研究は、どのように行われているのでしょうか？

出生コーホート研究も、室内空気質に関する研究も市民の協力なしには進みません。市民の信頼にこたえることが重要です。また環境疫学研究は、環境化学物質など環境因子の厳密な機器分析を行うこと、臨床医学を含む医学的な観察やバイオマーカーの発見や遺伝子の解析が不可欠です。北海道大学環境健康科学研究センターは、自分たちで有機フッ素系化学物質などPOP s（残留性有機汚染物質）の測定分析やフタル酸エステル類の測定をしておりますが、同時に私たちは日本のみならず、世界を含めて数多くの研究機関、大学との共同研究を実施し、ダイオキシン類や有機塩素系農薬、ビスフェノールA、有機リン系難燃剤などの測定をしています。さらに、世界のコーホート連携を、①アジア地域の出生コーホートの共同体BiCCA、②甲状腺機能を中心に妊婦と子どもの健康への影響を検討するThe Consortium on Thyroid and Pregnancy、③エピゲノム変化に着目するPACEに加入し、世界的な共同研究を実施することで、数多くの専門家と知識や技術の情報交換・共有を行って、高い研究精度でより高いエビデンスを提供することを目指しています。

2020年度には新型コロナウイルス感染拡大のため、対面での調査を中止せざるを得ない時期がありました。保健所や小児科医会とも連携を取りながら新型コロナウイルス感染に関する最新の情報を把握した上で、これまでの対面調査実施方法を見直し、感染予防対策を徹底して、2021年度後半からは調査を再開し、継続的に実施することができています。特に、小児科医療機関の皆様には、このような大変な時期にも関わらず調査へご協力いただいたことに感謝いたします。

これらの研究で得られた成果を社会へ還元することは、研究者の大切な役割です。よりわかりやすい言葉で市民へ成果を伝える講演会は、新型コロナウイルス感染拡大状況を鑑みてオンラインで実施しました。また、ホームページを充実させ、発表した論文の内容を簡潔にまとめたワンページサマリーを作成し、私たちの研究を身近に感じていただけるよう工夫をしています。

最後になりましたが、今後も多くの方々の協力をいただきながら研究を推進し、世界の環境疫学研究分野を先導していきたいと思います。

(2) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査)」

1) 研究概要

近年、化学物質等の環境要因による子どもの成長や発達に及ぼす影響、特に妊娠中の胎児期曝露による影響に対して世界的に関心が高まっています。そこで環境省では 2011 年 1 月から、全国 15 カ所で、10 万組のお母さんと赤ちゃんに参加してもらう「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査)」を開始しました。赤ちゃんがお母さんのお腹にいる時から 13 歳に達するまで、定期的に健康状態を確認し、化学物質の曝露や生活環境等の環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにする大規模な疫学調査です。

妊娠初期の妊婦をリクルートし、妊娠中の血液、尿、臍帯血、母乳などの生体試料から化学物質等の分析を行い、就学前は半年ごと、小学 1 年生以降は年に 2 回の質問票でお子さんが 13 歳になるまで定期的に健康状態を追跡し、遺伝要因や社会要因、生活習慣要因も考慮した上で、胎児期から小児期にわたる子どもの成長や発達に影響を与える環境要因を明らかにしていきます。参加者が小学 2 年生の時には、学童期検査で体格を調べたり、パソコンを使った発達検査を行います。また、参加者の 5%のお子さんについては、詳細調査として参加者の家庭を訪問したり、医師による診察や採血を行う等、より詳しい対面調査を実施しています。研究成果は、子どもの疾患の軽減や予防対策に利用され、最終的には化学物質の適切なリスク管理につなげることを目標としています。

北海道内のエコチル調査は北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学、日本赤十字北海道看護大学の 4 大学が連携して調査を実施しています。北海道ユニットセンターは、札幌地区サブユニット、旭川地区サブユニット、北見地区サブユニットの 3 つのサブユニットからなり、調査対象地区は、札幌地区が札幌市北区と豊平区、旭川地区は旭川市全域（2011 年 9 月までは旭川市の半分の地域)、北見地区は北見市と近隣 4 町（美幌町、置戸町、津別町、訓子府町）です。約 3 年間のリクルート（2011 年 3 月～ 2014 年 5 月末）で、8362 名の妊婦さんに参加の同意をいただき、現在も追跡し調査を実施しています。

2) 2020-2021 年度の進捗状況

① 全体調査の実施

参加者全員へ半年ごとに郵送で質問票を送付し、お子さんの体格や神経発達等に関する質問に回答してもらいました。2021 年度にはすべての参加者が小学生となり、誕生日の頃に発送する年齢質問票と、同一学年に一斉に発送する学年質問票の発送を順次行いました。また、2021 年度より小学 4 年生を対象に脱落した乳犬歯 2 本の提出を依頼する乳歯調査を開始しました。質問票に回答した参加者には、謝礼を送付し、調査継続への意欲維持に努めています。回収した質問票はデータシステムに登録し、未回答箇所などは回答者へ電話や手紙で問い合わせを行い、回答の精度を保っています。できるだけ多くの参加者に質問票に回答してもらうために、質問票送付後、一定期間返送のない参加者へハガキを送付するなど積極的な返送依頼を行い、質問票の回収率向上に努めています。

② 小学２年生「学童期検査」の実施

学童期検査は子どもの心や体の発育・成長の状態について、質問票では得ることの難しい情報の対面による収集を目的として2019年より開始されました。エコチル調査に参加している小学2年生を対象に採尿、身体計測（身長、体重、体脂肪率、筋肉量）及びパソコンを用いた精神神経発達検査を行いました。この調査により、小学２年生時点の精神的・肉体的発育に関する客観的な情報を把握できるようになります。また北海道ユニットセンター独自の調査として、胎生期のアンドロゲン及び性ホルモン曝露によって規定される第２指と第４指の長さの比（2D/4D）を測定し、また札幌地区独自の調査としてタブレット PC を用いた認知機能検査を行い、これらと胎児期の環境化学物質の曝露との関係性について解析する予定です。

2020 － 2021 年度は、新型コロナウイルスの感染拡大が見られる時期に検査を中止せざるを得なかったため、当初の予定より検査実施日数が大幅に少なくなりました。検査再開においては器具の消毒時間を設けたり、参加者同士が接触しないよう個室での実施を行うなど、感染予防対策を徹底して実施しました。札幌･旭川･北見の３地区を合わせた北海道ユニットセンター全体の検査実施数は、2020 年度が 760 名（参加率 36.1%）、2021 年度が 974 名（参加率 39.9%）でした（参考：2019 年度は 573 名、参加率 54.2%）。小学２年生を対象とした学童期検査は 2022 年度が最終年度となり、2023 年度からは小学６年生の学童期検査が開始予定です。

③ 詳細調査の実施

詳細調査ではエコチル全体調査に参加していただいている参加者（子ども）のうち、2013 年４月１日以降に生まれた方の中から、無作為に 5% の参加者（全国では約 5,000 名、北海道では 406 名）を対象にして、参加者それぞれの居住環境・生活環境についての環境訪問調査（1 歳半と３歳）や、採血を含む医学的検査（2 歳、4 歳、6 歳、8 歳）および精神神経発達検査（2 歳と４歳、8 歳）など、エコチル全体調査では参加者全員に対して実施できない調査を行っています。詳細調査を行うことで、子どもの成長や発達、また生活環境等について、専門的な観点から詳しく継続的に把握することができるようになります。

2014 年から 2016 年までに実施した詳細調査のリクルートでは、406 名に参加の同意をいただきました。札幌・旭川・北見地区以外への転居などで一部の方を除いて、2020 年３月 31 日現在 390 名（うち札幌地区 215 名、旭川地区 100 名、北見地区 75 名）の方に参加していただいています。2020 年度は６歳の医学的検査を実施し、2021 年度は８歳の医学的検査と精神神経発達検査を実施しました。また札幌地区独自の追加調査として、2021 年度は８歳の歯科調査を実施しました。

④ 医療機関との連携

2013 年度から実施している「疾患情報登録調査」では、参加している子どもが成長する過程で特定の疾患に罹患された場合、保護者記入の質問票では把握できない専門的な事項について、かかりつけ医療機関から情報提供をいただき、この調査をより医学的に正確なものとすることを目的としています。対象となる子どものかかりつけ医療機関にはその都度調査協力医療機関になってもらい、登録しています。

