



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	出生コホート研究の現状と今後の課題：日本で前向き研究を実施してきた経験から
Author(s)	岸, 玲子; 佐々木, 成子
Citation	保健医療科学, 59(4), 366-371
Issue Date	2010-12
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96012
Type	journal article
File Information	JNIPH 59(4) 366-371.pdf



特集：子どもの健康と環境に関するエビデンス

<総説>

出生コホート研究の現状と今後の課題 ー日本で前向き研究を実施してきた経験からー

岸玲子¹⁾, 佐々木成子²⁾

¹⁾ 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授

²⁾ 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野・助教

Status and Perspective of Birth Cohort Studies: Lessons from the Prospective Hokkaido Study of the Environment and Children's Health: Malformations, Development, and Allergies

Reiko KISHI¹⁾, Seiko SASAKI²⁾

¹⁾ Hokkaido University Center for Environment and Health Sciences

²⁾ Department of Public Health Sciences, Hokkaido University School of Medicine

抄録

出生コホート研究は、年代別に大きく2種類に分類できる。まずは20世紀半ばにヨーロッパ諸国で立ち上げられた出生コホートで、調査対象者は既に老年期に達している。この時代のコホート研究は、生活習慣病への罹患のしやすさが胎児期の低栄養状態などの影響を受けるというBarker仮説および乳幼児期の影響も重要であるというDOHaD概念につながり、昨近は疾病の環境要因とEpigeneticsとの関連に関心が移ってきている。もうひとつは20世紀後半から始まった環境要因、特に環境化学物質曝露の次世代影響調査を目的とした一連の研究である。

子どもの健康に対する環境要因の影響を調査する疫学研究の必要性が高まるなか、筆者らは「環境と子どもの健康に関する北海道研究」を2001年に立ち上げ、約10年間調査を行ってきた。この研究の特徴は、1) 低濃度の環境要因の影響解明に焦点を当てたこと、2) 前向き研究とし母体血および臍帯血の採取保存により、器官形成期など胎児期の環境要因の曝露測定を行ったこと、3) 先天異常、体格、神経行動発達、甲状腺機能、免疫機能など種々のアウトカムを対象にリスク評価を行ったこと、4) 個人の感受性素因に着目し、化学物質代謝酵素・Ahレセプター・神経伝達物質受容体等の遺伝子多型も考慮したハイリスク群の発見と予防対策の検討を行ったことである。

その結果、PCB・ダイオキシン類の胎児期曝露影響として、体重に負の影響が示された。生後発達への影響や感染症罹患リスクを上げる可能性も示唆された。総PCDDs濃度、総PCDFs/TEQ濃度と出生時体重との関連には性差が認められ男児のほうが感受性は高かった。今後の課題として1) アレルギーやADHDなどがより明確になる学童期以降までの追跡、2) 複合曝露による影響の評価、3) 生後曝露の測定と評価、4) エピジェネティック作用の検討が挙げられる。

現在数多くのコホートが運営され、わが国でもエコチル調査を含めた前向き研究が何本か実施されている。それらを子どもの成長に合わせて追跡し、生活習慣などの社会要因を含めた調査や解析によって健康障害や疾病のリスク要因を明らかにしていくことが重要である。国立保健医療科学院が「社会的要因」の重要性を指摘し、パネル調査を実施するなど、子どもの健康と環境に関するエビデンスの解明に向けたこれまで以上の積極的な関与と情報発信が不可欠である。

連絡先：岸玲子

〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目

Kita 12, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan

電話：011-706-4746

FAX：011-706-4725

E-mail：rkishi@med.hokudai.ac.jp

[平成22年11月8日受理]

キーワード：環境化学物質，胎児期曝露，PCB・ダイオキシン，次世代影響，出生コホート

Abstract

Worldwide birth cohort studies can be divided into 2 major categories depending on the length of their follow-up period. The first is the European cohort, which was started in the mid-20th century. The study of this cohort led to the Barker hypothesis and the concept of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). The second cohort was started in the late 20th century with the aim of examining the effect of environmental factors, such as endocrine-disturbing chemicals, on children. The study of this cohort is now focused on an examination of the interplay of genetic and social factors.

