



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY



京都大学
KYOTO UNIVERSITY

最終成果報告会

課題番号:5-2002

体系的番号:JPMEERF20205002

研究期間:令和2年度～令和4年度

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

Exposure Sources of Environmental Chemicals and
their Effect on Adolescent Health

研究代表機関	国立大学法人北海道大学
研究代表者	池田 敦子
重点課題	化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究
行政ニーズ	子どもの化学物質ばく露低減策に活用可能なばく露シナリオの解明
研究体制	(サブテーマ1) 胎児期・学童期の化学物質曝露と思春期の健康影響評価 (北海道大学) (サブテーマ2) 曝露源の調査および曝露実態の包括的検討 (京都大学)

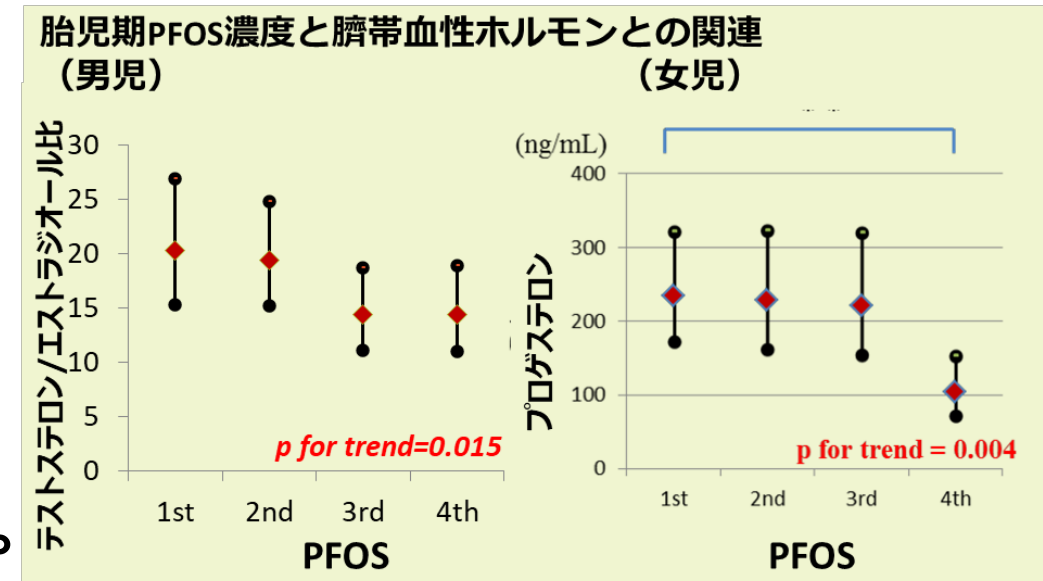
項目

1. はじめに（研究背景等）
2. 研究開発の目的
3. 研究目標
4. 研究開発内容
5. 研究成果
 - 5-1. 成果の概要
 - 5-2. 環境政策等への貢献
 - 5-3. 研究目標の達成状況
6. 研究成果の発表状況

研究開発背景

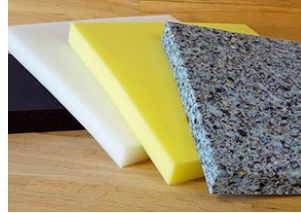
環境化学物質と二次性徴への影響

- 近年、**思春期発来の早期化傾向**が日本を含めて世界中でみられている。
- **思春期の早期化**による女性の乳がんや卵巣がん、男性の前立腺がん、心血管疾患や2型糖尿病などのリスク増加、**思春期の遅発化**による冠動脈疾患や骨粗鬆症、うつ病などのリスクの増加が報告され、思春期発来の早期化・遅発化は、将来的なNon-communicable diseaseリスクとして社会問題である。(Circulation 2015, J Clin Endocrinol Metab. 2019)
- 一方、**環境化学物質の内分泌攪乱作用**による健康影響が懸念されている (WHO2012)
- 我々は**有機フッ素化合物やフタル酸エステル類の胎児期曝露**が、**出生時点の性ホルモンを上げる、または下げる攪乱作用**が認められたことを報告した。(PlosOne 2014, Environ Int 2016, STOTEN 2016, EHP 2018)
- しかし児を二次性徴まで追跡した研究は限られている。(Environ Int 2011, Hum Reprod 2013, Env Res 2015, Env Health 2017)



Environ Int., 2016

日用品と化学物質

有機フッ素化合物 (PFAS)	フタル酸エステル類 (PE)	リン系難燃剤 (PFR)	ビスフェノール類 (BP)
撥水・発油剤、コーティング剤	PVC・プラスチックの可塑剤	可塑性難燃剤・ポリウレタンフォーム	樹脂硬化剤、コーティング剤
 食事  飲料水  テフロン製品  撥水製品	 シャンプー、化粧品 ボディケア製品  プラスチック製容器  PVC 製品	 難燃性製品  ポリウレタンフォーム  床材・ワックス  電化製品	 缶食品  ポリカーボネート製品

- 我々は様々な化学物質に複合的な曝露を受けながら生活している
- 曝露源を明らかにすること、曝露レベルを下げる生活様式を明らかにすることは、曝露による健康影響を予防するうえで重要である

項目

1. はじめに（研究背景等）
2. 研究開発の目的
3. 研究目標
4. 研究開発内容
5. 研究成果
 - 5-1. 成果の概要
 - 5-2. 環境政策等への貢献
 - 5-3. 研究目標の達成状況
6. 研究成果の発表状況

本研究では、日用品に使用されるPFAS、フタル酸エステル類、PFR、ビスフェノール類 に着目し、これらの胎児期および学童期の複合曝露による児の第二次性徴発来、性ホルモン、脂質マーカ―等の思春期の健康影響を評価する。さらに、曝露源と考えられる飲用水、食品容器やパーソナルケア製品等に含有される濃度を測定し、曝露量低減策にむけた科学的知見の提供を目的とする。

項目

1. はじめに（研究背景等）
2. 研究開発の目的
- 3. 研究目標**
4. 研究開発内容
5. 研究成果
 - 5-1. 成果の概要
 - 5-2. 環境政策等への貢献
 - 5-3. 研究目標の達成状況
6. 研究成果の発表状況

全体目標

1. 胎児期および学童期における、児の日用品からの環境化学物質の複合曝露と二次性徴等の健康影響を明らかにする。
2. 児のこれら環境化学物質への曝露実態と、関係する製品や生活要因を明らかにし、曝露量低減にむけた科学的知見を提供する。

サブテーマ1

1. 前思春期(9-11歳)の児、約430検体の血液・尿を用いてフタル酸エステル類、有機リン系難燃剤(PFR)、ビスフェノール類の曝露実態を明らかにする。胎児期および前思春期の複合的な曝露による思春期健康リスク評価を行う。
2. 12歳児から、回収目標合計調査票1500名、尿450名、水道水300検体を収集する。
3. 札幌近郊に住む14-16歳になる児に対面調査を実施する。参加見込みは370名。収集した血液や尿を用い、性ステロイドホルモンや脂質関連等のバイオマーカーを測定する。児の曝露源となり得る製品や生活習慣要因を明らかにし、曝露低減に有効な行動などの情報を提供する。

サブテーマ2

1. 本研究で対象とした日常的に接触しうる環境化学物質(5クラス)の飲用水や市場流通する日用品中(最低6分類60種)の濃度を評価する。得られた各種媒体中濃度より児の曝露量を推定する。
2. 曝露源となり得る製品や生活習慣要因の寄与を評価する。
3. 曝露量全体を示す代謝物濃度を評価する一斉分析法(最低3クラス24化合物同時)を開発する。

研究体制・組織と役割

サブテーマ1：胎児期・学童期曝露と思春期の健康影響評価 北海道大学（池田敦子 研究代表者・サブテーマリーダー）

環境健康科学研究教育センター

池田敦子、山口健史、アイツバマイゆふ、Rahel Mesfin Ketema、増田秀幸、宮下ちひろ、岸玲子

- ・疫学研究の推進
- ・環境化学物質の測定
- ・化学物質複合曝露による健康影響リスク評価

大学院医学研究院

小児科学教室 中村明枝、山口健史、真部淳
腎泌尿器外科学教室 今雅史、橋田岳也、篠原信雄

- ・対面医学的調査の推進
- ・発育、第二性徴および内分泌系など健康評価

サブテーマ2：曝露源の調査および曝露実態の包括的検討 京都大学（原田浩二 サブテーマリーダー）

大学院医学研究科

原田浩二、藤谷倫子、原田真理子

- ・生体試料を対象とした一斉分析法開発
- ・パーソナルケア用品や食品容器等の日用品の含有成分調査
- ・曝露評価とその要因の解明

研究協力者：

曾怡（北海道大学大学院保健科学院 博士課程）

呂兆卿（京都大学大学院医学研究科 博士課程）

池中良徳（北海道大学）：血液中ステロイドホルモンの分析

Adrian Covaci（ベルギーアントワープ大学）：尿中リン酸トリエステル類・ビスフェノール類の分析

項目

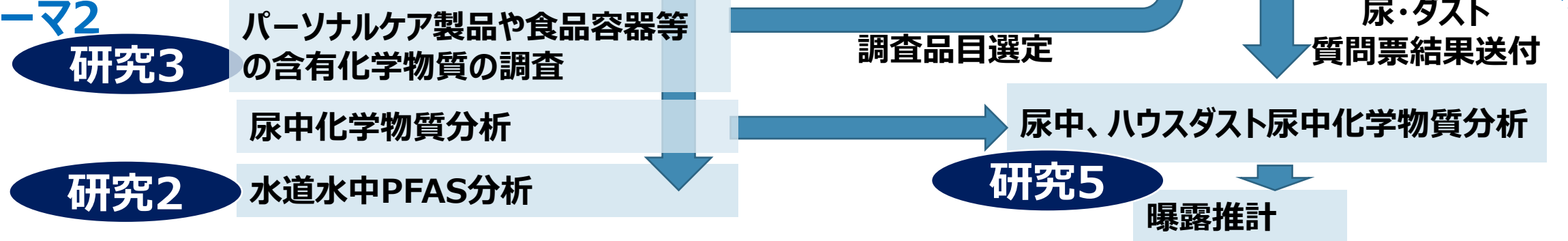
1. はじめに（研究背景等）
2. 研究開発の目的
3. 研究目標
- 4. 研究開発内容**
5. 研究成果
 - 5-1. 成果の概要
 - 5-2. 環境政策等への貢献
 - 5-3. 研究目標の達成状況
6. 研究成果の発表状況