⑤ 地域の行政機関・産婦人科医療機関・小児科医療機関・医師会との連携

札幌・旭川・北見地区の環境系・教育系行政機関、産婦人科・小児科医療機関、医師会等に、地区運営協議会委員として協力をしていただきました。年に１回開催している各地区運営協議会では、新型コロナウイルス感染拡大予防の観点から対面での開催の代替として資料を各委員に郵送し、エコチル調査の進捗報告や成果の報告を行い、さらなる協力体制を構築しました。

2020-2021 年度は、行政の緊急事態宣言中、まん延防止重点措置期間中など感染が拡大している時期は対面調査（詳細調査・学童期検査）を中止する等、新型コロナウイルス感染拡大状況を鑑みながら調査を実施してきました。札幌市保健所や札幌市小児医師会長の運営協議会委員に相談することで、地域の感染状況を適切に把握しながら調査の中止および再開を決定することができました。

⑥ リスク管理

リスク管理責任者を中心に、アクシデントやインシデントに迅速に対応しました。札幌・旭川・北見サブユニットと合同で、Web による勉強会・情報共有を定期的に行いました。

⑦ 参加者とのコミュニケーション

例年、エコチル調査参加者の調査継続へのモチベーションの維持･向上を目的として、参加者親子のニーズに沿ったイベントを企画、開催していますが、新型コロナウイルス感染症拡大防止のために対面でのイベントの多くを見送りました。また、年に 2 回、参加者および協力機関向けのニューズレターを発行しました。ニューズレターでは、専門家による子どもの健康と環境に関するコラムのほか、調査からわかったことの報告も行っています。参加児の成長にともない、新たに学習の要素を取り入れたコンテンツ開発も行いました。

また、イベント・検査の開催・中止案内や実施報告など調査参加者への情報発信のほか、参加者からの投稿写真の掲載など、双方向コミュニケーションの場として、Web サイトをスマホ等からでも閲覧しやすいデザインにリニューアルしました。さらに、北海道ユニットセンターの調査参加者のみが閲覧できる「エゾチルランド」をサイト内にオープンし、参加者親子の「学び」と「遊び」のための動画コンテンツ等を複数掲載しました。コロナ禍での人との接触を回避しつつ調査参加者が自宅等から好きな時間にアクセスできるツールを提供しました。

得られた成果を参加者および社会へ還元する取組の一つとして、2021 年 10 月 26 日から 11 月 9 日までの期間、北海道大学公開講座「環境×健康× SDGs ～世界が直面する問題の解決を目指そう～」を web で開催しました。岸玲子特別招へい教授（エコチル調査北海道ユニットセンター長）が「SDGs（持続可能な開発目標）と地球環境問題：私たちの健康・安全・well-being と Planatary health」、伊藤佐智子特任准教授が「未来をつなぐ SDGs」にてエコチル調査の概要と成果、小林澄貴特任准教授が「身近な生活環境とみんなの健康を考える -SDGs 達成に向けたわれわれの取組みとこれから」についてそれぞれ発表しました。

⑧ 胎児期および学童期の化学物質曝露による学童期の性役割行動、2D/4D、認知機能に及ぼす影響の解明

北海道ユニットセンターが独自に行う追加調査について、北海道ユニットセンター全参加者の小学 2 年生の学年調査票とともに、Pre-School Activities Inventory 日本語版（J-PSAI）の調査票を送付、回収しています。また、学童期検査時に同意を得た参加児に対し、尿の採取と 2D/4D の測定（手のひらのコピー）、タブレット PC を用いた認知機能検査（札幌地区のみ）を実施しています。

3）研究進捗と成果発表

北海道ユニットセンターでは、2020-2021 に全国データを用いた下記 8 本の論文を発表しました。そのうち 1 本が中心仮説 * に関わるもので、論文発表とあわせて報道発表（プレスリリース）を行いました。

* 中心仮説：化学物質曝露等の環境因子が子どもの健康に影響を与えているのではないかとする仮説

【中心仮説に関わるもの】

① 妊婦の重金属ばく露（Pb、Cd、Se、Mn、Hg）と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との関連

Miyashita C., et al. Association between the concentrations of metallic elements in maternal blood during pregnancy and prevalence of abdominal congenital malformations: the Japan environment and children's study. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 10103.

【中心仮説に関わらないもの】

① 両親の職業が停留精巣の発生に与える影響

Mitsui T.,et al. Effect of the occupational environment of parents on cryptorchidism. Pediatr Int. 2020; 62(11):1256-1263.

② 北海道の妊婦におけるシラカンバ特異 IgE 陽性率とその関連要因

Saijo Y., et al. Factors correlating with serum birch pollen IgE status in pregnant women in Hokkaido, Japan: the Japan environment and children's study (JECS). World Allergy Organ J. 2020; 13(6), 100128.

③ 口唇口蓋裂と母親の精神状態の関連を検討した研究

Sato Y,et al. Trajectories of the psychological status of mothers of infants with nonsyndromic orofacial clefts: a prospective cohort study from the Japan environment and children's study. Cleft Palate Craniofac J. 2021; 58(3):369-377.

④ 社会経済要因・住環境と子どもの喘息発症との関連

Saijo Y.,et al. Parental education and childhood wheezing and asthma: a prospective cohort study from the Japan environment and children's study. PLOS ONE. 2021; 16 (4): e0250255.

⑤ 口唇口蓋裂と下気道感染症の関連の研究

Sato Y., et al. Population attributable fractions of modifiable risk factors for nonsyndromic orofacial clefts: a prospective cohort study from the Japan environment and children's study. J Epidemiol. 2021; 31 (4):272-279.

⑥ 家庭での犬の飼育と３歳時点の子どもの発達との関連

Minatoya M., et al. Association between early life child development and family dog ownership: a prospective birth cohort study of the Japan environment and children's study. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18 (13): 7082.

⑦ 妊婦の心理的苦痛、教育歴、世帯収入と生まれた子どもの先天性心疾患との関連

Saijo Y., et al. Maternal psychological distress, education, household income, and congenital heart defects: a prospective cohort study from the Japan environment and children's study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21: 544.

【報道発表（プレスリリース）】

発表タイトル　妊婦の重金属ばく露（Pb、Cd、Se、Mn、Hg）と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との関連：子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）での研究成果

論文名　Association of blood mercury levels during pregnancy with infant birth size by blood selenium levels in the Japan Environment and Children's Study: a prospective birth cohort

Association between the concentrations of metallic elements in maternal blood during pregnancy and prevalence of abdominal congenital malformations: the Japan environment and children's study

筆頭著者　宮下ちひろ

報道発表日　2021 年 10 月 4 日

発表者　国立大学法人北海道大学、エコチル調査北海道ユニットセンター

エコチル調査から得られた研究成果は、学術大会、講演会、ニューズレターなどで発表・報告を行いました。

4）活動報告

① 会議・委員会等（新型コロナウイルス感染状況を鑑み、資料送付をもって開催とした）

● 2020（令和 3）年度

・令和 3 年度エコチル調査北海道 UC 札幌地区運営協議会：2021 年 3 月

● 2021 年（令和 4）年度

・令和 4 年度エコチル調査北海道 UC 札幌地区運営協議会：2022 年 3 月

② 定例会議

●エコチル調査事務局会議　毎週木曜日　10：00 ～開催

③ 行事・イベント等

● 2020（令和 2）年度

・オンライン英会話イベント（旭川）…… 2020 年 8 月 30 日（日）10：00 ～ 10：30

・北海道ユニットセンター調査参加者限定 Web サイト「エゾチルランド」関連

・「エゾチルランドご挨拶」…… 2021 年 2 月 22 日公開

・「プログラミング」

No.01　はじめてのスクラッチ　その 1 …… 2021 年 2 月 19 日公開

・「ダンス」

No.01　HIP HOP を踊ってみよう！…… 2021 年 2 月 19 日公開

・「マジック」

No.01　マジックをやってみよう …… 2021 年 2 月 19 日公開

・「ウェブミニ（間違い探し、クイズ等）」……毎週木～金曜日にアップ、合計 7 件公開

● 2021（令和 3）年度

・オンライン英会話イベント（旭川）…… 2021 年 11 月 27 日（土）
① 10：00 ～ 10：30
② 11：00 ～ 11：30

・北海道ユニットセンター調査参加者限定 Web サイト「エゾチルランド」関連

・「プログラミング」

No.02　はじめてのスクラッチ　その 2 …… 2021 年 7 月 9 日公開
No.03　ジャンプゲームを作ろう　その 1 …… 2021 年 8 月 27 日公開
No.04　ジャンプゲームを作ろう　その 2 …… 2021 年 10 月 19 日公開
No.05　ジャンプゲームをつくろう　その 3 …… 2021 年 12 月 6 日公開
No.06　おちものゲームをつくってみよう　その 1 …… 2021 年 2 月 17 日公開
No.07　おちものゲームをつくってみよう　その 2 …… 2021 年 3 月 3 日公開
No.08　おちものゲームをつくってみよう　その 3 …… 2021 年 3 月 10 日公開