We implemented the Hokkaido Study of the Environment and Children's Health: Malformations, Development, and Allergies (the Hokkaido study) in 2010 with the aim of examining the cause-effect relationship of children's health and environmental risk factors through epidemiological studies. The Hokkaido study is a prospective birth cohort study in which we focus on the following: (1) low-level exposure of environmental chemicals such as polychlorinated biphenyls and dioxins and perfluorooctanesulfonic acid; (2) evaluation of prenatal exposure; (3) risk analysis of several outcomes such as congenital anomalies, body size, neurobehavioral development, thyroid function, and the immunologic system; and (4) predisposing factors of individual genetic susceptibility. Our findings suggest that prenatal low-level exposures to polychlorinated dibenzodioxins are associated with lower birth weight, especially in male infants. Effects on neurobehavioral development and the immunologic system have also been suggested. Children in the Hokkaido cohort will be followed-up further in order to evaluate the following: (1) the relationship of allergies and attention deficit hyperactivity disorder, (2) the effects of multiple exposures, (3) postnatal exposure, and (4) epigenetic effects.

There are an increasing number of birth cohorts worldwide, and, among them, there are several prospective birth cohorts in Japan. In order to elucidate risk factors for illness or health disorders, we need to study children in these cohorts from birth through childhood and adolescence. During this process, an epidemiological approach and an analysis of social factors will be required. Further participation of the National Institute of Public Health is necessary for the cohort studies on children's health and environment.

Keywords: environmental chemicals, fetal exposure, PCBs/dioxins, birth cohort

I. はじめに

環境要因が子どもの健康に与える影響，とりわけ環境化学物質の胎児期曝露による影響に世界的な関心が高まっている。背景として，1996年発刊のColbornらによる「奪われし未来 (Our Stolen Future)」において，環境化学物質の内分泌かく乱作用の影響は胎児期が最も感受性が高いとされたこと¹⁾，翌年1997年の8カ国環境大臣会合において「マイアミ宣言」が採択され，子どもの環境保健は環境問題の最優先事項であり，政策の実施が緊急の課題となったことがあげられる。

親世代の環境化学物質曝露や生活環境が子どもの健康に与える影響を解明するために，欧米をはじめとする世界中の国と地域で出生コホート研究が実施されている。わが国では当時，出生後の乳幼児を追跡する調査はあったものの，胎児期曝露に焦点をあて出生前から追跡した研究はほとんど存在しなかった。そこで著者らは2001年から「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)」^{2,3)}を立ち上げ，胎児期の母親の血液，分娩時の臍帯血などを長期保存し，先天異常，出生時体格，神経発達，アレルギー疾患など種々のアウトカムをこれまで約10年間にわたって調査してきた。北海道スタディは，本年度から始動する環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」の先駆的なモデルともなっており，エコチル調査

を通しての疫学研究のより一層の発展が期待される。

本稿では，出生コホート研究の変遷について触れた後，北海道スタディの最近の知見を紹介し，最後に子どもの健康と環境に関する今後の研究における課題，特に保健医療科学院など公的研究機関の役割について記述する。

II. 出生コホート研究の変遷

出生コホート研究は，年代別に大きく2種類に分類できる。まずは20世紀半ばにイギリス，フィンランド，オランダをはじめとするヨーロッパ諸国で立ち上げられた出生コホートで，現在老年期に達した調査対象者の生活習慣病と出生時の低体重との関連が検討されている。この時代のコホート研究は，循環器疾患やII型糖尿病などの成人病への罹患のしやすさが胎児期の低栄養状態などの影響を受けるというBarker仮説⁴⁾および乳幼児期の影響も重要であるというDOHaD概念につながり，昨近は疾病の環境要因とEpigeneticsとの関連に関心が移ってきている。

もうひとつはIに述べたように，20世紀後半から始まった環境要因，特に環境化学物質曝露の次世代影響調査を直接の目的とした一連の研究で，世界中の国と地域において，数多くの研究が現在進行中である^{5,6)}。欧州では，出生コホートネットワークであるEuropean Birth Cohortsへの登録数は40に上っており，大規模出生コホートとして，イ