サブテーマ1

大規模出生コホート 環境と子どもの健康に関する研究『北海道スタディ』



サブテーマ2



項目

1. はじめに（研究背景等）

2. 研究開発の目的

3. 研究目標

4. 研究開発内容

5. 研究成果

5-1. 成果の概要

5-2. 環境政策等への貢献

5-3. 研究目標の達成状況

6. 研究成果の発表状況

5-1. 成果の概要

① 前思春期（9-11歳）

② 思春期前期（12歳）

③ 日用品の化学物質分析

④ 思春期中期（14-17歳）

⑤ 尿・ハウスダスト分析・曝露推計

研究① 9-11歳児の曝露実態と健康評価

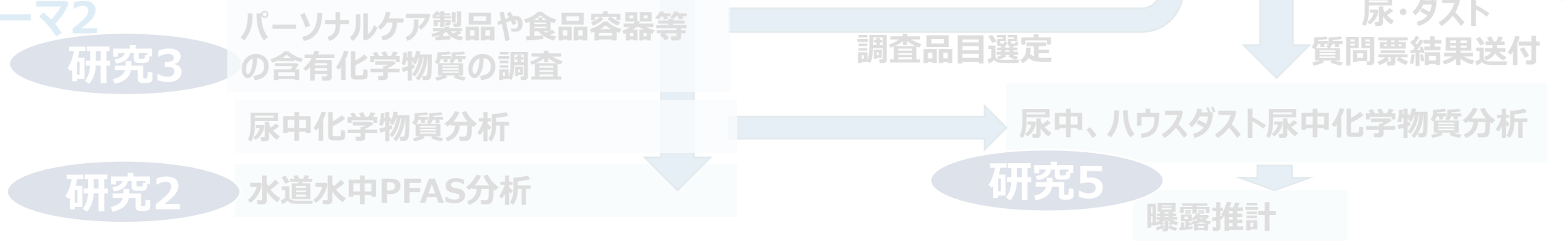
13

サブテーマ1

大規模出生コホート 環境と子どもの健康に関する研究『北海道スタディ』



サブテーマ2



研究① 9-11歳児の調査対象児の特徴

		男児 (N=223)		女児 (N=193)	
		N	%	N	%
年齢 (歳)	mean ± SD	10.5 ± 1.0		10.6 ± 0.9	
年齢分布	9歳	78	(35.0)	54	(28.0)
	10歳	82	(36.8)	88	(45.6)
	11歳	26	(11.7)	17	(8.8)
	12歳	37	(16.6)	34	(17.6)
身長(cm)	mean ± SD	141 ± 8.6		142 ± 8.4	
体重 (kg)	mean ± SD	36.1 ± 8.9		35.4 ± 8.5	
BMI	mean ± SD	18.0 ± 3.1		17.3 ± 2.7	
二次性徴発来	あり	159	(71.3)	128	(66.3)
	なし	64	(28.7)	65	(33.7)
初潮発来	あり			38	(20.0)
	なし			152	(80.0)
初潮 (歳)	mean ± SD			10.9 ± 1.1	
初潮年齢分布	8歳			3	(8.1)
	9歳			5	(13.5)
	10歳			9	(24.3)
	11歳			14	(37.8)
	12歳			6	(16.2)

本研究の二次性徴発来の定義：

●男児：

LH>0.15 mIU/mL (10歳以上)、
LH>0.25 mIU/mL (10歳未満)、
またはTestosterone>0.026 ng/mL

●女児：

LH>0.1 mIU/mL
またはEstradiol>0.25 pg/mL、
または初潮発来あり

本研究で定義した二次性徴発来がある児

男児 71.3% (159/223名)

女児 66.3% (128/193名)

初潮がある児

19.2% (37/193名)

研究① 9-11歳児の化学物質への曝露実態

	N	LOD	> LOD (%)	min	25th	50th	75th	95th	max
フタル酸エステル類 (ng/mL)									
MiBP	421	0.95	94.3	<LOD	3.33	7.19	16.75	96.20	17138
MnBP	421	0.78	100	1.62	9.70	19.30	34.70	85.69	1244
MBzP	421	0.1	90.3	<LOD	0.43	0.95	2.37	11.51	162.6
MEHP	421	0.15	99.5	<LOD	1.76	2.89	4.79	9.69	43.5
MEOHP	421	0.05	99.7	<LOD	4.61	7.42	13.33	28.86	234.8
MEHHP	421	0.15	100	0.47	6.27	10.52	17.91	39.27	462.5
MECPP	394	0.12	100	0.81	8.34	13.49	24.42	54.37	339.6
MiNP	421	0.09	91.4	<LOD	0.43	0.70	1.04	1.64	11.1
OH-MiNP	421	0.05	87.2	<LOD	0.27	0.80	1.63	5.09	74.4
cx-MiNP	394	0.11	98.5	<LOD	0.84	1.44	2.55	7.42	219.0
リン系難燃剤 (ng/mL)									
DNBP	427	0.20	6.8		<LOD	0.11	<LOD	0.25	1.01
BDCIPP	427	0.05	63.9		<LOD	0.11	0.29	2.61	42.9
TCEP	427	0.10	0.5					<LOD	0.31
BCIPP	427	0.40	22.5				<LOD	1.96	39.9
BCIPHIPP	427	0.05	78.0	<LOD	0.06	0.20	0.64	2.87	83.5
DPHP	427	0.10	84.5	<LOD	0.14	0.27	0.54	1.73	40.7
OH-TPHP	427	0.05	0.9					<LOD	0.20
4OH-DPHP	427	0.20	0.0						<LOD
BBOEP	427	0.05	58.1		<LOD	0.07	0.19	0.70	4.19
BBOEHP	427	0.05	53.6		<LOD	0.06	0.23	1.31	8.32
TBOEP-OH	427	0.10	20.6				<LOD	0.19	1.75
EHPHP	427	0.20	59.7		<LOD	0.24	0.48	1.12	6.01
5-OH-EHDPHP	427	0.05	17.8				<LOD	0.13	0.45
ビスフェノール類 (pg/mL)									
BPAF	427	20	18.7				<LOD	59.36	177.3
BPF	427	20	77.8	<LOD	22.34	45.20	100.6	1046	26458
BPA	427	300	69.6		<LOD	537.4	934.0	2393	50261
BPB	427	20	31.4			<LOD	25.21	86.38	611.9
BPZ	427	40	5.6				<LOD	47.07	193.8
BPS	427	40	65.1		<LOD	76.29	232.6	886.5	21821
BPAP	427	40	9.6				<LOD	56.78	196.9

環境化学物質（フタル酸エステル類、リン系難燃剤、ビスフェノール類の曝露実態を明らかにすることができた。

検出率

フタル酸エステル類（すべて） > 87.2%

リン系難燃剤（BDCIPP、BCIPHIPP、DPHP） > 63.9%

ビスフェノール類（BPA、BPF、BPS） > 65.1%

最も高い中央値

フタル酸エステル類

MnBP（19.3 ng/mL）DEHP（10.52 ng/mL）

リン系難燃剤

DPHP（0.27 ng/mL）BCIPHIPP（0.20 ng/mL）

ビスフェノール類

BPA（537 pg/mL）BPS（76.3 pg/mL）

諸外国との比較

フタル酸エステル類 本研究 < 諸外国

リン系難燃剤 本研究 ≈ 諸外国

ビスフェノール類 本研究 < 諸外国

研究① 9-11歳児の環境化学物質曝露と関係する製品や生活習慣¹⁶

製品や生活習慣と尿中化学物質濃度との関連

		ΣDEHP			
		β (95%CI)			p
レンジでプラスチックを加熱					
食器_加熱	0.017	(	-0.015 , 0.050	)	0.294
タッパー_加熱	0.027	(	0.000 , 0.054	)	0.050
弁当箱_加熱	0.070	(	0.021 , 0.120	)	0.006
プラスチック容器_加熱	0.052	(	0.003 , 0.102	)	0.039

化学物質混合曝露と製品や生活習慣との関連性

Weighted Quantile Sum	β (95% CI)	p
レンジでプラスチックを加熱		
食器_加熱	0.21 (-0.08 , 0.49)	0.150
タッパー_加熱	0.25 (-0.11 , 0.60)	0.172
弁当箱_加熱	0.29 (0.12 , 0.46)	0.001
プラスチック容器_加熱	0.26 (0.07 , 0.45)	0.008

シリコン製品、プラスチック製品、日用品、香料が含まれる日用品と環境化学物質の間に有意な関連は見つからなかった。

環境化学物質への曝露を増加させる製品や生活習慣を明らかにすることができた。

重回帰分析

弁当箱の加熱頻度 ↑ ΣDEHP ↑

プラスチック容器の加熱頻度 ↑ ΣDEHP ↑

Weighted Quantile Sum (WQS) モデル

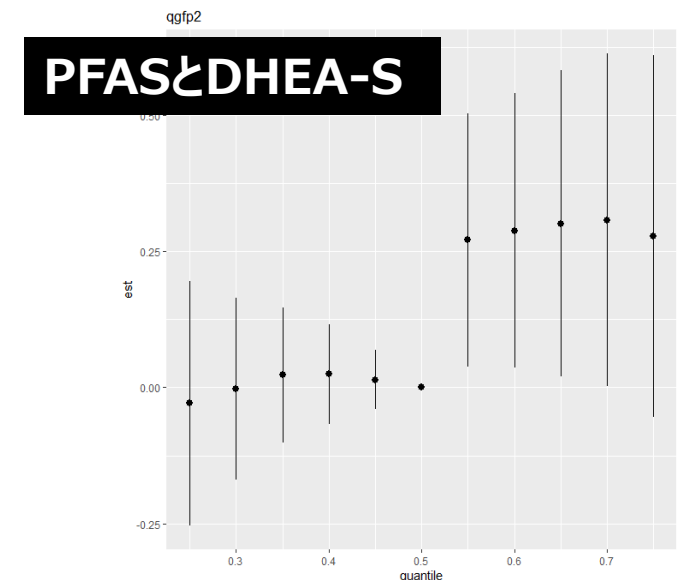
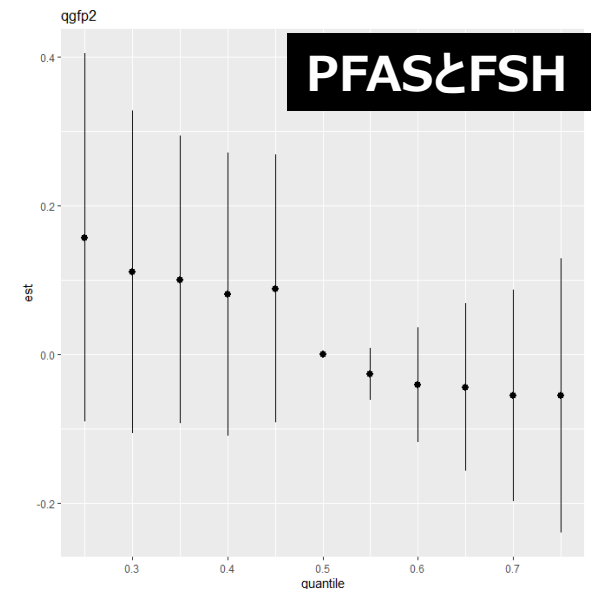
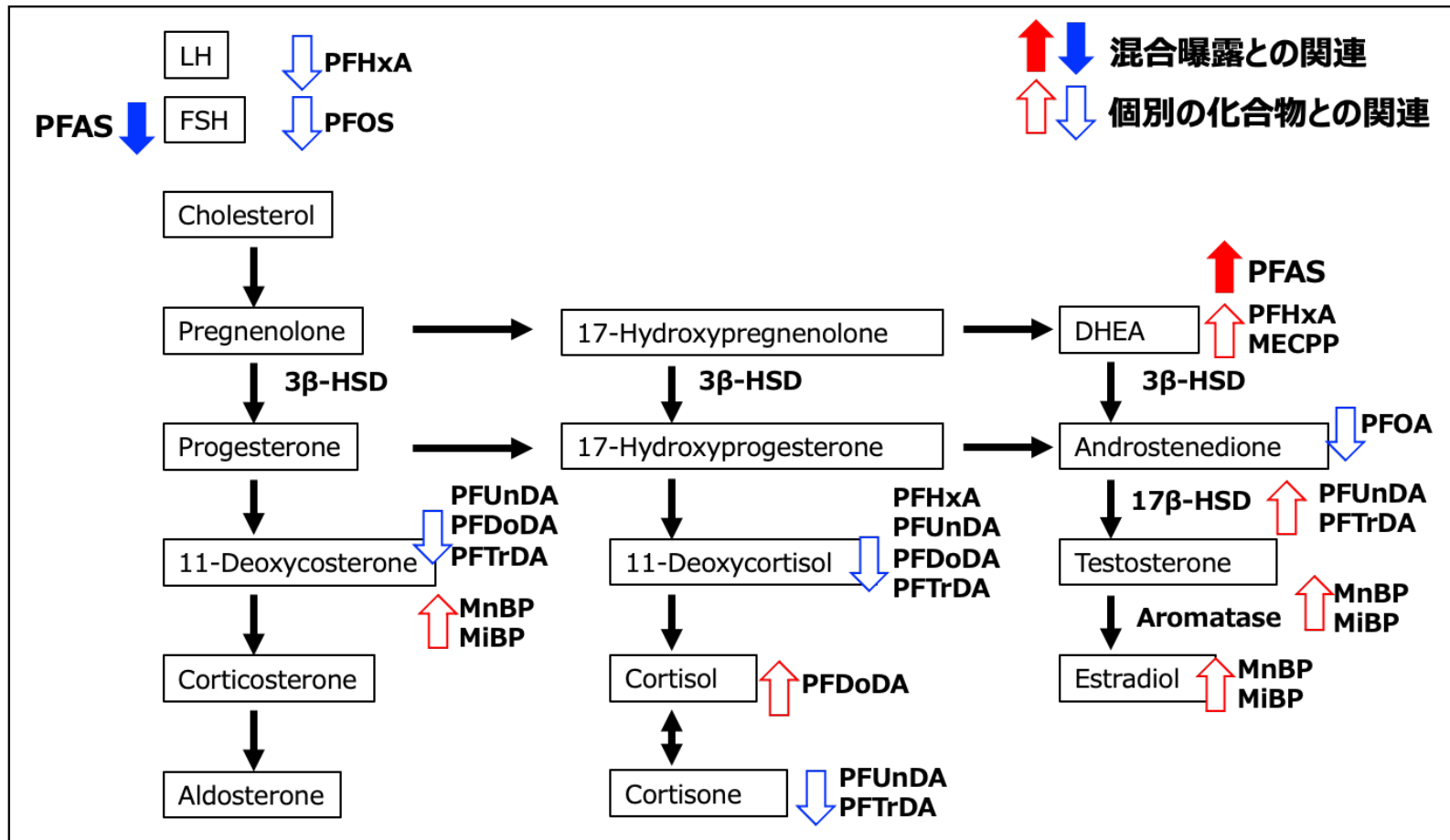
混合曝露：フタル酸エステル類、ビスフェノール類、有機リン系難燃剤を含む