・「ダンス」

No.02　HIP HOP を踊ってみよう！～スネイク～…… 2021 年 7 月 1 日公開
No.03　HIP HOP を踊ってみよう！～ ATL Stomp ～…… 2021 年 8 月 27 日公開
No.04　HIP HOP を踊ってみよう！～カーウォッシュ / ボディーウォッシャー～
…… 2021 年 12 月 28 日公開

・「マジック」

No.02　マジックに挑戦してみよう① …… 2021 年 12 月 2 日公開

・「演劇（みんなでかんがえよう）」

No.01　あいさつ篇 …… 2021 年 8 月 17 日公開
No.02　お小遣い篇 …… 2021 年 11 月 29 日公開

・「オンライン市民講座」

講座 1「環境と健康とは？」…… 2021 年 10 月 4 日公開
講座 2「環境省子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」
…… 2021 年 10 月 25 日公開
講座 3「エコチル調査からわかったこと：妊娠中の 1 日当たりのカフェイン
摂取量と生まれてきたお子さんの体格との関連」…… 2021 年 10 月 25 日公開

・「ウェブミニ（間違い探し、クイズ等）」…… 毎週木～金曜日にアップ、合計 44 件公開

④ 研修会・講習会

北海道ユニットセンター　リスク・個人情報管理 Web 勉強会

・第 1 回　2021/ 7 /19（月）「全国ユニットセンターのリスク事例」
・第 2 回　2021/ 8 /26（木）「個人情報基本ルール・ヒヤリハット」
・第 3 回　2021/ 9 /30（木）「ID 取り違え①・個人情報自己点検リスト」
・第 4 回　2021/10/28（木）「ID 取り違え②・手のひらコピー」
・第 5 回　2021/11/25（木）「乳歯謝金アクシデント」
・第 6 回　2022/ 1 /20（木）「スタッフ間の情報伝達エラー・登録内容変更届」
・第 7 回　2022/ 3 /16（水）「メール誤送信」

⑤ ニューズレター発行

● 2020（令和 2）年度

・2020 年 8 月 5 日　北見サブユニット通信
「すまいる！エコチル・第 7 号」
・2020 年 8 月 6 日　「エゾチル通信・第 17 号」
・2020 年 10 月 5 日　旭川通信「ぽっけ・第 3 号」
・2021 年 2 月 15 日　「エゾチル通信・第 18 号」

● 2021（令和 3）年度

・2021 年 8 月 18 日　「エゾチル通信・第 19 号」
・2021 年 10 月 12 日　旭川通信「ぽっけ・第 4 号」
・2021 年 12 月 8 日　北見サブユニット通信
「すまいる！エコチル・第 8 号」
・2022 年 2 月 15 日　「エゾチル通信・第 20 号」
・2022 年 2 月 17 日　北見サブユニット通信
「すまいる！エコチル・第 9 号」

（3）環境と子どもの健康に関する北海道研究（北海道スタディ）

1）研究総括

2001 年から立ち上げた「環境と子どもの健康に関する北海道研究（以下、北海道スタディ）」が調査立ち上げから 21 年目を迎えています。北海道スタディは、道内 40 カ所ほどの病院からご協力いただいている「北海道大規模コーホート」（以下、北海道コーホート）と「札幌市内 1 産科病院コーホート」（以下、札幌コーホート）の 2 つのコーホートから成っています。

研究目的は、一般環境における化学物質や電波曝露が、先天異常や感染症、アレルギー、成長、発達障害、および性腺機能に影響するのか、胎児期および生後の環境化学物質や電波の曝露評価を実施し、環境 - 遺伝交互作用を含めてリスク評価することにあります。北海道と札幌の両コーホートともに、参加されているお子さんのうち早い時期に登録された方が既に 18 歳に達しており、環境化学物質の内分泌かく乱作用や電波が第二次性徴に与える影響を評価することが可能な年齢に成長しています。

① 北海道コーホート

北海道コーホートは登録数が 20,926 名で、母児ペアを追跡しています。研究の流れを図に示しました。研究開始から継続してコーホート全体を追跡し、1 歳、2 歳、4 歳、7 歳、17 歳時点のアレルギー・感染症罹患および体格（身長･体重）、1 歳半、3 歳、5 歳、6 歳、8 歳で ASD（自閉スペクトラム症）/ADHD（注意欠如・多動症）等の神経行動発達を評価しています。9 歳以降の思春期ではこれらに加えて第二次性徴発来のタイミングを評価します。

この 2 年間は、（1）健康思春期対面調査、（2）子どもの第二次性徴発来及び体格の調査、（3）新しい無線通信等による小児への影響の調査、（4）網羅的な SNPs 解析であるゲノムワイド関連解析（GWAS）および DNA メチル化解析であるエピゲノムワイド関連解析（EWAS）を実施する研究、及び（5）成人に達したお子様を対象とする 18 歳の本人同意調査を実施しました。以下に現在進行中の 5 つの研究について簡単に説明します。

研究 1：9-11 歳、14-16 歳を対象とした第二次性徴及び曝露源調査（健康思春期対面調査）

前思春期（9-11 歳）の児の尿および血液検体を用いた複合的な化学物質の曝露評価を行います。また、思春期（14-16 歳）の児を対象に第二次性徴に関する質問紙調査や、対面調査では医師の診察や生体試料採取と曝露源に関する質問紙調査を実施します。化学物質の曝露源調査として、飲用水、市場の食品容器や包装、パーソナルケア製品等に含まれる対象物質の濃度を測定します。対面調査で収集した曝露源調査票および尿・ハウスダスト中の化学物質濃度、市場調査の情報を合わせ、曝露源と曝露経路となり得る生活習慣要因を明らかにします。

研究 2：第二次性徴発来及び体格の調査

環境化学物質の胎児期曝露や思春期前の曝露が、子どもの第二次性徴発来や成長スパートおよび体格などに影響するかを明らかにすることを目的としています。7-17 歳に達する子ども全員に、身長、体重、初潮、声変わりなどについての調査票を送付して、母親の妊娠中や子どもの思春期前の化学物質濃度と関連しているかを検討する調査です。

研究 3：新しい無線通信等による小児への影響の解明

携帯電話をはじめとする電波への曝露と学童期の子どもの高次神経機能および健康との関連を明らかにすることを目的として行います。特に、5G（第 5 世代移動システム）サービスが本格的に導入される時期

に合わせ、子どもの電波曝露実態とその変化、および高次神経発達や睡眠等への健康影響を評価します。質問票調査では、現在も連絡が取れるコーホート参加者全員（約 12,000 人）を対象として、電波曝露および発達障害傾向・問題行動、睡眠等の健康に関する調査を行います。また、参加者のうち札幌近郊に居住している対象年齢のお子さんに、少人数（各 400 名程度）を対象とした 3 種類の対面調査を実施します。それぞれ、3a 認知機能検査（9–11 歳）、3b 脳波測定（14–16 歳）、3c 知能検査（15–16 歳）を実施するとともに、電波ばく露の実測を行います。対面調査後、電波ばく露測定機器を約 3 日間、参加者が身につけて生活することにより、電波ばく露レベルを測定することができます。この調査は今後 2 年間、継続して実施する予定です。

研究 3a：9 ～ 11 歳を対象としたこども医学的調査

この研究では、子どもが胎児期から現在まで様々な環境化学物質にさらされることによって、喘息などのアレルギー症状や免疫機能におよぼす影響を明らかにすること、また、子どもがさらされている電波環境と認知機能の関連性を検討することを目的としています。調査は 9–11 歳の子どもを対象として、医師による診察、身体計測（身長・体重）、呼気中一酸化窒素濃度の測定、採尿、採血、簡易の認知機能検査を行います。