ギリスの ALSPAC (14,000 人), オランダの Generation R (10,000 人), デンマークの DNBC (95,000 人), ノルウェーの MoBA (100,000 人) などがある。北米では地域レベルの出生コホート研究が多数実施されており, 最近では米国において国家規模の出生コホート The National Children's Study が, カナダでは MIREC, IRNPQ などの調査が開始された。そしてアジア諸国では台湾, 韓国, 中国にコホートができていますが, 日本では 2001 年から北海道と宮城県でそれぞれ胎児期から立ち上げの大規模出生コホートが運営されている。どのような環境化学物質曝露評価が行われてきたかその対象物質別に近年の研究をみると, 初期には鉛, 水銀などの重金属が関心を集めていたが, 有機塩素系農薬や PCB・ダイオキシンなど難分解性有機塩素化合物, 有機フッ素系難燃剤あるいはビスフェノール A, フタル酸エステル類などへと関心の変遷がみられる。

出生コホート研究において考慮すべきアウトカムの曝露要因には, 環境化学物質などの環境要因に加えて, 遺伝要因, 家庭環境や生活習慣などの社会要因がある。社会要因の影響を詳細に検討した研究として, イギリスの ALSPAC, デンマークの CCC (6,090 人) が知られているが, わが国においては, 出生後の健診からスタートした富山県や山梨県のコホートで, 乳幼児および小児を追跡する調査が実施されている。

Ⅲ. 「環境と子どもの健康に関する北海道研究」

1. 研究デザインの特徴

「環境と子どもの健康に関する北海道研究: 先天異常, 発達, 免疫アレルギー」The Hokkaido study on environment and children's health: malformation, development & allergy「」は 2 つのコホートで構成される。その特徴は 1) 低濃度の環境要因の影響解明に焦点を当てたこと, 2) 前向き研究とし母体血および臍帯血の採取保存により, 器官形成期など胎児期の環境要因について曝露測定を行ったこと, 3) 先天異常, 体格, 神経行動発達, 甲状腺機能, 免疫機能など種々のアウトカムを対象にリスク評価を行ったこと, さらに 4) 個人の感受性素因に着目し, 化学物質代謝酵素・Ah レセプター・神経伝達物質受容体等の遺伝子多型も考慮したハイリスク群の発見と予防対策の検討を行ったことである。

「札幌市内 1 産院コホート」では, 妊娠週数 23 ~ 35 週の妊婦 514 人とその出生児を前向きに追跡し, 児の神経発達への影響を測るために詳細な対面調査を実施している。BSID-II を 6 ヶ月時と 18 ヶ月時に実施, Fagan test を 7 ヶ月時に, 日本版 DDST を 18 ヶ月時に, 42 ヶ月時には日本版 K-ABC と母親の WAIS-R を, 43 ヶ月時には CBCL を実施し, 就学時以降は児の行動発達調査を実施している。加えて出生後の感染症, アレルギーなど免疫系の影響を調べて報告している (図 1)。