弁当箱の加熱頻度 ↑ 混合曝露 ↑

プラスチック容器の加熱頻 ↑ 混合曝露 ↑

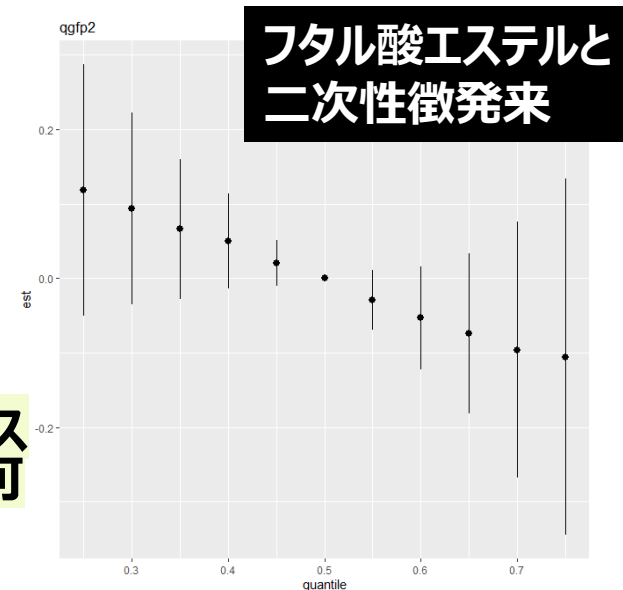
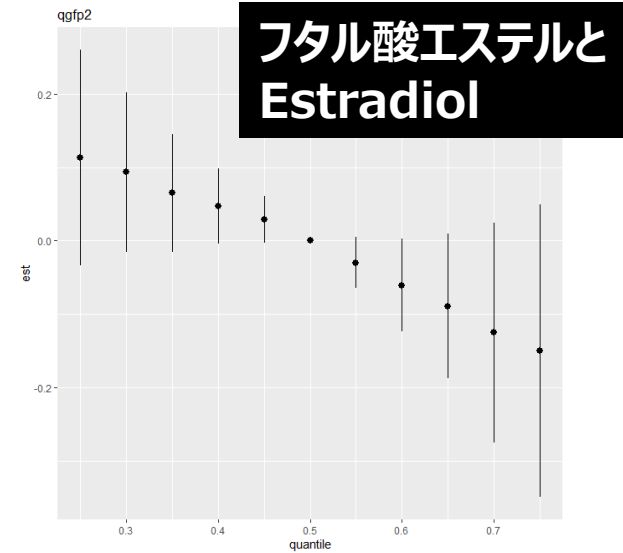
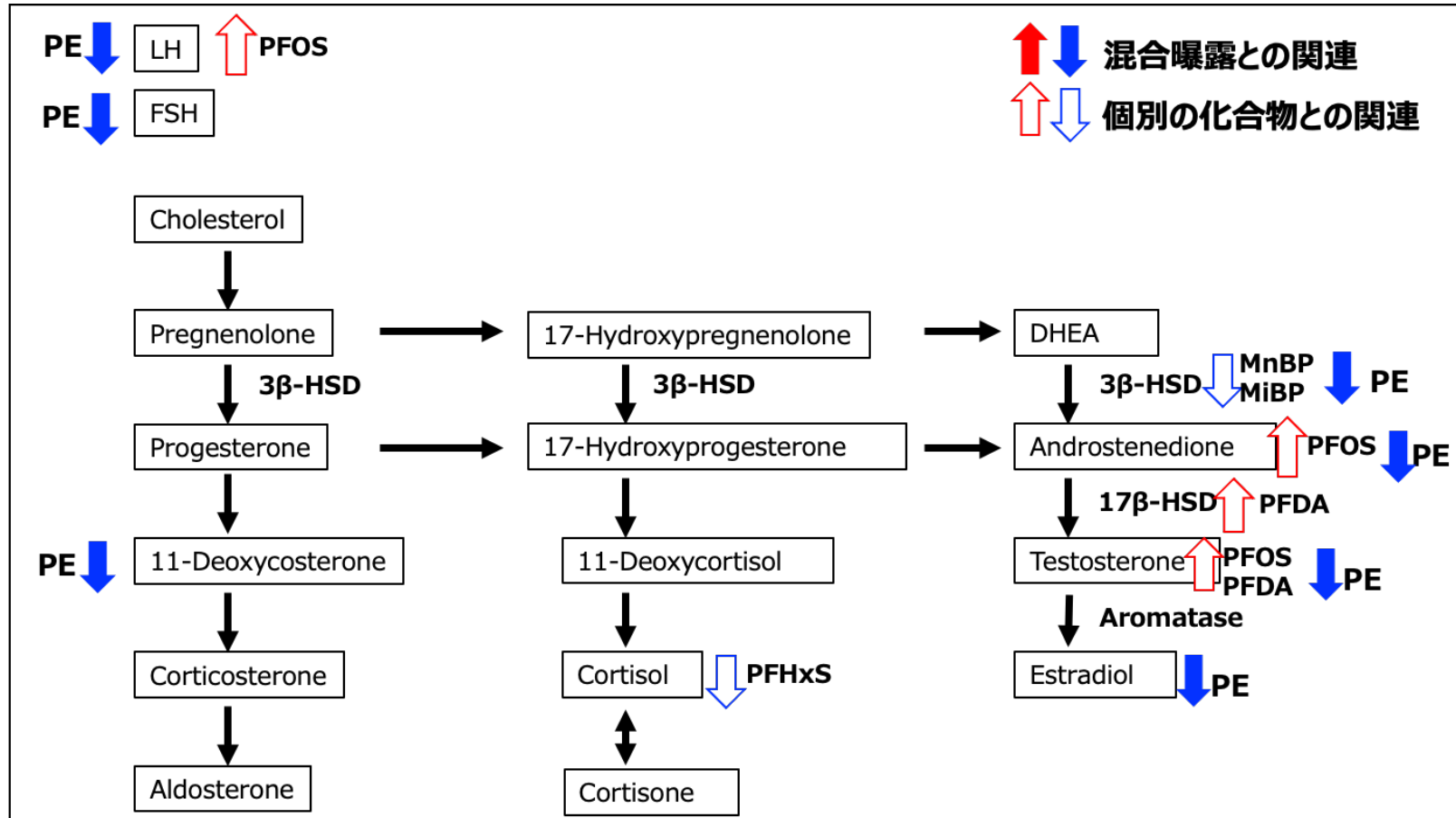
電子レンジによるプラスチック製品の加熱は、フタル酸エステル類、ビスフェノール類、有機リン系難燃剤の溶出を促し、児の曝露レベルを増加させる可能性がある

研究① 胎児期のフタル酸エステル類、PFAS曝露と 9-11歳児の二次性徴、ホルモン値への影響（男児）



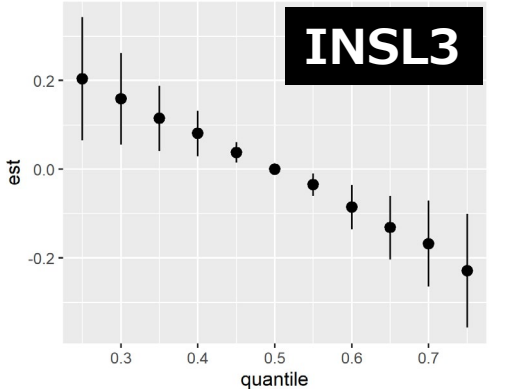
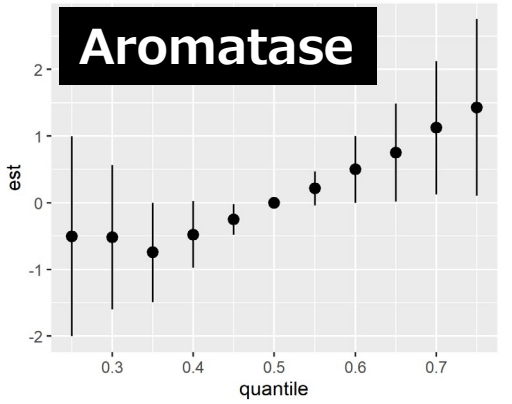
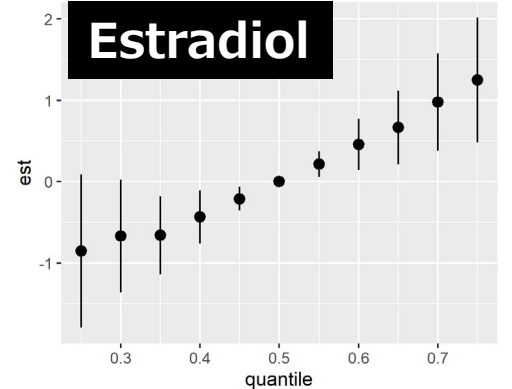
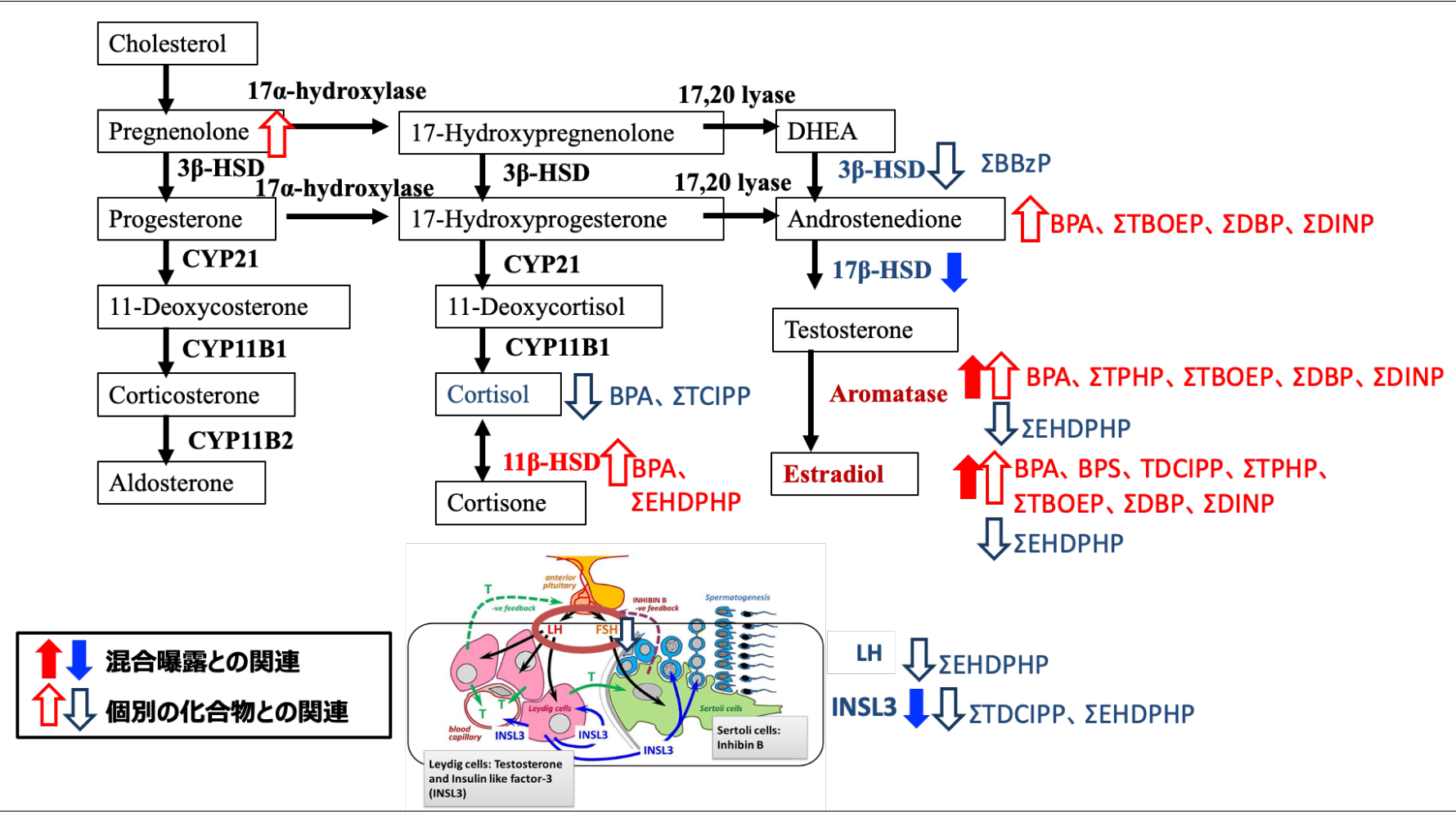
- フタル酸エステル類 7代謝物、PFAS 11化合物を測定した。
- 男児の胎児期PFAS曝露は、個別の化学物質および混合曝露において、FSH低下、DHEA-S上昇の関連が確認された。
- フタル酸エステル類との混合曝露との有意な関連はなかった