研究 3b：13 ～ 16 歳を対象とした神経行動発達に関わる脳波の測定調査

脳の中には数百億個の神経細胞（ニューロン）がありますが、これらが電気的な活動を起こすことにより、日常生活で私たちが行う精神活動が可能となっています。この調査では、この神経細胞の活動を脳波として測定しています。脳波は行動だけではわかりにくい小さな変化も捉えることができるため、学童期以降の精神機能の発達を詳細に検討することができます。

研究 3c：15 ～ 16 歳を対象とした知的能力の測定調査

ものを認識したり、考えたり、覚えたり、操作したりするような知的な能力は、いわゆる知能検査を使って測定することができます。もっとも広く使われている検査として WISC- Ⅳ（ウィスク・フォー）があります。この検査では、知能指数に加えて言語理解（物の名前や言葉の理解）、知覚推理（目で見て理解・

判断する力)、ワーキングメモリ（複数の情報を同時に処理したり一時的に記憶したりする力)、処理速度（物事を処理するスピード）の４つの知的能力を測定することができます。

研究４：環境による健康影響に相互的に作用する遺伝的要因について

本研究では、化学物質が疾患アウトカムに与える影響に関して、一塩基多型（SNPs）による遺伝 - 環境交互作用、およびエピゲノム変化（後天的な遺伝制御）による修飾作用を含めて解明することを目的としています。北海道スタディでは、これまでの特定の遺伝子領域をターゲットとする遺伝子解析だけでなく、網羅的な SNPs 解析であるゲノムワイド関連解析（GWAS）および DNA メチル化解析であるエピゲノムワイド関連解析（EWAS）を実施することで、より広域の領域による遺伝要因の影響を明らかにします。

研究５：18 歳の本人同意調査

現在の子どもの最高年齢は 18-19 歳で、成人として同意が可能な年齢に達しており、本人に北海道スタディ参加への可否の意思を確認する必要があります。この調査では 18 歳に達した子どもに、順次、北海道スタディ調査の内容を説明する動画を案内し、今後の北海道スタディへの参加についての意思確認と、参加してもらえるようであれば初期調査を実施しています。

② 札幌コーホート

札幌コーホートは、母体血中のダイオキシン PCB 類、有機フッ素化合物、有機塩素系農薬、ビスフェノール A、フタル酸エステル類などの胎児期曝露影響について、発達の詳細な検査を実施し評価しています。

2）研究成果の社会へのフィードバックについて

① 研究参加者・一般市民向け

研究成果の社会へのフィードバックとして、北海道大学では、公的研究費の配分を受ける研究者が国民に成果を還元すると共にわかりやすく説明する事業「国民との科学・技術対話」を展開しており、環境健康科学研究教育センターでは小林澄貴特任講師（2020 年 10 月 23 日：北海道札幌南高等学校）が講義し高校生との対話を行いました。また、2021 年 10 月 26 日から 11 月 9 日までの期間で 2021 年度北海道大学公開講座「環境×健康× SDGs ～世界が直面する問題の解決を目指そう～」が Web にて開催されました。北海道スタディに関する内容としては、10 月 26 日に「SDGs（持続可能な開発目標）と地球環境問題：私たちの健康・安全・well-being と Planatary health」を岸玲子特別招へい教授が発表し、「未来をつなぐ SDGs」を伊藤佐智子特任准教授が発表しました。そして 11 月 9 日に「身近な生活環境とみんなの健康を考える―SDGs 達成に向けたわれわれの取組みとこれから」を小林澄貴特任准教授が発表しました。

② 研究協力医療機関向け

研究成果の参加協力機関へのフィードバックとして、毎年、当センター教員が北海道スタディ参加協力機関を訪問し、研究成果を病院の医療スタッフに報告しています。これまで研究に協力いただいた多くの医療機関の先生方に、調査の意義や最新の研究成果について知っていただく機会となりました。

③ コミュニケーションマークの運用

2021 年度に北海道スタディの新しいコミュニケーションマークが決まりました。参加されているお子さんが徐々に成年を迎えられることから新たな世代に合わせてデザインを一新しています。「参加者と研究者」「ヒトと環境」「親と子」などの 2 対の要素のつながりが明るい未来への研究に結びつくように、という願いを込めました。コミュニケーションマークは北海道スタディをもっと身近に感じていただくために活用しています。

HOKKAIDO STUDY
since 2001

2）活動報告

① 会議・委員会等

● 2020（令和 2）年度

・環境省環境研究総合推進費令和 2 年度キックオフ会合
2020 年 6 月 11 日　16：00 ～ 18：00　オンライン開催

・令和 2 年度　第 1 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2020 年 7 月 10 日　10 時～ 12 時

・令和 2 年度　第 2 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2020 年 10 月 1 日　15 時 30 分～ 18 時

・令和 2 年度　生体電磁環境研究及び電波の安全性に関する評価技術研究中間評価会
2020 年 11 月 17 日　16 時～ 16 時 50 分

・令和 2 年度　第 3 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2020 年 12 月 16 日　10 時～ 12 時

・環境省環境研究総合推進費令和 2 年度アドバイザリーボード会合
2020 年 12 月 17 日　16：00 ～ 18：00　オンライン開催

・令和 2 年度　生体電磁環境研究及び電波の安全性に関する評価技術研究　継続評価会
2021 年 2 月 19 日　15 時 20 分～ 16 時 15 分

・令和 2 年度　第 4 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2021 年 3 月 1 日　14 時 30 分から 16 時 30 分

● 2021（令和 3）年度

・令和 3 年度　第 1 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2021 年 4 月 23 日　13 時 30 分～ 16 時　オンライン開催

・令和 3 年度　第 2 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2021 年 5 月 21 日　10 時～ 12 時　オンライン開催

・令和 3 年度　第 3 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2021 年 11 月 8 日　13 時 30 分～ 16 時

・令和 3 年度　生体電磁環境研究及び電波の安全性に関する評価技術研究　中間評価会
2021 年 11 月 18 日　13 時～ 13 時 45 分

・環境省環境研究総合推進費令和 3 年度アドバイザリーボード会合
2021 年 11 月 30 日　16：00 ～ 18：00　オンライン開催

・令和 3 年度　第 4 回　総務省研究「疫学研究班」と「モニタリング研究班」の研究協力会議
2022 年 1 月 25 日　15 時分～ 17 時

・令和 3 年度　生体電磁環境研究及び電波の安全性に関する評価技術研究　継続評価会
2022 年 2 月 16 日　13：10 ～ 13：50　オンライン開催

②定例会議

●北海道スタディ週例会議

・毎週月曜日　9：30 ～（センターミーティング開催日は 10：00 ～）開催

③ニューズレター発行

2020（令和 2）年度

● 4 月 1 日「ポプラの綿毛 2020 上半期号」

● 10 月 1 日「ポプラの綿毛 2020 下半期号」

2021（令和 3）年度

● 4 月 1 日「ポプラの綿毛 2021 上半期号」

● 10 月 1 日「ポプラの綿毛 2021 下半期号」

（4）室内空気質と健康

1）研究総括

近年、合成化学物質の増加により室内空気質の汚染によるシックハウス症候群やアレルギーへの影響が懸念されています。私たちは2003–2007年度にかけて、厚生労働科学研究「シックハウス症候群ならびに室内空気質と健康問題に関わる全国規模の疫学研究」を実施してきました。この調査研究では、これまで言われてきたシックハウス症候群の原因となるとされる建材などに含まれる合成化学物質のアルデヒド類や揮発性の高い揮発性有機化合物（VOC）に加え、微生物由来VOC類、室内の湿度環境、カビ真菌類、ダニアレルゲン等にも着目しました。これまで報告されてきたアルデヒド類やVOC類のみならず真菌やダンプネス（過度の湿度）もシックハウス症候群のリスクとなることや、成人よりも児童でシックハウス症候群の有訴率が高いことを明らかにしました。2007年度にはこれらの知見をまとめ、保健所や医師等が相談対応時に用いる実用的なマニュアルとして『シックハウス症候に関する相談と対策マニュアル』を作成し、全国の保健所に配布しました。