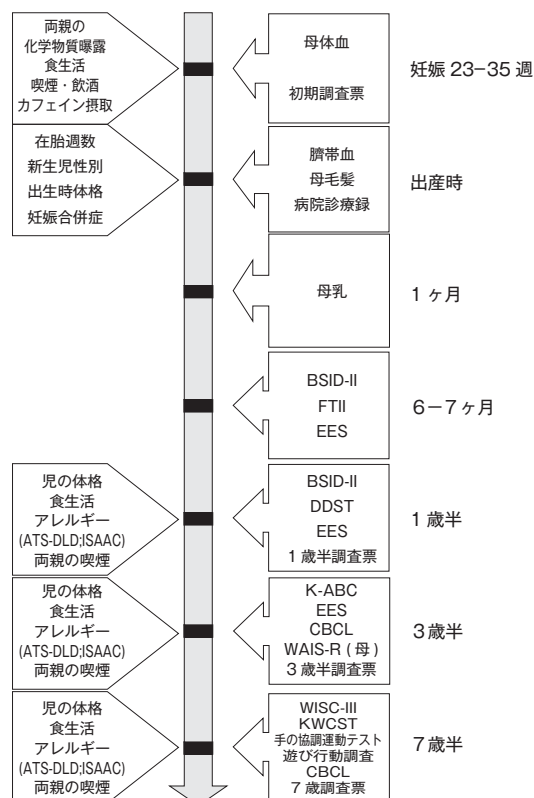


図 1 環境と子どもの健康に関する北海道研究 (札幌市内 1 産院コホート) のアウトカム測定

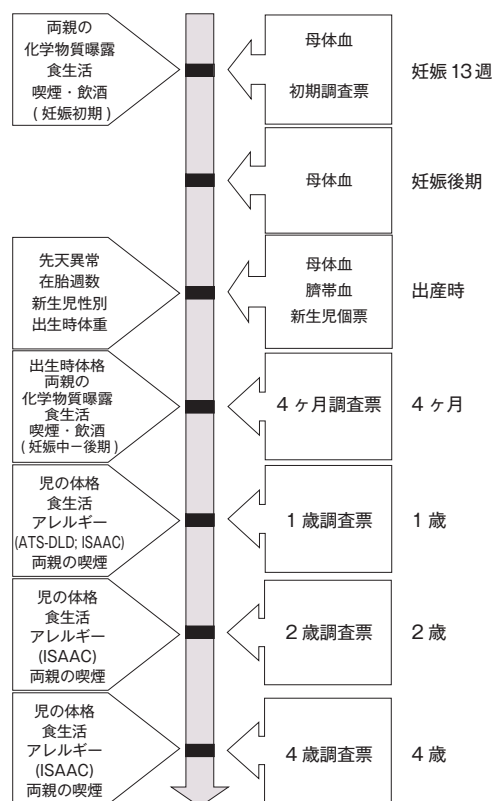


図 2 環境と子どもの健康に関する北海道研究 (北海道大規模コホート) のアウトカム測定

「北海道大規模コホート」は、全道の産科施設に協力をいただき器官形成期にあたる時期に母体血の採取と質問票の回収を行い、臍帯血を採取し、マーカー奇形 55 種を調べ、生後は、発育とアレルギー、行動発達に関し環境要因との関係を追跡している。20,000 人を目標に 2010 年 6 月現在、妊婦約 18,800 名が参加し、現在も登録を継続している。これまで尿道下裂、停留精巣の症例対照研究で環境要因とともに、エストロゲン代謝関連など遺伝的素因関与の可能性を報告してきたが、今後はその他の先天異常やアレルギー、小児発達障害などについて環境と遺伝の両面から新知見の集積が期待される⁷⁾(図 2, 3)。

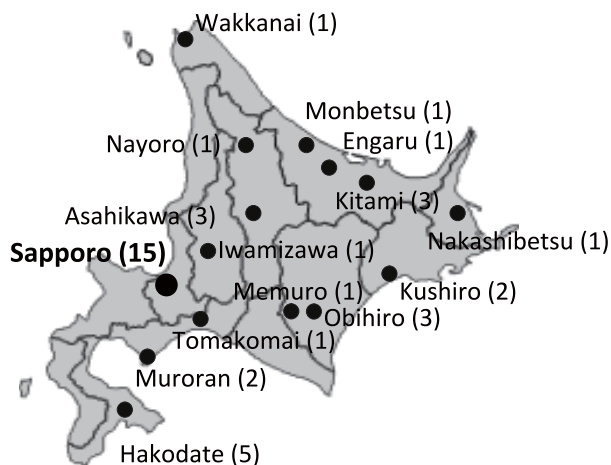


図 3 北海道コホートの構成

2. これまで得られた成果

(1) 環境化学物質の次世代影響

1) PCB・ダイオキシン類と出生時体格

PCDDs, PCDFs および PCBs は親油性かつ難分解性の有機塩素化合物で、環境中に広範囲に分布し、おもに食物連鎖を介してヒトの体内に蓄積される。生体内の半減期が長く体内に長期に蓄積され、また母乳および臍帯を介して母親から児へ移行する。高精度の GC/MS 分析を用いて、世界で初めて母体血中の PCDDs, PCDFs の同族異性体分析および dioxin-like PCBs 濃度を測定し、また WHO が設定した TEF を用いてダイオキシン類 (29 種類) の毒性等価量 (TEQ) の算出を行い、交絡要因を調整した結果、総 PCDDs 濃度、総 PCDFs/TEQ 濃度と出生時体重との間に有意な負の関連を認めた。男児では総 PCDDs 濃度、総 TEQ レベルが高いほどリスクを上げ出生時体重が有意に低かった。女児ではそのような傾向は認められなかった⁸⁾(表 1)。