研究① 胎児期のフタル酸エステル類, PFAS曝露と 9-11歳児の二次性徴、ホルモン値への影響 (女児)



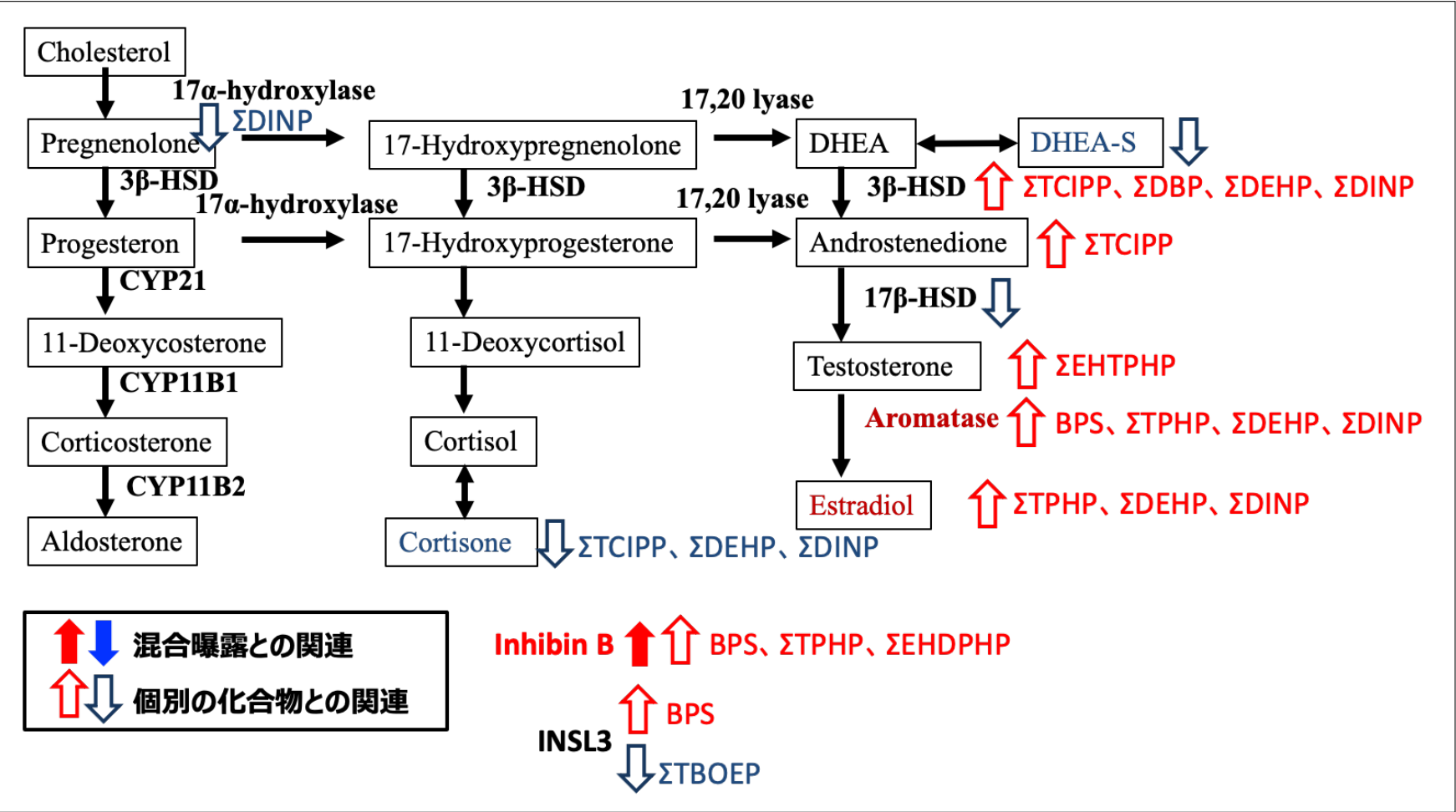
- フタル酸エステル類 7代謝物、PFAS 11化合物を測定した。
- 女児の胎児期フタル酸エステル類曝露は、個別の化学物質および混合曝露において、ステロイド代謝マップにおける多くのホルモンを低下させ、二次性徴と初潮発来を遅くする可能性がある。
- PFASとの混合曝露との有意な関連はなかった

研究① 9-11歳児のフタル酸エステル類、リン系難燃剤、ビスフェノール類曝露と9-11歳児の二次性徴発来、ホルモン値との関連 (男児)



- 9-11歳児の混合曝露によるE2, Aromatase上昇、INSL3低下が確認された
- E2, Aromatase上昇は、胎児期曝露(PE)の結果と一致した。

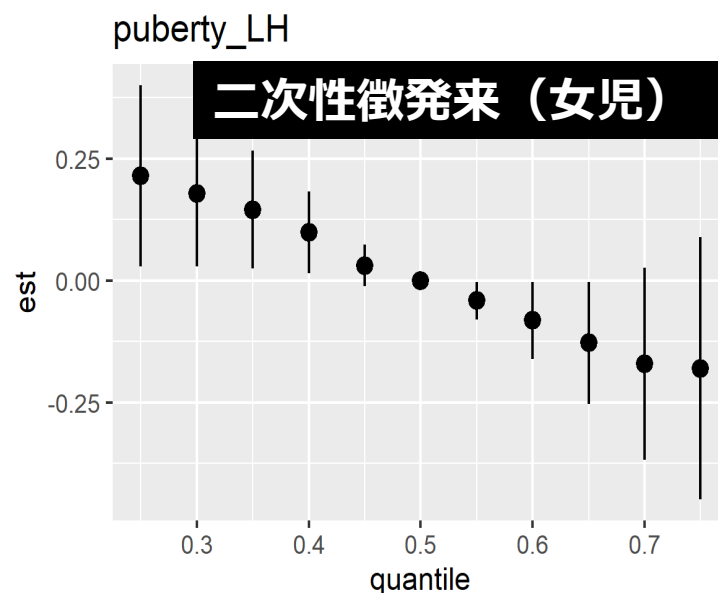
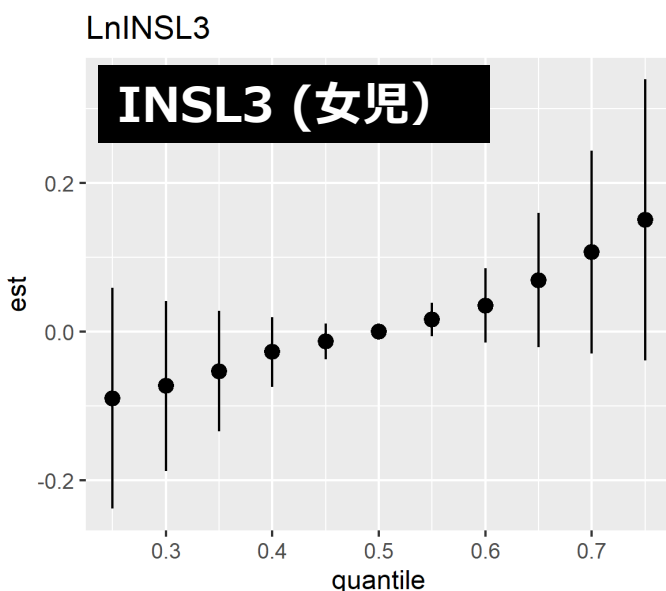
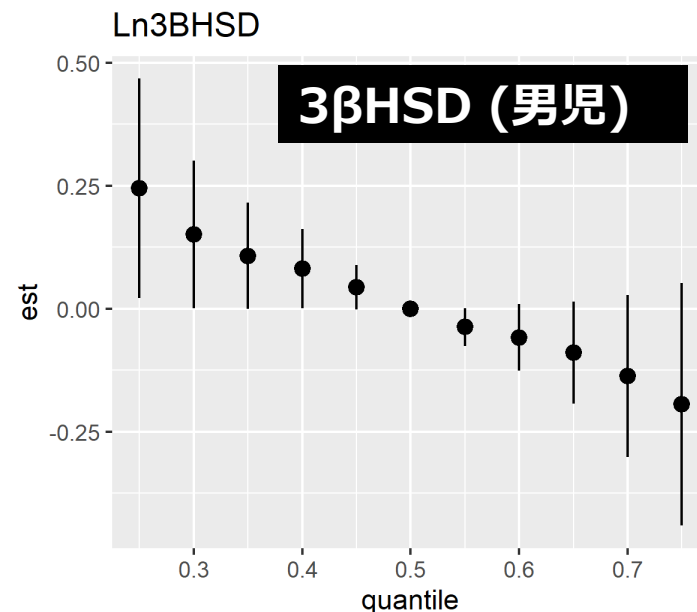
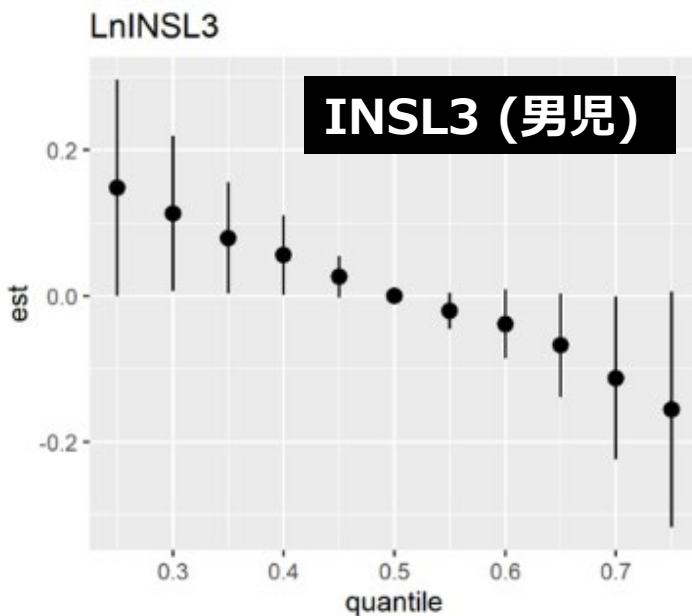
研究① 9-11歳児のフタル酸エステル類、リン系難燃剤、ビスフェノール類曝露と9-11歳児の二次性徴発来、ホルモン値との関連（女児）