当初のマニュアル作成から10年が経過し、今日までに多くの知見を得ています。そこで2014年度からは、国内外の情報を体系的に整理し直し、最新の知見を加えた『新シックハウス症候群に関する相談と対策マニュアル（改訂版）』を作成し、厚生労働省のホームページ、生活衛生対策 > シックハウス対策のページに掲載されています。これは、当センターが行った疫学研究の成果に、室内環境に関わる世界の規制や動向、住居者に応じた予防法、室内空気質汚染のリスクコミュニケーション等の新たな項目を加え、専門家のみならず全国の保健所、医療機関、消費生活センター、住宅センター、建築関連団体、関係省庁や地方自治体等、一般住民や職場、学校などから相談を受ける機関の職員が、相談対応をする際に利用するためのマニュアルとして役立てられています。

その他、小児のアレルギー疾患への影響が懸念されているプラスチックの可塑剤や難燃剤として汎用されるフタル酸エステル類やリン酸トリエステル類によるアレルギー症状やシックハウス症候群への影響について明らかにすることを目的として、現在も継続中の研究も含め、これまでに次の4つの研究を実施しました。① 2009–2011年度 厚生労働科学研究「シックハウス症候群の原因解明のための全国規模の疫学研究」。② 2011–2013年度 環境研究総合推進費「可塑剤・難燃剤の曝露評価手法の開発と小児アレルギー・リスク評価への応用」。③ 2017–2019年度 環境研究総合推進費「環境化学物質の複合曝露による喘息・アレルギー、免疫系へ及ぼす影響の解明」。④ 2019–2020年度 厚生労働科学研究「半揮発性有機化合物（SVOC）によるシックハウス症候群への健康影響評価及び工学的対策の検証に関する研究」です。これらの研究から、ハウスダスト中のフタル酸-2-ジエチルヘキシル（DEHP）リン酸トリスブトキシエチル（TBEOP）濃度が諸外国より高く、一部のフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類が喘息やアトピー性皮膚炎のリスク要因になること、フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度から推定したDEHP、フタル酸ジブチル（DBP）の1日摂取量は両親と比較して小学生や幼児で多いこと等を明らかにしました。さらに、ハウスダスト中濃度からも1日摂取量を推定し、それぞれについてアレルギーとの関連を検討した結果、ハウスダスト中濃度から推定したDEHPの1日摂取量が高いと児の鼻結膜炎のリスクを上げること、またDEHPおよびフタル酸ブチルベンジル（BBzP）は床ダストからの曝露の寄与が大きいことが明らかとなりました。また、室内空気中の2-エチル-1-ヘキサノール（2E1H）濃度が高いとシックハウス症候群の粘膜症状およびいずれかの症状（皮膚、粘膜、一般症状のいずれかあり）のリスクを上げることが明らかとなりました。2016年度より健康影響については世界的にも未だ科学的知見が殆どないリン酸トリエステル類の尿中代謝物の測定をベルギーのアントワープ大学Adrian Covaci教授との共同研究を開始し、ダスト中のTDCIPP濃度およびTDCIPP、TBOEP、TCIPPの尿中代謝物濃度が高いと、児のアレルギー症状のリスクが高いことを明らかにしました。さらに2017年度からは、半減期は比較的短いが様々な日用品に汎用される合成化学物質として着目したフ

タル酸エステル類、リン酸トリエステル類、ビスフェノール類について、北海道スタディ７歳児の尿を用いた曝露評価を実施し、複合曝露による児のアレルギーや免疫系への影響について検討しました。その他、化学分析より得たデータから、児の曝露濃度の年次推移をそれぞれの化合物について検討中です。リン酸トリエステル類やビスフェノール類の曝露に関する年次推移は世界的にも殆ど報告されておらず、我々の研究から新しい科学的知見を提供できると期待されています。2003–2019 年度までの調査研究では、これまでに 3 編の著書と 51 編の論文を発表しています。

① 研究成果

ベルギーのアントワープ大学およびドイツ IPA との共同研究で北海道スタディの７歳時より回収した尿を用い、ビスフェノール類やリン酸トリエステル類およびノニルフェノールの尿中代謝物を測定し、また当センターではフタル酸エステル類および非フタル酸系可塑剤の尿中代謝物を測定しました。ビスフェノール類はエポキシ樹脂としてプラスチック製品や食品容器、缶詰、感熱紙に使用され、リン酸トリエステル類は電化製品、建材、内装材、家具などの難燃剤として使用される他、床のワックス剤にも含まれており、いずれも内分泌かく乱作用が懸念されている化学物質です。これらの化学物質の曝露評価を行い、2012-2017 年の観察期間における曝露の年次推移を検討した結果、TCIPP, TDCIPP, DEPHP の代謝物において濃度の上昇が認められ、これらの使用が増えていることが示唆されました。ビスフェノール類は BPA 濃度は減少傾向であるのに対し、BPF と BPS 濃度は上昇傾向が認められ、BPA の規制に伴う代替化合物への移行が進んでいることが示唆されました。一方で、フタル酸エステル類については、同観察期間では児の曝露濃度に有意な年次推移は認められませんでした。ノニルフェノールの１日摂取量は、2012-2017 年の観察期間かけて年平均 4.7％減少していることを示しました。これらの成果は以下の４編の国際学術誌に掲載されています。

Bastiaensen, M.; Ait Bamai, Y.; Araki, A.; Goudarzi, H.; Konno, S.; Ito, S.; Miyashita, C.; Yao, Y.; Kishi, R.; Covaci, A., Temporal trends and determinants of PFR exposure in the Hokkaido Study. Int J Hyg Environ Health 2020, 228, 113523.

Gys, C.; Bastiaensen, M.; Malarvannan, G.; Ait Bamai, Y.; Araki, A.; Covaci, A., Short-term variability of bisphenols in spot, morning void and 24-hour urine samples. Environ Pollut 2021, 268, (Pt A), 115747.

Ketema, R. M.; Ait Bamai, Y.; Ikeda-Araki, A.; Saito, T.; Kishi, R., Secular trends of urinary phthalate metabolites in 7-year old children and association with building characteristics: Hokkaido study on environment and children's health. Int J Hyg Environ Health 2021, 234, 113724.

Ringbeck, B.; Bury, D.; Ikeda-Araki, A.; Ait Bamai, Y.; Ketema, R. M.; Miyashita, C.; Bruning, T.; Kishi, R.; Koch, H. M., Nonylphenol exposure in 7-year-old Japanese children between 2012 and 2017- Estimation of daily intakes based on novel urinary metabolites. Environ Int 2022, 161, 107145.

その他、研究者、実務者、学生などの読者が自らの関心を糸口に室内環境を総合的に捉えることが出来るよう、室内環境を構成する要素やそれらの健康影響、対策技術、研究手法および実践例について「読む事典」形式で解説した『室内環境の事典』として、池田敦子教授が「シックハウス症候群」、アイツバマイゆふ特任講師が「室内環境に起因する内分泌かく乱物質（Endocrine disrupting chemicals from indoor environments）」の章をそれぞれ執筆しました。

② 活動報告

セミナー・講演会等

2020 年 8 月 25 日にタイ、ワライラック大学主催の国際シンポジウム“Environmental, Safety Technology and Health Program”のシンポジウムにて、「Indoor Air Environments and Children's Health」として室内環境と子どもの健康に関するこれまでの知見について発表しました。今シンポジウムは当初 2020 年 3 月にワライラック大学にて開催の予定でしたが、新型コロナウイルス感染症の世界的なパンデミックにより、同年 8 月に Zoom での開催となりましたが、Virtual であっても意見や情報交換が活発に行われ、有意義な場となりました。

2020 年 9 月に ISES Virtual のシンポジウム“Exposure science studies from Asian perspectives -Environmental and study diversities among Asian countries”にて「Phthalates in house dust and their metabolites in children's urine summary of the finding in Japan」としてこれまで行ってきたフタル酸エステル類と健康影響に関する成果発表し、意見や情報交換を行う有意義な場となりました。

2021 年 7 月 29 日にタイ、ワライラック大学公衆衛生大学院の Occupational and Environmental Toxicology,at Occupational Health and Safety の講義にて「Organophosphate flame retardants and plasticizer exposure - Asthma and Allergies -」として、特任講師アイツバマイゆふが講義を行いました。