2) 有機フッ素系難燃剤 PFOS, PFOA と出生時体格

1950 年頃から難燃剤として世界で使用されてきた PFOS, PFOA の濃度と出生時体重との関連を調べたところ、母体血清 PFOS 濃度は出生時体重との間に負の関連を認めた (log10-unit: $\beta = -148.8g$, 95%CI: -297.0 to -0.5)。しかし PFOA の影響は見られなかった⁹⁾。

3) ダイオキシン・PCB 類の児の神経発達に与える負の影響

児の神経発達に与える負の影響が示された。PCDFs と PCDDs の異性体濃度が高くなると生後 6 ヶ月時の BSID-

表 1. PCDDs/PCDFs および DL-PCBs と出生時体重の関係 (多重回帰分析)

log10 scale (pg/g lipid)	全体 ^{a)}			男児 ^{b)}			女児 ^{b)}		
	Beta ^{c)}	(95%CI)	p 値	Beta ^{c)}	(95%CI)	p 値	Beta ^{c)}	(95%CI)	p 値
<Total level>									
Total PCDDs	-92.5	(-282.2 to 97.1)	0.338	-125.7	(-402.3 to 150.8)	0.371	-19.3	(-294.0 to 255.5)	0.890
Total PCDFs	-272.7	(-505.8 to -39.5)	0.022 *	-237.6	(-595.2 to 119.9)	0.191	-304.9	(-620.6 to 10.7)	0.058
Total PCDDs/PCDFs	-101.7	(-294.6 to 91.2)	0.301	-136.6	(-418.3 to 145.1)	0.340	-28.7	(-307.5 to 250.1)	0.839
Total non-ortho PCBs	-113.5	(-281.9 to 54.9)	0.186	-90.7	(-350.4 to 169.0)	0.491	-122.4	(-347.9 to 103.2)	0.286
Total mono-ortho PCBs	-125.3	(-277.4 to 26.8)	0.106	-138.6	(-372.7 to 95.4)	0.244	-104.3	(-308.7 to 100.1)	0.315
Total DL-PCBs	-125.9	(-278.2 to 26.4)	0.105	-138.7	(-373.1 to 95.7)	0.245	-105.3	(-309.9 to 99.3)	0.311
Total PCDDs/PCDFs and DL-PCBs	-131.5	(-288.7 to 25.6)	0.101	-148.5	(-391.1 to 94.1)	0.229	-106.8	(-317.6 to 103.9)	0.319
<WHO-2006 ^{d)} > (TEQ pg/g lipid)									
Total PCDDs TEQ	-231.5	(-417.4 to -45.6)	0.015 *	-331.4	(-607.4 to -55.5)	0.019 *	-126.3	(-384.5 to 131.9)	0.336
Total PCDFs TEQ	-258.8	(-445.7 to -71.8)	0.007 **	-269.8	(-561.5 to 21.9)	0.070	-241.7	(-491.7 to 8.4)	0.058
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-256.4	(-448.6 to -64.2)	0.009 **	-338.7	(-628.2 to -49.1)	0.022 *	-173.9	(-437.6 to 89.8)	0.195
Total non-ortho PCBs TEQ	-116.1	(-245.9 to 13.7)	0.079	-107.3	(-306.1 to 91.5)	0.288	-114.8	(-289.4 to 59.8)	0.196
Total mono-ortho PCBs TEQ	-125.3	(-277.4 to 26.8)	0.106	-138.6	(-372.7 to 95.4)	0.244	-104.3	(-308.7 to 100.1)	0.315
Total DL-PCBs TEQ	-119.9	(-252.3 to 12.6)	0.076	-112.1	(-315.1 to 91.0)	0.278	-117.5	(-295.6 to 60.5)	0.195
Total TEQ	-220.5	(-399.2 to -41.9)	0.016 *	-289.5	(-561.7 to -17.3)	0.037 *	-144.2	(-386.7 to 98.4)	0.243

^{a)} Results are calculated as multiple linear regression models adjusted for gestational age, maternal age, maternal height, maternal weight before pregnancy, parity, smoking status during pregnancy, inshore fish intake, blood sampling period, and infant gender.

^{b)} Results are calculated as multiple linear regression models adjusted for gestational age, maternal age, maternal height, maternal weight before pregnancy, parity, smoking status during pregnancy, inshore fish intake, and blood sampling period.