- 各化合物の個別の重回帰分析モデルでは、ステロイドホルモンのうち、特に性ホルモン系への影響が確認された。
- BKMRモデルではInhibin Bとの正の相関が認められた。

研究① 胎児期と9-11歳のフタル酸エステル類への複合曝露と、 9-11歳児の二次性徴発来、性ホルモン値との関連

21

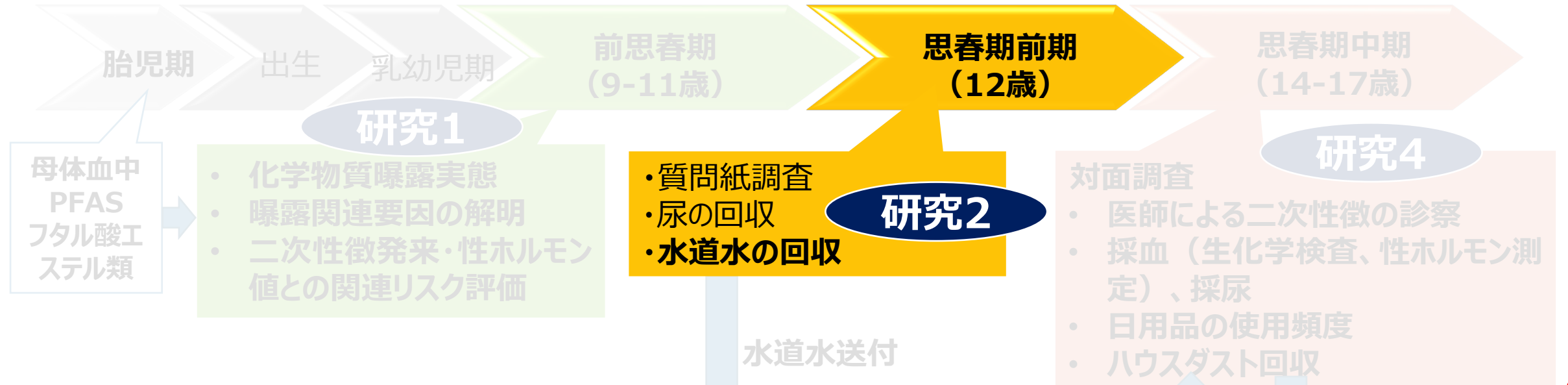


胎児期および前思春期ともに曝露測定
ができたフタル酸エステル類を、BKMR
モデルに投入して、縦断かつ2時点の曝
露として、健康リスク評価した。

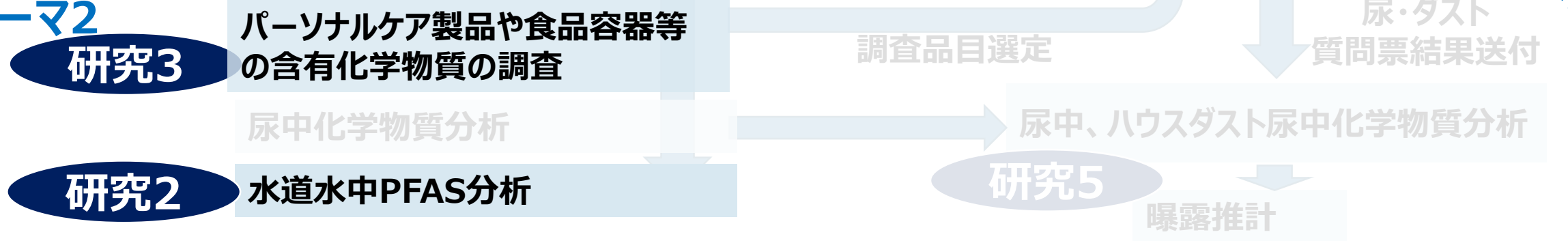
- 複合曝露は二次性徴発来時期を遅らせた
- 複合曝露はINSL3は男児では負の相
関、女児では正の相関が明らかになった
- 男児の胎児期MEHPによるINSL3との
負の相関関連は (Araki et al.,
2014)、出生後の曝露との複合影響
で前思春期でも認められることが明らか
になった。
- 胎児期と前思春期の複合曝露では、胎
児期のDEHPの寄与が大きかった。

サブテーマ1

大規模出生コホート 環境と子どもの健康に関する研究『北海道スタディ』



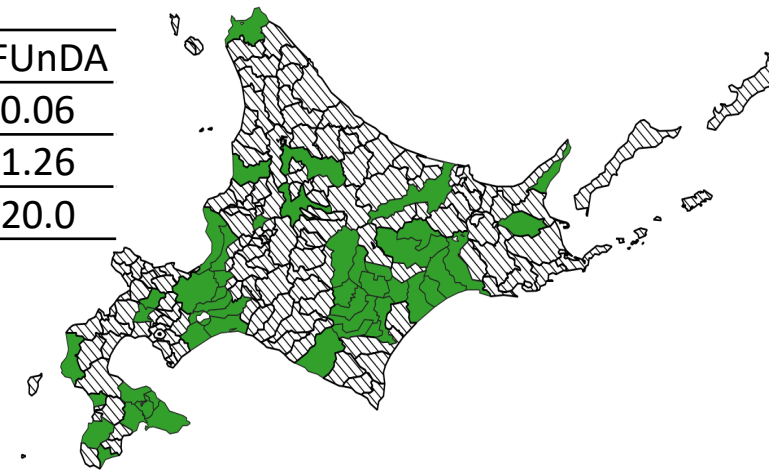
サブテーマ2



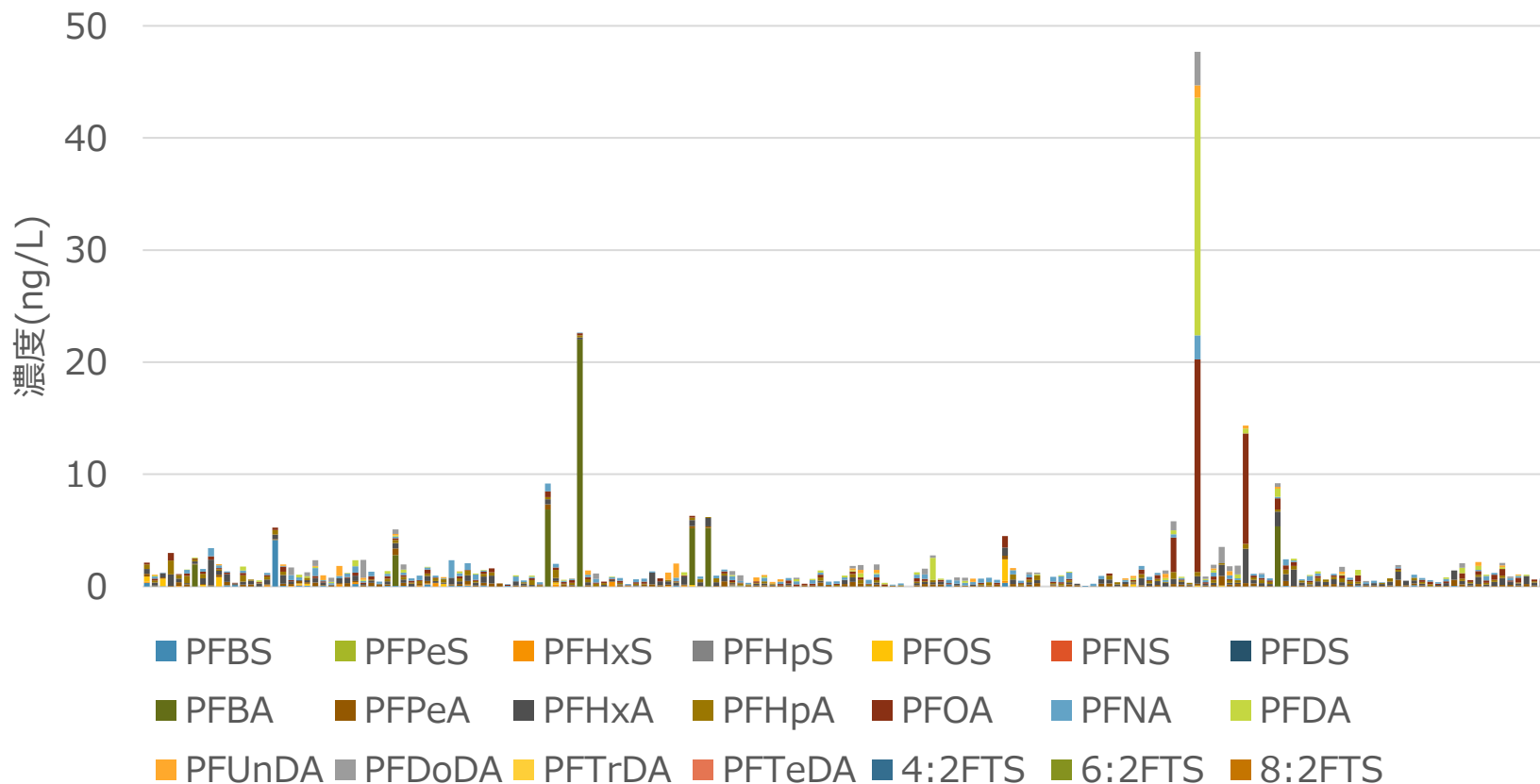
研究② 北海道における飲料水中PFAS濃度分析

23

	PFBS	PFHxS	PFOS	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA
Mean	0.04	0.01	0.03	0.28	0.13	0.30	0.16	0.32	0.20	0.19	0.06
Max	4.14	0.39	1.92	22.02	0.87	3.05	1.26	18.97	2.16	21.19	1.26
Detect%	20.0	12.6	7.4	4.0	92.6	84.0	68.0	70.3	72.6	36.0	20.0



水道水中PFAS濃度分析

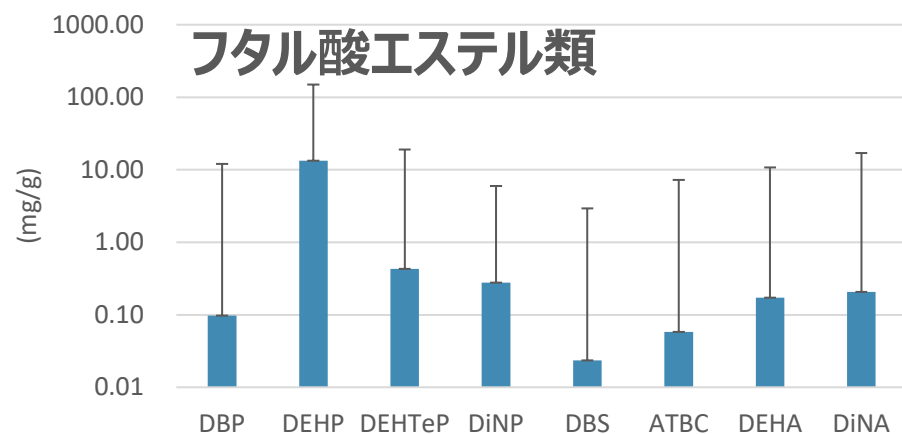


**12歳児、2,503人から調査表、
1,048人から尿、
471人から水道水を収集できた**

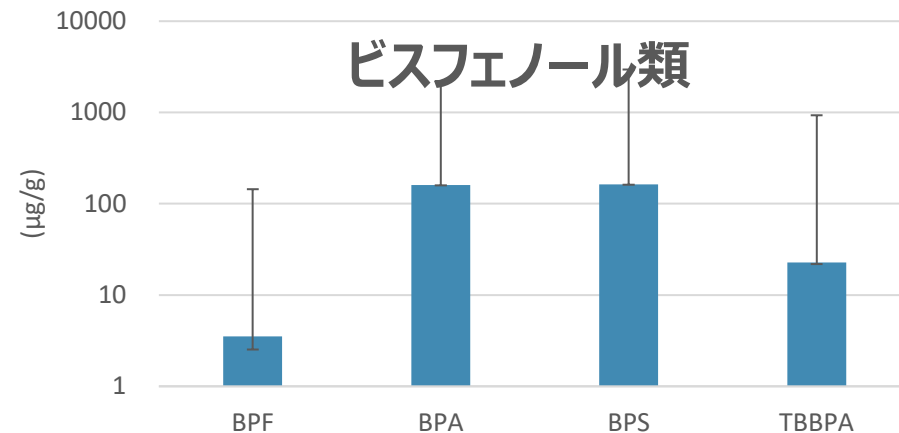
北海道の大部分において、
飲料水中PFASは50ng/Lを下回り、
その構成しているPFASも短鎖成分
(炭素数6以下)が多かった。