（5）国際共同研究

1）ベトナム e-waste 健康調査

2021 年より、WHO およびベトナム国立労働・環境衛生研究所（NIOEH）、および保健科学研究院の研究者と連携して、アジア諸国で問題になっている廃電気電子機器（E-waste）汚染について共同研究を実施しています。ベトナムの E-waste 汚染の現状と課題を整理するため E-waste 処理工場の周辺地域の土壌、大気、ダスト中などの環境汚染、食品中の重金属物質濃度、汚染物質の 1 日摂取量の推定、および血液や尿中の重金属や有機残存性汚染物質の測定による曝露状況の評価に関する文献レビューを実施しています。今後の調査として、現地での E-waste 曝露と健康障害に関する調査や周辺地域での健康障害予防のコミュニケーションを計画しており、アジア地域の電子廃棄物汚染などの「環境と健康」に関する調査研究の実施、研究成果の還元による環境衛生水準の向上を目指しています。

2）The Consortium on Thyroid and Pregnancy（CTP）

The Consortium on Thyroid and Pregnancy（CTP）は、すでに発表された妊婦の甲状腺機能に関する論文を発表した出生コホートに声かけを行い、世界中の研究者・臨床専門家の間でデータや知識、解析技術の共有を行いながら共同研究を行うことで、妊娠中の甲状腺機能が子どもの発育・発達に与える影響について精度の高い正確なエビデンスを提供することを目的として結成されました。北海道スタディは 2016 年に CTP からの招待を受けて加入した。2021 年度現在、13 の国と地域から 25 の出生コホートが参加し、約 10 万人の妊婦のデータを統合して解析を実施しています。主な出生コホートは以下の通りです：北海道スタディ（日本）、ABCD Study（オランダ）、ALSPAC（イギリス）、EFSOCH（イギリス）、FASTER（アメリカ）、Generation R（オランダ）、HAPPY（オランダ）、INMA（スペイン）、Ma'anchan Birth Cohort Study（中国）、NFBC（フィンランド）、PIP Study（アメリカ）、Project VIVA（アメリカ）、Rhea（ギリシャ）

2019 年以降は妊婦の甲状腺機能と早産、出生体重の関連について複数の論文を報告しており、2021 年度には北海道スタディのデータを利用した初めての論文「妊婦の甲状腺機能と妊娠高血圧腎症の関連」が受理されました（Toloza et al., 2022, Lancet Diabetes and Endocrinology）。

妊婦の甲状腺機能は妊娠の経過や児の健康に影響を与えることが過去の研究から知られていますが、これまで各研究によって異なる結果を一般化して臨床に生かすことはほとんどされてきませんでした。CTP によるメタアナリシスによって、将来的には甲状腺関連のホルモン・抗体値が世界的に統一されること、標準的な治療法の発展などが期待されます。

3）PACE コンソーシアム

国際的なエピゲノム解析のコーホート連携である「妊娠および小児エピジェネティクス（Pregnancy And Childhood Epigenetics（PACE）コンソーシアムでは、妊婦、新生児、子どもの DNA サンプルを有する 40 以上の出生コーホートが参加して各プロジェクトでメタアナリシスを実施しています。北海道スタディは胎児期の水銀曝露が臍帯血中網羅的 DNA メチル化率に与える影響に関するメタ解析のプロジェクトに参加協力しました。この研究では 7 つのコーホート（北海道スタディ札幌コーホート：日本、ALSPAC：イギリス、INMA：スペイン、Korean exposure study：韓国、MoBa：ノルウェー、RHEA：ギリシャ、VIVA cohorts：USA）それぞれで、胎児期の曝露指標として母体血中の水銀濃度または毛髪中の水銀濃度と臍帯血中 DNA から分析されたエピゲノム網羅的メチル化データ（イルミナ社）の関連を母親の年齢や参加の摂取量で調整した回帰分析を実施しました。次に、7 つのコーホートの結果を合わせ

て合計 1462 名についてメタ解析を実施したところ、胎児期の水銀濃度と脂質代謝に関与する遺伝子領域の臍帯血中 DNA メチル化率に関連が認められました。さらに胎児期の水銀曝露と 7-8 歳児の血中 DNA から分析されたエピゲノム網羅的メチル化データと解析したところ、臍帯血 DNA の分析と同じ遺伝領域のメチル化率の変化と有意な関連が認められました。本研究では、胎児期の水銀曝露による影響は、児の発育や発達に影響する遺伝子領域のメチル化率について、出生直後から変化が認められ、その影響は学童期でも同じ遺伝子領域で認められました。これは水銀の次世代影響のメカニズムにエピゲノム DNA メチル変化が関与し、それが生後の小児においても継続する可能性があることを示唆しています。北海道スタディでは今後も PACE に参加してメタ解析を実施し、環境化学物質による次世代影響の解明を調査します。

4）JSPS-FWO 二国間交流事業

・共同研究先　Toxicological Center, University of Antwerp, Belgium
・期　　間　2021-2022 年度（当初は 2020-2021 年度。コロナによる海外渡航が困難なため期間変更）
・研究テーマ　新しい環境化学物質の複合曝露と子どものアレルギー
（Mixture Exposure of Emerging Chimicals and Asthma/Allergies among Children）

本事業は、個々の研究者交流を発展させ、二国間の研究チーム等の持続的ネットワーク形成を目的として、日本学術振興会（JSPS）により、日本側の優れた研究者（若手研究者を含む）が相手国の研究者と協力して行う国際共同研究に要する経費が支援される事業です。Toxicological Center, University of Antwerp とは、これまで Covaci 教授らと室内環境や北海道スタディ等、プロジェクトとしての共同研究を実施してきました。このような国際共同研究を研究資金を得て実施すべく、2019 年度に JSPS の本事業に応募し、2020 年度から 2 年間の支援が採択されました。両国の研究者並びに大学院生が相手国へ短期間滞在し、共同研究、研究交流が計画されていましたが、新型コロナウイルス感染症の世界的なパンデミックにより海外渡航が困難となり、研究実施期間が 2022 年度末まで延長されました。

両国への渡航は 2020 年度、2021 年度は渡航はできませんでしたが、北海道スタディで収集した字の尿サンプル中の化学分析や論文執筆を進めました。

2022 年 8 月にようやく保健科学研究院の池田敦子教授がアントワープ大学へ渡航することが可能となり、1 週間滞在することができました。滞在中にはセミナーも開催され、池田敦子教授ならびにアントワープ大学へ留学中のアイツバマイゆふ客員研究員により、共同研究にて分析したデータを用いた研究成果について講演しました。2022 年 11 月末には保健科学研究院の Ketema Rahel 特任助教の渡航も計画されています。本国際共同研究では数多くの化学物質の分析が行われました。これらの分析データとこれまで北海道スタディで収集した健康アウトカムやバイオマーカー等のデータとの関連について多くの論文化が計画されています。

集合写真

池田敦子教授のセミナー

5）ドイツ IPA

・共同研究先　Institute for Prevention and Occupational Medicine of the German Social Accident Insurance, Institute of the Ruhr-University Bochum (IPA), Germany