^{c)} Beta coefficients represent the change in birth weight (g) for a 10-fold increase in the levels of PCDDs/PCDFs and DL-PCBs.

^{d)} The calculation of TEQ was estimated based on the WHO 2006 toxic equivalent factor values (Van den Berg 2006).

*p<0.05, **p<0.01

IIの得点が低くなる負の関連が、特に運動発達に顕著に見られた。Total TEQ 値も BSID-II の得点と有意な負の関連が運動発達で見られ低い得点と有意に関連した¹⁰⁾。

4) 免疫・アレルギーへの影響

母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血 IgE レベルが低下した¹¹⁾。18ヶ月までのアレルギー症状および感染症との関連を検討したところ、アレルギーとの有意な関係は認められなかったが、ダイオキシンレベルは中耳炎と関連が認められた。TEQ 値は PCDFs が1増加すると中耳炎オッズ比が1.36倍と有意に増加した。男児のみ母体血中ダイオキシンレベル増加に伴い中耳炎 OR の有意な増加が認められ、女児では有意な関連が認められなかった¹²⁾。

(2) 遺伝的感受性素因によるハイリスク群の存在

母親の CYP1A1 遺伝子, AhR 遺伝子, および GSTM1 遺伝子についてみると, AhR 遺伝子と CYP1A1 遺伝子の特定の組み合わせで体重への影響が-315gと最も低かった。CYP1A1 遺伝子 TC/CC 型では TT 型よりも酵素活性が上昇しているため、中間代謝物であるジオールエポキシドなどの発がん性物質の生成が促進され影響に個体差がみられたと考えられる¹³⁾。

発癌物質ニトロソアミン類代謝活性化に関与する NQO1 遺伝子の多型の検討も行った。喫煙母親の NQO1 遺伝子多型が CT/TT 型では体重が 77g 低いものに対して、CC 型では体重低下が 199g であった。NQO1 遺伝子の多型は身長と頭囲にも影響がみられ、より大きな低下を示した¹⁴⁾。妊娠初期に禁煙した場合は非喫煙の母親と変わらなかった。

(3) 北海道研究の今後の予定

北海道スタディは前向きであるのでバイアスが少なく利点は大きい。特に世界ではじめて同属異性体レベルで PCB・ダイオキシン類の胎児期曝露影響が詳細に検討され、体重に負の影響が示された。生後発達への影響や感染症罹患リスクを上げる可能性も示唆された。総 PCDDs 濃度、総 PCDFs/TEQ 濃度と出生時体重との関連には性差が認められ男児のほうが感受性は高かった。性差の原因については、Ah 受容体とエストロゲン受容体の両者の作用で引き起こされる可能性が示唆されている。しかし、詳細なメカニズムは不明であるので、今後検討を進める予定である。

Barker 仮説によれば胎児期に過酷な環境に適応し「儉約型」体質にプログラミングされれば小児期の肥満や成人期疾患につながる懸念があることが指摘されている。今後、能動喫煙と受動喫煙をコチニン量で評価しているので、それらと学童期までの発達などの関係について解析を進める予定である。また葉酸値を全員について測定しているので葉酸サプリメントの摂取や葉酸値そのものと児の胎内成長や先天異常などの解析も進行中である。

今後の課題として 1) アレルギーや ADHD などがより明確になる学童期以降までの追跡、2) 複合曝露による影響の評価、3) 生後曝露の測定と評価、4) エピジェネティック作用の検討が挙げられる。

IV. 国立保健医療科学院の役割

Colborn らによる「奪われし未来 (Our Stolen Future)」において、環境化学物質の内分泌かく乱作用の影響は胎児期が最も感受性が高いとされ、環境要因が子どもの健康に与える影響、とりわけ環境化学物質の胎児期曝露による影響に世界的な関心が高まって数多くのコーホートができた。わが国でも既によくデザインされた前向き研究が何本か実施されている。それらを成長に合わせて各時期に確実に追跡していくことが重要であるが、特に胎児期に参加した子どもが学童期を迎えた今、今後は社会要因についての研究が不可欠である。2006 年からわが国は先進国の中ではアメリカについて第 2 位の貧困層が多く (OECD 統計による)、13 人に一人の子どもが貧困と言われる中、社会的要因の役割が高くなってきている。北海道スタディではそれらを含めた調査や解析によって健康障害や疾病のリスク要因を明らかにしていくことになるが、今年から開始されるエコチル調査においても同様のアプローチが一層必要になるであろう。したがって、子どもの健康と環境に関する多くのエビデンスの解明に、国立保健医療科学院が特に「社会的要因」の重要性を指摘し、エコチル調査とは別途、妊婦や乳幼児、学童のパネル調査を計画実施するなど、地域社会における子どもたちの健康と安全の問題に、これまで以上に積極的な関与と情報発信が不可欠である。