厚生労働省の水道水質暫定目標値
を超えてはいないが、
PFOAが比較的高い検体が3件あり、
地域によって一定の曝露源となりうる
と考えられた。

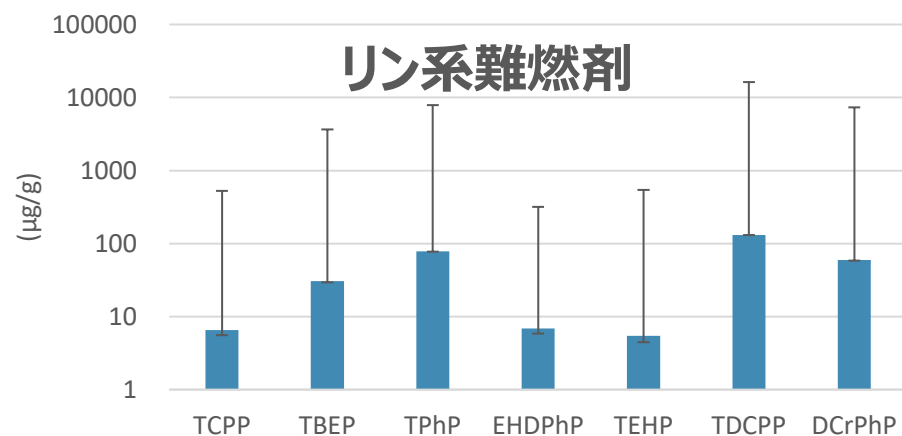
研究③ 日用品中の化学物質濃度



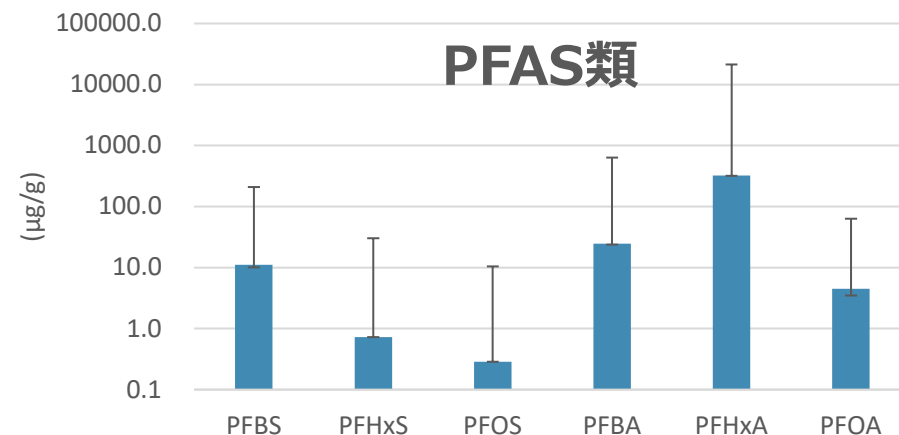
DEHPが依然最多
(塩ビ製品、塩素系ラップ)



BPAに加えて、BPSが検出
(ポリカーボネート、エポキシ、感熱紙)



従来のTPhP、TDCPP、TBEPが主成分
(家電筐体、内装)



PFOS、PFOAより炭素数が少ない代替物が増加
(衣料品、化粧品類、食品包装)

研究④ 思春期中期（14-17歳） 対面調査

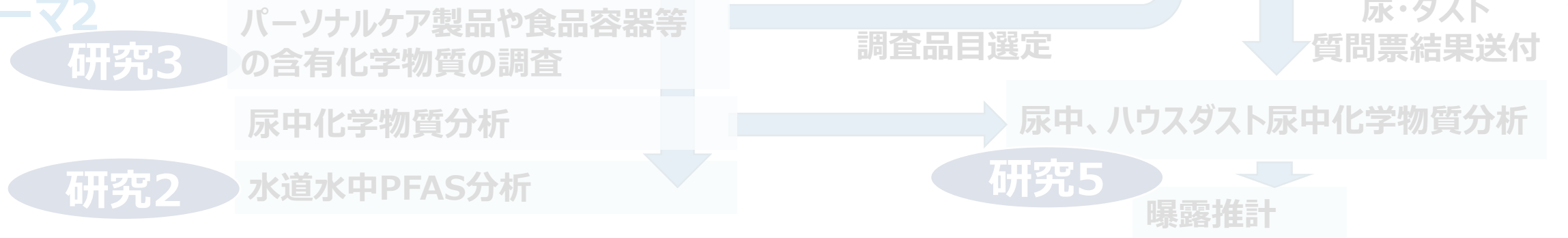
25

サブテーマ1

大規模出生コホート 環境と子どもの健康に関する研究『北海道スタディ』



サブテーマ2



研究④ 思春期（14–17歳）児の特徴と二次性徴

・基本情報、身体測定データ

	男児			女児			p-value
	n	mean	SD	n	mean	SD	
年齢（歳）	135	15.9 ± 0.8		158	15.8 ± 0.9		0.372
身長（cm）	134	169.2 ± 6.4		158	158.4 ± 5.8		<.001
体重（kg）	134	59.1 ± 10.5		158	52.3 ± 8.7		<.001
BMI	134	20.6 ± 3.6		158	20.9 ± 3.3		0.613
腹囲（cm）	135	73.8 ± 11.2		158	72.1 ± 9.1		0.141
握力（左）	135	30.1 ± 6.9		158	21.1 ± 4.4		<.001
握力（右）	134	31.9 ± 7.3		158	22.2 ± 4.8		<.001
体脂肪率（%）	134	16.0 ± 7.5		158	27.8 ± 6.3		<.001
筋肉量（kg）	134	46.1 ± 5.9		158	35.0 ± 3.7		<.001
心拍数（回/分）	135	73.2 ± 12.7		158	78.1 ± 12.5		<.001
収縮期血圧（mmHg）	135	123.2 ± 11.6		158	114.2 ± 10.7		<.001
拡張期血圧（mmHg）	135	70.7 ± 8.7		158	71.2 ± 7.8		0.653
2D/4D_right	134	0.963 ± 0.031		158	0.975 ± 0.036		0.003
2D/4D_left	134	0.951 ± 0.031		158	0.962 ± 0.033		0.004
Ave_2D/4D	134	0.957 ± 0.027		158	0.969 ± 0.031		0.001

・タナ一段階、精巣容量、初潮の有無

男児 (N=135)							女児 (N=158)				
		n	%			n	%			n	%
外陰Tanner	I	0	0.0	精巣容量 (左, mL)	≤10	13	9.8	乳房Tanner	I	0	0.0
	Ⅱ	5	3.8		≤12	14	10.5		Ⅱ	0	0.0
	Ⅲ	25	18.9		≤15	40	30.1		Ⅲ	9	6.0
	Ⅳ	28	21.2		≤20	55	41.4		Ⅳ	109	72.2
	Ⅴ	74	56.1		22≤	11	8.3		Ⅴ	33	21.9
陰毛Tanner	I	2	1.5	精巣容量 (右, mL)	≤10	13	9.8	陰毛Tanner	I	0	0.0
	Ⅱ	3	2.3		≤12	14	10.5		Ⅱ	1	0.6
	Ⅲ	13	9.8		≤15	39	29.3		Ⅲ	14	9.1
	Ⅳ	34	25.8		≤20	57	42.9		Ⅲ～Ⅳ	2	1.3
	Ⅴ	79	59.8		22≤	10	7.5		Ⅳ	127	82.5
	不明	1	0.8				Ⅴ	10	6.5		
声変わり	あり	131	97.0					初潮	あり	157	99.4
	なし	2	1.5						なし	1	0.6
	不明	2	1.5								

・二次性徴と初潮発来の時期

男児				女児			
	n	mean	2SD		n	mean	2SD
陰毛発生	130	12.5	± 2.8	乳房発育	151	11.1	± 2.7
声変わり	127	12.5	± 2.8	陰毛発生	147	11.6	± 2.5
				初潮	156	11.7	± 2.5

- ✓ 293名（目標 370名の79%）実施した
- ✓ 身長・体重BMIは、標準的な体格の集団であった。
- ✓ 腹囲80cm以上（内臓脂肪型肥満）は、男児23%、女児9.5%。
- ✓ 相関分析では、握力と筋肉量とは、相関係数0.33～0.45の有意な正の相関がみられた。
- ✓ 女児の初潮は既報より0.6年早かった。

研究④ 思春期（14–17歳）の血液検査結果

	n	mean	SD	n	mean	SD	p-value
WBC (x10 ⁴ /μL)	123	6128.4 ±	1649.4	136	6694.1 ±	1577.0	0.005
Hb (g/dL)	123	15.2 ±	1.1	136	13.2 ±	1.1	<.001
Plt (x10 ⁴ /μL)	123	25.8 ±	6.6	136	27.8 ±	5.8	0.008
T-CHO (mg/dL)	123	162.2 ±	28.7	136	171.7 ±	26.0	0.006
TG (mg/dL)	123	105.0 ±	87.5	136	92.6 ±	52.1	0.162
LDL-CHO (mg/dL)	123	91.4 ±	26.8	136	95.5 ±	20.6	0.173
HDL-CHO (mg/dL)	123	55.6 ±	10.7	136	61.2 ±	11.2	<.001
Cre (mg/dL)	123	0.7 ±	0.1	136	0.6 ±	0.1	<.001
HbA1c(NGSP) (%)	123	5.4 ±	0.3	136	5.5 ±	0.3	0.097
IgE (IU/mL)	123	315.0 ±	656.0	136	494.9 ±	1712.9	0.275
LH (mIU/mL)	56	3.75 ±	1.63	73	8.87 ±	7.01	<.001
FSH (mIU/mL)	56	3.46 ±	1.39	73	5.46 ±	2.41	<.001
AMH (ng/mL)	123	11.54 ±	5.68	136	5.02 ±	2.95	<.001
InhibinB (pg/mL)	123	184.72 ±	61.10	136	69.22 ±	49.26	<.001
INSL3 (ng/mL)	123	0.29 ±	0.13	136	0.02 ±	0.02	<.001

- ✓ 相関分析では、男女共に、体脂肪率とHDLの負の相関が強く認められ、思春期小児においても脂質異常症に直結すること、体重やBMIよりも、体組成計による体脂肪率測定的重要性が確認された。
- ✓ AMHは妊孕性、InhibinBやINSL3は精巣・卵巣機能の重要なバイオマーカーであるが、小児の基準値はない。
- ✓ 本研究結果は、臨床における参考値として活用されることに加えて、今後アウトカムとして化学物質曝露との解析を予定する。