・期　　間　2020 – 2022 年

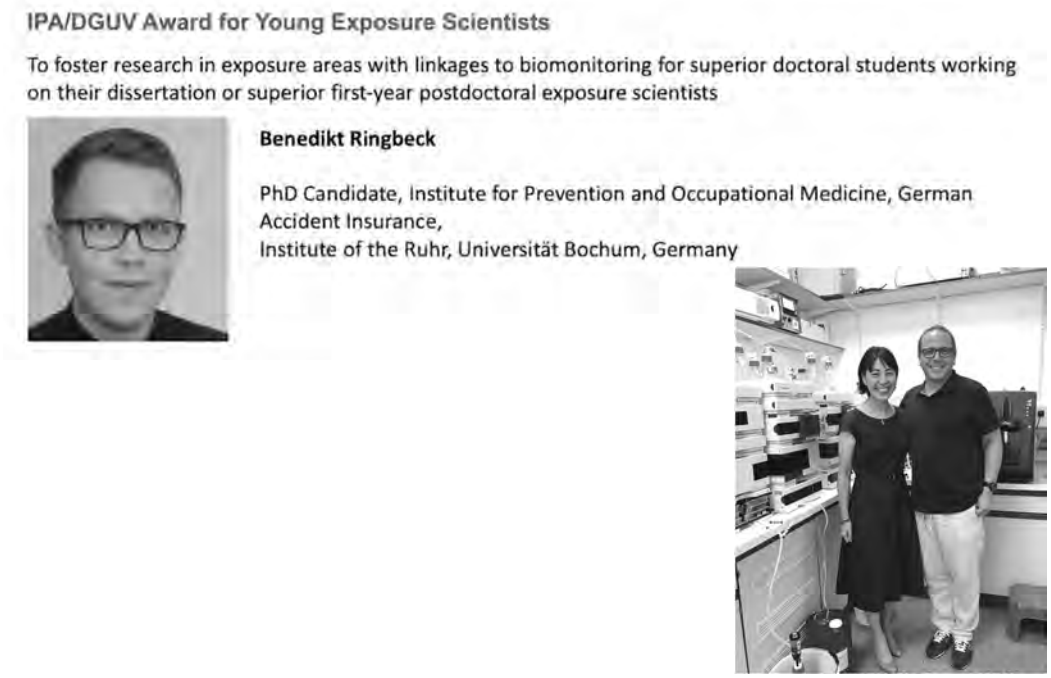
・内　　容　非フタル酸系可塑剤およびノニルフェノールの尿中代謝物の分析

本国際共同研究は、ドイツのドイツ社会傷害保険予防医学研究所（IPA）の Dr.Holger M. Koch らとの環境化学物質のヒトバイオモニタリングを目的とした国際共同研究として 2020 年に開始しました。IPA の Dr.Holger M. Koch らは、フタル酸エステル、可塑剤代替物、ビスフェノール類、紫外線フィルター、ノニルフェノール（NP）、パラベン、ネオニコチノイド、グリホサートなどの内分泌かく乱作用が懸念される化学物質に対する新しいバイオマーカーやバイオモニタリング方法の開発のフタル酸エステル類および非フタル酸系可塑剤のバイオモニタリングの第一人者として世界的に知られている研究グループです。

北海道スタディの 7 歳児より収集した尿試料 180 サンプルを用い、尿中の非フタル酸系可塑剤および NP 代謝物の分析が IPA で実施されました。NP は内分泌撹乱物質として着目され、親化合物である NP そのものの分析が広く用いられていました。しかし環境中にも存在するためバックグラウンド濃度が高く、これをコントロールすることが技術的に非常に困難であり、また分析データの信頼性も低いことが懸念されていました。そこで Dr.Koch らは、これらの課題を改善すべく、NP の尿中代謝物の分析法を開発し、共同研究として北海道スタディの 7 歳児の尿中 NP 代謝物測定を行いました。

NP 代謝物として OH-NP と oxo-NP が測定され、其々 100％と 66％のサンプルから検出されました。NP 1 日摂取量（DI）はデンマーク環境保護庁による暫定的な耐容 1 日摂取量である 5 μ g/（kg bw*d）に近いものの、下回っていること、また、2012 年から 2017 年の間に年平均 4.7％減少の減少が認められたことを報告しました。本研究は、日本人の小児における NP 曝露を調査した最初の研究であるとともに定量的なヒトの NP 曝露モニタリングとリスク評価の長年の課題を改善した世界初のステップとして Environment International 161（2022）107145 に掲載されています。なお、本論文の筆頭著者である Dr.Benedikt Ringbeck（当時は大学院生）が 2022 年 ISES Annual Award for Young Exposure Scientist を獲得しました。

今後も IPA と共同で測定した分析データと健康影響との関連などの更なる論文化を計画しています。



2019 年 9 月　IPA に Koch 先生を訪問（左は池田特任准教授（センター所属当時））

6）フィンランド　オウル大学

・共同研究先　Center for Environmental and Respiratory Health Research (CERH), University of Oulu, Finland

・期　　間　2022 年 1 月～　現在

・内　　容　妊娠中の低外気温と早産および低出生体重との関連に関する北国（フィンランド－北海道）の比較研究

大気汚染は喘息やアレルギー、心筋梗塞等の他、早産や低出生体重などの出生アウトカムへも悪影響があることが明らかになっています。また、妊娠中の極度の高外気温が出生アウトカムに悪影響がある可能性も近年の疫学研究により示唆されつつあります。しかし、低外気温について検討した疫学研究はごく僅かで結果も一致していません。

本国際共同研究では、フィンランドのオウル大学 Center for Environmental and Respiratory Health Research（CERH）の Jouni Jaakkola 教授ら率いる Espo コホートと北海道スタディにおいて、妊娠中の低外気温と出生アウトカムとの関連についての比較研究を実施しています。フィンランドも北海道もともに冬が長く、気温も低い北国であるため曝露要因として設定した気象環境が類似していることから比較研究を実施することとしました。

コロナ禍にスタートした共同研究のため、毎月 1 回の Web 会議で研究デザインやデータの収集方法などを相談し、進捗状況や今後の進め方などを確認し研究を進めています。2022 年 8 月 29 日には、当センターの田村菜穂美特任助教、アイツバマイゆふ客員研究員、保健科学研究院の池田敦子教授がオウル大学の Jaakkola 教授の研究室を訪問しました。Jaakkola 教授より研究室の紹介、Anio 研究員より Espo cohort から妊娠中の低外気温および大気汚染と低出生体重の研究成果の紹介、Bezhad 研究員より妊娠中の高外気温および高低気温と出生アウトカムに関するレビュー結果の紹介がなされました。センターからは、池田敦子教授により北海道大学および環境化学研究教育センターの紹介、田村菜穂美特任助教により北海道スタディの紹介と社会経済要因と低出生児体重および早産との関連の研究成果の紹介、アイツバマイゆふ

客員研究員より室内環境とアレルギーとの関連の研究成果の紹介がなされました。これまで Web 会議にて顔を合わせてはいましたが、face-to-face での会議によって、細かい点の確認や相談、今後の共同研究や教育に関する相談をすることができました。更には、研究者間の懇親を深めることもできたのはやはり実際に対面で会えたことに他ならず、短期間ではありましたが大変有意義なオウル大学訪問となりました。

（6）BiCCA（Birth Cohort Consortium of Asia）

1）アジア出生コーホートコンソーシアムの概要

アジアでの先駆的な3つの出生コーホート研究である台湾のTaiwan Birth Panel Study（TBPS）の研究代表者（Principle Investigator: PI）であるPau-Chung Chen教授、韓国のThe Mothers and Children's Environmental Health Study（MOCEH）のPIであるEun Hee Ha教授、そして当センターが推進するThe Hokkaido Study on Environment and Children's Health（北海道スタディ）のPIである岸玲子によって、2011年にアジアの出生コーホート研究コンソーシアム（Birth Cohort Consortium in Asia: BiCCA）が設立されました。現在17か国34コーホートが参画し、コーホートと研究者間の知識交換と協力の促進、そして、子どもの環境と健康に関する研究に今後必要とされる課題を明らかにしていくことを目的に活動しています。

岸代表を含む、5名のExective Committeeメンバー（Pau-Chung Chen教授（台湾）、Eun Hee Ha教授（韓国）、Jun Jim Zhang教授（中国）、Yap Seng Chong教授（シンガポール））が中心となり、BiCCAにおける重要事項の決定や運営をしています。BiCCAの代表は、2017-2018年は北海道スタディの当センター岸玲子特別招へい教授が、2019-2020年は中国のThe ShangHai Birth CohortのJun Jim Zhang教授が、2021-2022年はシンガポールのGrowing up in Towards Health OutcomesのYap Seng Chong教授が務め、ミーティングの企画・開催、新規コーホートのBiCCAへの受け入れ手続きなどを行いました。一方、Scientific Committeeは、台湾のMei-Huei Chen博士がリーダーとなって活動をしています。Scientific Committeeでは、BiCCAに参加するコーホート間の共同研究の募集や調整機能を担っています。

2）2020-2021年の活動

① シンポジウム、セミナー、PIミーティング

No.	開催地	日時・活動内容	北海道スタディからの参加者
1	ISEE2022シンポジウム7として、オンライン開催	2020年8月24日 座　長：Prof. Jun Jim Zhang（The ShangHai Birth Cohort、中国）および岸玲子（北海道スタディ、日本） 「最新の進展および今後の連携について」	荒木敦子 “PFAS and BPA exposures in utero and their alteration of DNA methylation at birth” のタイトルで発表

3）参加コーホート

BiCCAには、日本（5）、韓国（5）、台湾（3）、中国（5）、フィリピン（1）、シンガポール（1）、マレーシア（1）、ベトナム（3）、モンゴル（2）、ネパール（1）、スリランカ（1）、バングラデシュ（1）、イラン（1）、アラブ首長国連邦（1）、オーストラリア（1）、タイ（3）の17か国34コーホート（2022年4月現在）が参加しています。参加コーホート数は増加しており、今後もさらに多くのアジアでの出生コーホートの参加が見込まれます。各コーホートの参加母児ペアを合計すると9万組以上になりますが、その中でも北海道スタディ北海道コーホートの母児ペア約2万組は最大規模です。