謝辞

「環境と子どもの健康に関する北海道研究」は、北海道大学環境健康科学研究教育センター、同大学院医学研究科公衆衛生学分野、同大学院医学研究科産科生殖医学分野、同大学院医学研究科婦人科学分野、同大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野、同大学院医学研究科小児科学分野、札幌医科大学産婦人科学講座、旭川医科大学産婦人科学講座および北海道大学大学院獣医学研究科毒性学分野の協力で実施されている。また福岡県保健環境研究所と星薬科大学薬品分析化学講座、国立水俣病研究センター、札幌市立衛生研究所との共同研究である。長期間のコーホートは文部科学省および厚生労働省の研究費で進めている。

本研究に参加されているお母さんとお子様達、全ての病医院の医師・職員の方々に感謝します。協力機関は、札幌東豊病院、青葉産婦人科クリニック、秋山記念病院、旭川医科大学附属病院、旭川赤十字病院、岩見沢こども・産婦人科クリニック、遠軽厚生病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、王子総合病院、帯広協会病院、帯広厚生病院、北見赤十字病院、北見レディースクリニック、勤医協札幌病院、釧路赤十字病院、釧路労災病院、慶愛病院、幌南病院、公立芽室病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、札幌医科大学附属病院、札幌厚生病院、札幌徳州会病院、市立札幌病院、市立土別総合病院、市立函館病院、市立稚内病院、白石産科婦人科病院、新日鐵室蘭総合病院、手稲溪仁会病院、

天使病院, 道立紋別病院, 中標津町立病院, 中村病院, 名寄市立総合病院, 日鋼記念病院, 函館五稜郭病院, 函館中央病院, はしもとクリニック, 朋佑会札幌産科婦人科, 北海道大学病院である。

文献

- 1) Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story. New York: Dutton; 1996. (邦訳) シーア・コルボーン, ダイアン・ダマノスキ, ジョン・ピーターソン・マイヤーズ, 著. 長尾力, 訳. 奪われし未来. 東京: 翔泳社; 1997.
- 2) 湯浅資之, 岸玲子. 前向き出生コホート研究の現状と課題—「環境と子ども健康に関する北海道スタディ」を基に—. 日本衛生学会雑誌. 2009;64(4):774-81.
- 3) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, et al. Cohort profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol* 2010; doi: 10.1093/ije/dyq071
- 4) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-81.
- 5) 岸玲子, 佐田文宏, 西條泰明. 内分泌かく乱化学物質によるヒトへの影響—疫学研究の現状と課題. 保健医療科学 2005;54(1):7-16.
- 6) 岸玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 倉橋典絵, 加藤静恵, 中島そのみ, 佐々木成子. 内分泌かく乱化学物質の小児への影響に関する疫学研究—現状と課題. 日本衛生学雑誌 2006;61(1):19-31.
- 7) Kishi R, Sata F, Yoshioka E, et al. Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):191-203.
- 8) Konishi K, Sasaki S, Kato S, et al. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 2009; 109(7):906-13.
- 9) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, et al. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009;117: 660-67.
- 10) Nakajima S, Saijo Y, Kato S, et al. Effects of prenatal exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114(5):773-8.
- 11) Washino N, Saijo Y, Konishi K, et al. The Effect of prenatal exposure to Dioxins on cord serum IgE. *Organohalogen Compounds* 2007;69:2106-8.
- 12) Kishi R, Washino N, Miyashita C et al. 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 Int. Conference on CEH, Busan, Korea., 2009.
- 13) Sasaki S, Kondo T, Sata F, et al. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod* 2006;12(2):77-83.
- 14) Sasaki S, Sata F, Katoh S, et al. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and Polymorphisms in the N-Nitrosamine-metabolizing enzyme genes NQO1 and CYP2E1. *Am J Epidemiol* 2008;167:719-26.