*非空腹時採血

研究⑤ 尿・ハウスダスト分析・曝露推計

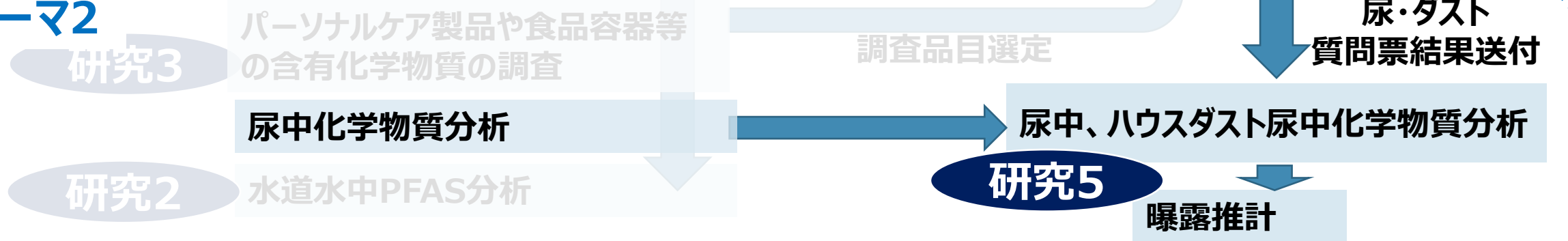
28

サブテーマ1

大規模出生コホート 環境と子どもの健康に関する研究『北海道スタディ』

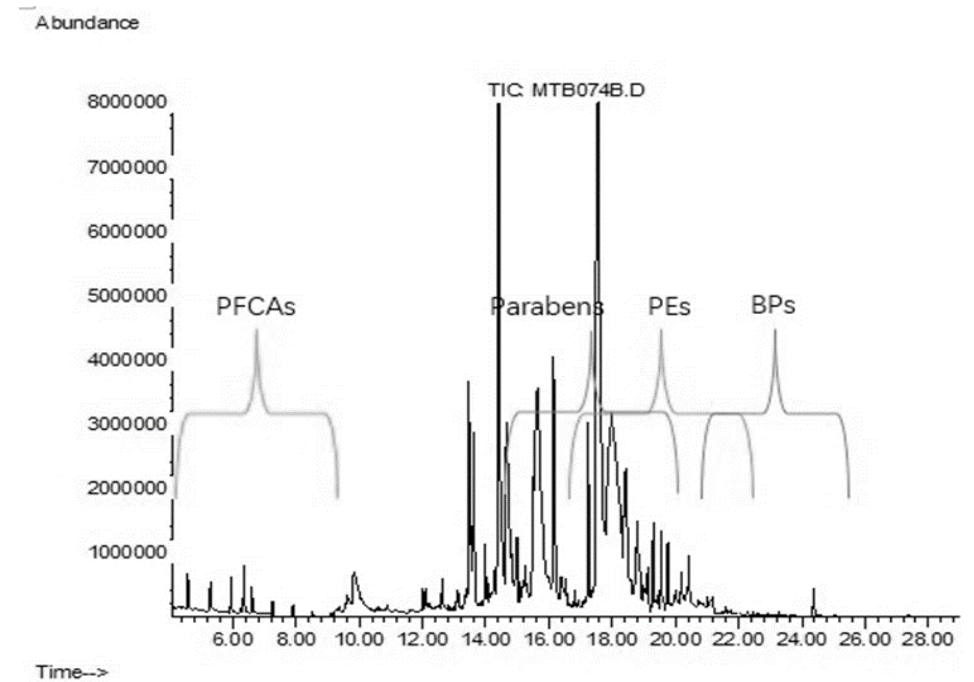


サブテーマ2



研究⑤ 尿中環境化学物質の一斉分析法の確立と子どもの尿中濃度²⁹

フタル酸エステル($\mu\text{g/mL}$)							
	MiBP	MBP	MBzP	MEHP	5oxo-MEHP	5cx-MEPP	MiNP
Mean	0.117	0.021	0.095	0.087	0.182	0.207	0.093
SD	0.366	0.124	0.216	0.311	0.464	0.518	0.242
Median	0.050	0.000	0.016	0.041	0.000	0.053	0.000
リン酸エステル系難燃剤($\mu\text{g/mL}$)							
	DCPP	DBEP	DPhP	DDCPP	DBP		
Mean	0.068	0.233	0.371	0.137	0.039		
SD	0.172	0.296	0.664	0.304	0.163		
Median	0.000	0.097	0.224	0.000	0.000		
ビスフェノール類($\mu\text{g/mL}$)		フッ素化アルキルカルボン酸(ng/mL)					
	BPF	BPA	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	
Mean	0.131	1.632	0.068	0.023	0.016	0.021	
SD	0.385	3.274	0.430	0.074	0.398	0.148	
Median	0.000	0.918	0.000	0.000	0.000	0.000	



尿中代謝物のGC分析クロマトグラム

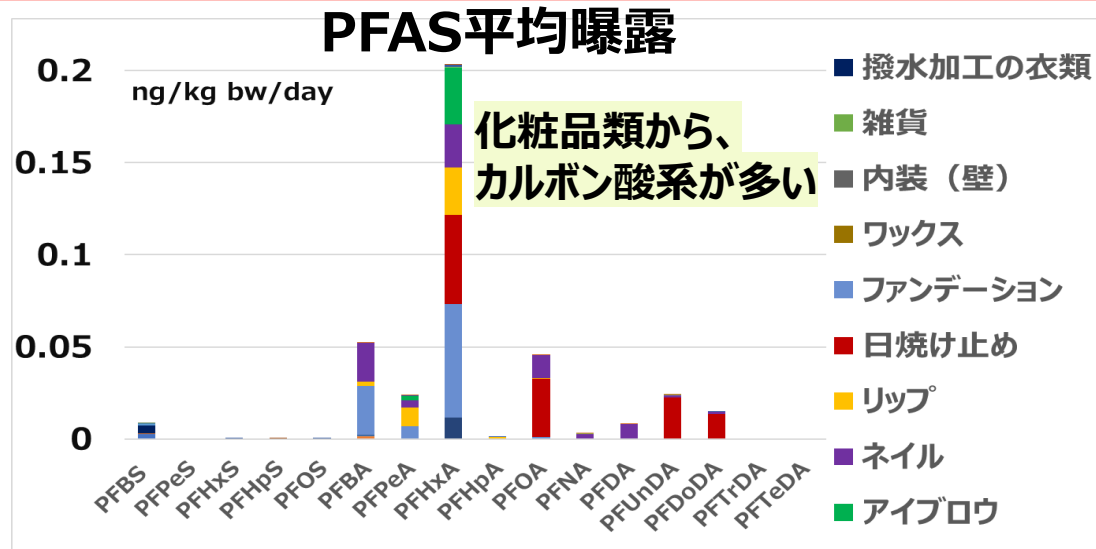
フタル酸エステル代謝物で、5cx-MEPP、5oxo-MEHP、MiBPの順に検出された。