4）今後の展望

今後は、BiCCAに参加するコーホートがさらに増える中で、アジアにおける既存の研究成果やデータを活用し、共同研究や研究交流を推進していくことが欠かせません。2020-2021年は新型コロナウイルスの感染拡大予防のため、対面での研究交流を行うことはかなわず、活動はオンラインで開催された国際環境疫学会（ISEE2020）会期中に主催したシンポジウムとなりました。このシンポジウムはライブで行われ、中国、日本（北海道スタディ）、台湾からの5名のシンポジストが、最新の研究成果について発表致しました。2022年以降は再び渡航も可能になり、2019年以降にBiCCAに参画したコーホートの研究者や若手との交流、そして新たなBiCCA内の共同研究が期待されます。

（7）競争的資金獲得状況

1）2020（令和 2）年度

（単位：千円）

財源	代表又は分担	研究課題名	直接経費	間接経費
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（A）	岸　　玲子	胎児期環境の神経発達障害と脳の性分化および肥満への影響解明：出生コーホート研究	5,200	840
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（B）	荒木　敦子	有機フッ素化合物の第二次性徴への影響解明 - 出生コホートと細胞アッセイ系による研究	2,450	368
日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）	三浦　りゅう	有機フッ素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 -	500	75
日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）	伊藤　佐智子	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	600	90
日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）	西原　進吉	農薬曝露による子どもの神経発達リスクの解明－遺伝子多型（SNPs）解析を用いて－	1,700	255
日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）	宮下　ちひろ	小児肥満と喘息に共通して関与するアディポサイトカイン等の検討：出生コホート研究	1,000	150
日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）	小林　澄貴	妊娠中受動喫煙曝露が発育遅延を介して生後発育に及ぼす影響：遺伝環境相互作用の解明	1,300	195
日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究	アイツバマイ ゆふ	思春期前のリン系難燃剤・フタル酸エステルの複合曝露による第二次性徴発来への影響	800	120
日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究	田村　菜穂美	子どもの就学前から就学後の精神神経発達の軌跡と発達支援の実態の解明	1,355	203
日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究	岸　　玲子	環境･遺伝･エピゲノム交互作用のコホート縦断的解明：学童期肥満の早期予防へ	2,300	345
日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究	分担：宮下ちひろ	胎児期化学物質曝露による真のエピゲノム影響の評価	200	30
日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究	湊屋　街子	胎児期および生後のフタル酸エステル類曝露による子どもの肥満への影響解明	900	0
厚生労働科学研究費補助金 健康安全・危機管理対策総合研究事業	分担：荒木・アイツバマイ	半揮発性有機化合物（SVOC）によるシックハウス症候群への影響評価及び工学的対策の検証に関する研究	2,200	330
厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	分担：荒木敦子	健康増進に向けた住宅環境整備のための研究	500	0
厚生労働科学研究費補助金 健康安全・危機管理対策総合研究事業	分担：岸　玲子	公衆衛生分野等の社会医学分野に従事する医師の育成・確保に向けた研究	0	0
独立行政法人 環境再生保全機構 環境研究総合推進費	荒木　敦子	5-2002　環境化学物質の複合曝露による思春期の健康影響評価と曝露源の検討	14,374	2,156
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED) 成育疾病等克服総合研究事業	分担：岸　玲子	出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究	2,440	366
	計		37,819	5,523

研究事業等名	代表又は分担	研究課題名	直接経費	間接経費
総務省 受託研究 生体電磁環境研究及び電波の安全性に関する評価技術研究	岸　　玲子	新しい無線通信等による小児への影響に関する疫学研究	99,998 （一般管理費を含む）	0

研究事業等名	代表又は分担	研究課題名	直接経費	間接経費
環境省 受託研究 エコチル調査	岸　　玲子	子どもの健康と環境に関する全国調査	188,056 （一般管理費を含む）	0

2）2021（令和 3）年度

（単位：千円）

財源	代表者又は分担者	研究課題名	直接経費	間接経費
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（A）	岸　　玲子	胎児期環境の神経発達障害と脳の性分化および肥満への影響解明：出生コーホート研究	5,600	840
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（A）	分担：アイツバマイ　ゆふ	環境科学物質曝露による有害作用：ヒト疫学研究と当物実験による機序解明	900	135
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（A）	分担：増田秀幸	環境科学物質曝露による有害作用：ヒト疫学研究と当物実験による機序解明	80	12
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（B）	分担：シャロン　ハンリー	子宮頸がん検診受診率向上のための看護職によるスメアテイカー制度の確立	600	90
日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（B）	分担：シャロン　ハンリー	MDG5 達成に向けたアジアのマタニティ政策の検証 - 脱医療化とポジティブな出産経験	350	53
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 基盤研究（C）	宮下　ちひろ	小児肥満と喘息に共通して関与するアディポサイトカイン等の検討：出生コホート研究	1,000	150
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 基盤研究（C）	伊藤　佐智子	胎児期 POPs 曝露による神経炎症が児の ADHS 症状へ与える影響の解明	1,500	225
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 基盤研究（C）	西原　進吉	農薬曝露による子どもの神経発達リスクの解明－遺伝子多型（SNPs）解析を用いて－	500	75
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 基盤研究（C）	小林　澄貴	妊娠中受動喫煙曝露が発育遅延を介して生後発育に及ぼす影響：遺伝環境相互作用の解明	800	120
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 基盤研究（C）	山崎　圭子	学童期の有機リン・ネオニコチノイド系農薬曝露と子どもの注意および抑制機能との関連	500	75
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 若手研究	アイツバマイ　ゆふ	思春期前のリン系難燃剤・フタル酸エステルの複合曝露による第二次性徴発来への影響	600	90
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 若手研究	田村　菜穂美	子どもの就学前から就学後の精神神経発達の軌跡と発達支援の実態の解明	1,200	180
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 若手研究	増田　秀幸	水に潜む免疫系へのリスク - 有機フッ素化合物曝露によるＴ細胞エピゲノムへの影響 -	1,200	180

日本学術振興会 科学研究費基金助成金 挑戦的萌芽研究	岸　　玲子	網羅的エピゲノム解析による自閉スペクトラム症の分子機構の解明とバイオマーカー探索	2,500	375
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 挑戦的萌芽研究	分担：宮下ちひろ	胎児期化学物質曝露による真のエピゲノム影響の評価	300	15
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 若手研究	湊屋　街子	胎児期および生後のフタル酸エステル類曝露による子どもの肥満への影響解明	900	135
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 若手研究	福永　久典	環境化学物質の曝露による母体血ミトコンドリア DNA 量の変化と次世代への影響	2,800	420
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 基盤研究（C）	石原　　暢	運動による子どもの認知機能向上は学習成果に影響を与えるのか	143	21
日本学術振興会 科学研究費基金助成金 若手研究	石原　　暢	身体活動が認知機能を改善・発達させる神経ネットワークの同定	1,906	195
厚生労働科学研究費 健やか次世代育成 総合研究事業	分担：山口健史	低出生体重児の成長・発達評価手法の確立のための研究　①低出生体重児の乳幼児期の発育調査	100	0
独立行政法人 環境再生保全機構 環境研究総合推進費	池田　敦子 （保健科学研究院）	5-2002　環境化学物質の複合曝露による思春期の健康影響評価と曝露源の検討	22,915	3,437
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED) 成育疾病等克服総合研究事業	分担：岸　玲子	出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究	2,390	359
受託研究 国立がんセンター	分担：シャロン ハンリー	シュミレーションモデルに基づく個別化がん予防アプローチの効果検証研究	500	0
	合　計		23,479	3,386

研究事業等名	代表又は分担	研究課題名	直接経費	間接経費
総務省 受託研究 生体電磁環境研究及び電波の安全性に関する評価技術研究	岸　　玲子	新しい無線通信等による小児への影響に関する疫学研究	72,072 （一般管理費を含む）	0

研究事業等名	代表又は分担	研究課題名	直接経費	間接経費
環境省 受託研究 エコチル調査	岸　　玲子	子どもの健康と環境に関する全国調査	150,567 （一般管理費を含む）	0