リン系難燃剤は、DPhP、DBEP、DDCPPの順に検出された。

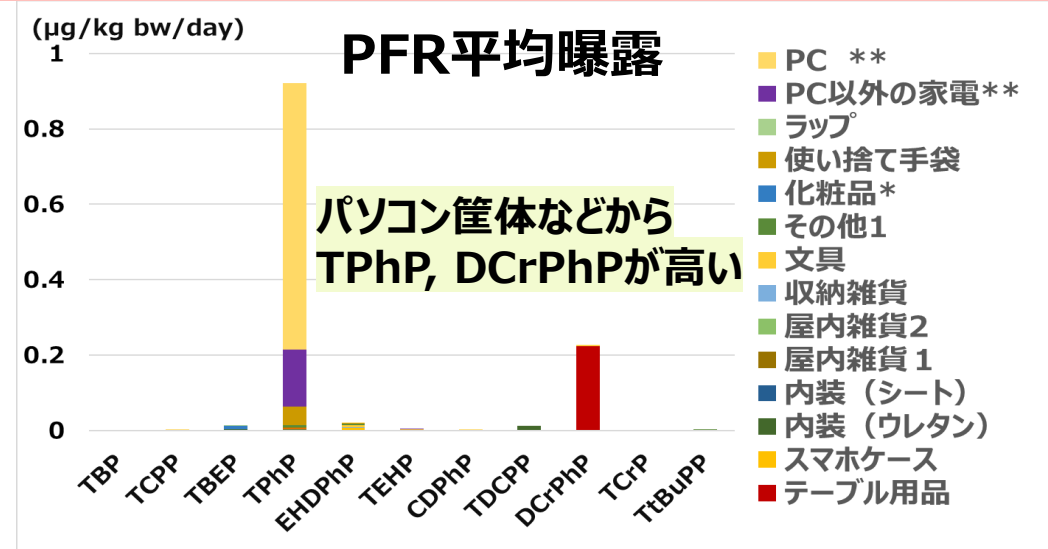
ビスフェノールはBPAがもっとも検出され、ついでBPFが検出された。

PFASでは、PFBAが平均0.068 ng/mLであったほかは、尿中濃度が低く、尿中への排出が限定的であった。

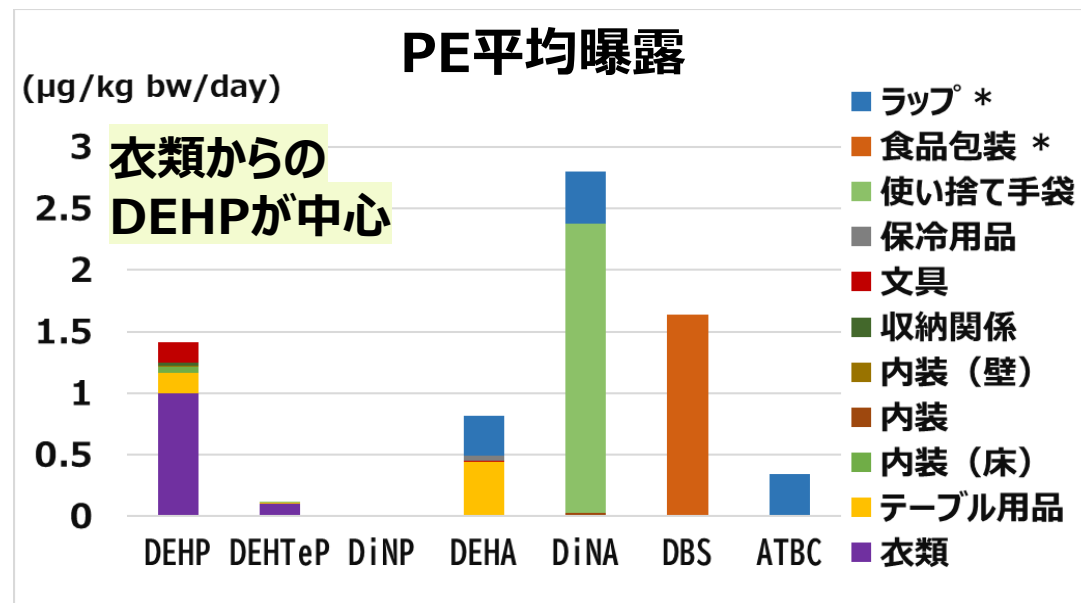
研究⑤ 思春期の化粧品利用状況と曝露推計



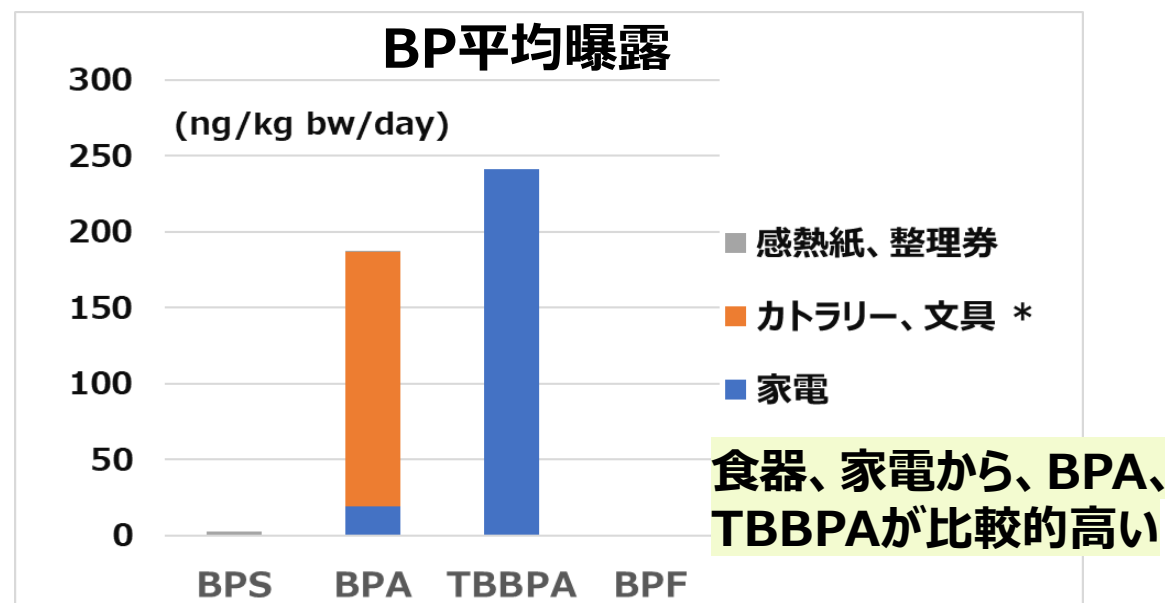
* 一回の使用を仮定



**は1時間、*以外は6時間と仮定



* 一回の使用を仮定



* 一回の使用を仮定

研究⑤ ハウスダストからの化学物質曝露推定量

フタル酸エステル($\mu\text{g/day}$)																
	DMP	DEP	DiPP	DPrP	DiBP	DBP	DPeP	DHP	BBP	DEHP	DEHMeP	DEHTeP	DOP	DBzP	DiNP	DiDP
Mean	0.004	0.066	0.000	0.009	0.205	1.5	0.002	0.001	0.124	37.6	0.000	8.3	0.035	0.005	0.344	0.111
SD	0.012	0.085	0.001	0.020	0.387	1.9	0.014	0.003	0.295	39.5	0.005	26.3	0.168	0.018	1.111	0.273
Median	<LOD	0.049	<LOD	<LOD	0.077	1.0	<LOD	<LOD	0.056	23.8	<LOD	2.0	0.008	<LOD	0.077	0.045
非フタル酸可塑剤($\mu\text{g/day}$)									ビスフェノール類($\mu\text{g/day}$)							
	DiBA	ATEC	DBS	ATBC	DEHA	DiNA	DiNCH	BuTHC2	TOTm	BPF	BPA	TMBPF	BPB	BPS	BPAP	TBBPA
Mean	0.006	0.003	0.001	0.420	0.612	0.054	0.020	0.000	0.164	0.000	0.241	0.000	0.010	0.000	0.000	0.001
SD	0.016	0.015	0.007	2.008	2.053	0.108	0.113	0.003	0.305	0.002	0.286	0.000	0.067	0.001	0.000	0.005
Median	<LOD	<LOD	<LOD	0.032	0.224	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.134	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
リン酸エステル系難燃剤($\mu\text{g/day}$)																
	TMP	TEP	TPP	TiBP	TBP	TCEP	TCPP	TBEP	TPhP	EHDPHP	TEHP	CDPhP	TDCPP	DCrPhP	DCrPhP	TCrP
Mean	0.001	0.000	0.000	0.000	0.002	0.010	0.099	1.629	0.016	0.002	0.002	0.000	0.275	0.000	0.001	0.001
SD	0.015	0.002	0.004	0.002	0.012	0.043	0.456	5.970	0.089	0.007	0.019	0.001	1.564	0.003	0.010	0.006
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.134	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
フッ素化アルキル酸(ng/day)																
	PFBS	PFPeS	PFHxS	PFHpS	PFOS	PFBA	PFPeA	PFHxA	PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTTrDA	6:2FTS
Mean	0.383	0.080	0.210	0.035	2.641	0.631	0.043	0.242	0.107	0.391	3.727	0.122	0.887	0.141	0.183	0.343
SD	1.880	0.311	1.469	0.312	25.992	2.417	0.079	0.461	0.241	0.868	14.533	0.384	3.052	0.338	0.705	1.837
Median	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.088	0.034	0.147	0.323	0.038	0.122	0.031	<LOD	<LOD

フタル酸エステル類含有率では、DEHPは77.8%と最も多く存在した。

非フタル酸エステル可塑剤では、構成割合はDEHA 47.8%、ATBC 32.8%、TOTm 12.8%であった。

ビスフェノール類では、ほぼすべての検体からBPAが検出され、構成割合としても95.5%であった。

リン系難燃剤では、TBEPがもっとも多く検出され構成割合も79.9%であった。

PFASでは、短鎖から中鎖まで20-30%程度で検出された。

5-2. 環境政策等への貢献 ＜行政等が活用することが見込まれる成果＞

1. **子ども**は本研究が対象としたフタル酸エステル類、リン系難燃剤、ビスフェノール類に**曝露**していた。
2. 自宅**PVC床材、プラスチック製タッパーや弁当容器の電子レンジ使用**は曝露を増加させる、翻って**これらを控えることが曝露レベルを低下**させる。
3. 市場調査から、可塑剤、難燃剤としてはDEHPやTPhPなど従来の化学物質が主要成分だったが、ビスフェノール類は**BPS**、有機フッ素化合物は、炭素鎖が短い**PFBS、PFHxA等代替化合物へ移行**していた。
4. **ハウスダスト**からはDEHP、TBOEP、BPAなどの従来の主成分が検出され、**経口摂取が曝露源**となりうる。
5. **市場調査**した製品の化学物質濃度や**ハウスダスト中濃度**から曝露量を推計した結果と、**尿**から実際に検出された化合物は呼応しており、**製品使用が曝露源**といえる。
6. 北海道の**水道水中PFOA、PFOS**はすべて**基準値の50ng/Lを下回った**が、一部**PFBAやPFDAが高い**検体があり、リスク評価の動向を鑑みて対応が必要と考えられる。
7. 有機フッ素化合物では、血中にはほとんど検出されない**PFHxAが尿中**に検出された。PFHxAを含有する製品からの曝露が尿中に反映されており、血中を用いた曝露評価だけでは不十分。
8. **ストックホルム条約**POPRC-18/5として、長鎖のperfluorocarboxylic acids, その塩、および関連化合物の使用に関する規制の検討が進行している。本研究で評価した**水道水中濃度および二次性徴および性ホルモンへのリスク評価結果の活用**が見込まれる。

5-3. 研究目標の達成状況

全体目標：目標どおりの成果をあげた

1. 環境化学物質の複合曝露が二次性徴や性ホルモン値への健康影響を明らかにできた。
2. 児の環境化学物質への曝露実態と、関係する製品や生活要因を明らかにし、曝露量低減にむけた科学的知見を提供できた

サブテーマ1：目標どおりの成果をあげた

1. 前思春期の環境化学物質（3クラス）の曝露実態を明らかにし、胎児期との複合曝露も含めて個別および混合曝露が男女ともに性ホルモン値を上げる/下げる関連を認め、健康影響を明らかにすることができた。
2. 曝露と関連する生活要因としてプラスチック製品の加温があることを明らかにし、曝露レベルの低下につながる科学的根拠を示すことができた。
3. 思春期の児293人の健康調査を行うことができた。目標の370人には満たなかったが（79.2%）、新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言の外出自粛によるものである。

サブテーマ2：目標を上回る成果を上げた

1. 尿検体を用いた3クラス41化合物同時測定可能な分析法を開発し、実測定では200検体の計画を上回る262検体の分析が達成できた。
2. 日用品については当初計画の180点を上回る215点の製品、飲用水は150検体を超えて、175検体の北海道の浄水場検体を、ハウスダスト分析では十分量のダスト検体が収集できた126検体中の化学物質分析が達成できた。
3. 製品中の各種化学物質の含有量、曝露源調査票による各製品への接触頻度の情報を合わせて、293名の児童の曝露量推計が達成できた。

項目

1. はじめに（研究背景等）
2. 研究開発の目的
3. 研究目標
4. 研究開発内容
5. 研究成果
 - 5-1. 成果の概要
 - 5-2. 環境政策等への貢献
 - 5-3. 研究目標の達成状況
6. 研究成果の発表状況

研究成果の発表状況の詳細①

＜査読付き論文＞

1. Kishi R., Ikeda-Araki A., Miyashita C., Itoh S., Kobayashi S., AitBamaiY., Yamazaki K., Tamura N., MinatoyaM., KetemaR. M., Poudel K., Miura R., Masuda H., Itoh M., Yamaguchi T., Fukunaga H., Ito K., GoudarziH.; The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile 2021. Environ Health Prev Med. 2021.
2. Lyu Z, Harada KH, Kim S, Fujitani T, Hitomi T, Pan R, Park N, Fujii Y, Kho Y, Choi K. Temporal trends in bisphenol exposures and associated health risk among Japanese women living in the Kyoto area from 1993 to 2016. Chemosphere 2023;316:137867.
3. Lyu Z, Harada KH, Kim S, Fujitani T, Cao Y, Hitomi T, Fujii Y, Kho Y, Choi K. Exposure to phthalate esters in Japanese females in Kyoto, Japan from 1993 to 2016: Temporal trends and associated health risks. Environ Int 2022;165:107288.
4. Fujitani T, Yoshida N, Mahmoud MAM, Harada KH. Incorrect reference dose of triclosan: Comment on "Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure". J Hazard Mater 2022;423:126727.
5. Fujitani T, Harada KH. Underestimated bisphenol exposures: Letter to the editor on "Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study". Sci Total Environ 2022;847:157589.
6. Yoshida N, Harada Sassa M, Fujitani T, Harada KH. Letter to the editors: Erroneous reference doses taint study conclusions. Environ Pollut 2021;287:117347.

＜その他発表件数＞

査読付き論文に準ずる成果発表	0件
その他誌上発表（査読なし）	0件
口頭発表（学会等）	14件
マスコミ等への公表・報道等	0件
本研究費の研究成果による受賞	0件
その他の成果発表	0件

研究成果の発表状況の詳細②

(3)「国民との科学・技術対話」の実施

1. 原田浩二：「コーヒー豆滓を用いた有機フッ素化合物の吸着」、東京都立多摩科学技術高等学校 科学研究部生活科学班において分析、実験の指導、実演、京都大学医学研究科、京都府京都市、(2020.11.21、22)
2. アイツバマイゆふ、アスピアビル「環境化学物質と私たちの健康 -北海道スタディ-」(2020.12.9)
3. 池田敦子：「有機フッ素化合物と子どもの健康：環境と健康に関する北海道スタディの結果から」ダイオキシン環境ホルモン対策国民会議主催「環境安全基本法制定を求める学習会」オンライン (2022.1.19)
4. 原田浩二：「広がるPFAS汚染 私たちの体も汚染されている」、ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議主催「環境安全基本法制定を求める学習会」、オンライン (2022.3.2)
5. 池田敦子：「プラスチック由来の内分泌かく乱化学物質と子どもの健康ー環境と健康に関する北海道スタディの結果から」ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議学習会、オンライン (2023.1.14)
6. 池田敦子：「健康に暮らすための室内環境とは」Academic Fantasia 2022、市立札幌開成中等教育学校、札幌市 (2022.10.11)
7. 池田敦子：「プラスチック添加剤と子どもの健康」北大道新アカデミー 理系：北海道大学理系研究の最前線ー未知の探求から社会課題の解決へー北大道新アカデミー講義室、札幌市 (2022.11.25)
8. 北海道大学環境健康科学研究センター：<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/>
9. 研究成果データベース「環境と健康ひろば」：<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hiroba/>
10. 環境と子どもの健康に関する研究・北海道スタディ：<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/>