

- compound accumulation in Steller sea lion *Eumetopias jubatus* migrating along the coast of Hokkaido in northern Japan. *Jpn J Toxicol.* 2003;6(1):1-10
31. 野々村克也、柿崎秀宏、柴田 隆、守屋仁彦：混合型生殖腺形成異常症。日本臨床 62(2): 313, 2004
- 2) 学会発表
1. 倉橋典絵、西條泰明、佐田文宏：「内分泌かく乱物質と尿道下裂・停留精巣など泌尿生殖系先天異常に関する疫学研究」、第74回日本衛生学会総会(ミニシンポジウムI:「内分泌かく乱物質の人への影響...我が国における疫学研究の成果と今後の課題」)、東京(2004.3.24-27)
2. 森岡 三果、倉橋 典絵、貢 英彦、西條 泰明、佐田 文宏、水上 尚典、櫻木 範明、工藤 隆一、石川 睦男、岸 玲子「妊婦の葉酸値と先天異常及び出生時体重との関連」第74回日本衛生学会、東京、2004年3月
3. 倉橋 典絵、笠井 世津子、柴田 隆、柿崎秀宏、野々村 克也、佐田 文宏、岸 玲子「停留精巣と異物代謝酵素の遺伝子多型」第74回日本衛生学会、東京、2004年3月
4. 笠井世津子、佐田文宏、倉橋典絵、川口真未、村雲雅志、柴田隆、柿崎秀宏、野々村克也、小柳知彦、岸玲子：「ステロイド代謝酵素遺伝子多型と尿道下裂リスク」、第74回日本衛生学会総会、東京(2004.3.24-27)
5. Sata F, Yamada H, Yamada A, Kato EH, Kataoka S, Saijo Y, Kondo T, Minakami H, and Kishi R: A polymorphism in the CYP17 gene relates to the risk of recurrent pregnancy loss. 15th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Perth (2003.9.23-26)
6. 山田秀人、佐田文宏、西條泰明、平山恵美、島田茂樹、森川 守、岸 玲子、水上尚典：「習慣流産と遺伝子多型：GSTM1, IL-6, CYP17」、第18回日本生殖免疫学会、山口(2003.11.28)
7. 佐田文宏、鈴木佳奈、近藤朋子、西條泰明、平山恵美、山田秀人、水上尚典、岸玲子：「カフェイン摂取、CYP1A2遺伝子多型と不育症リスク」、第74回日本衛生学会総会、東京(2004.3.24-27)
8. Yamada H, Sata F, Kato EH, Saijo Y, Kataoka S, Morikawa M, Shimada S, Kishi R, Minakami H: A polymorphism in the CYP17 gene and fetal growth restriction. 6th World Congress of Perinatal Medicine, (September 13-16, Osaka) 2003
9. 山田秀人：自己免疫疾患合併妊娠の管理、北海道産婦人科医会学術研修会、学術研修講演(札幌、6月14日) 2003年
10. Hayashi T, Endo T, Yamazaki K, Kitajima T, Hayashi T, Kudo R. The expression of klotho gene and protein in the placenta of preeclampsia. *Placenta* 2003, 24: A. 42.
11. 林 卓宏、北島義盛、山崎清大、遠藤俊明、工藤隆一：妊娠中毒症胎盤における老化抑制遺伝子(klotho gene)の発現について、第55回日本産婦人科学会、福岡、2003年4月12~15日
12. ヒトSYCP3遺伝子の単離およびその機能解析、第55回日本産婦人科学会、福岡(04/12-15/03)
13. Nakano et al. マウス肝におけるCYP1A2誘導に伴うウロポルフィリン生成の制御機構—鉄による効果—、第135回日本獣医学会(平成15年春)
14. Saji et al. ウグイを用いた小樽、石狩、美国港周辺の環境汚染の評価、第135回日本獣医学会(平成15年春)
15. Ibrahim et al. Down-regulations of expressions of PPAR-alpha and AhR target genes by AhR and PPAR-alpha ligands, respectively, 第135回日本獣医学会(平成15年春)
16. Nakano et al. マウス肝におけるCYP1A2誘

- 導に伴うウロポルフィリン生成の制御機構  
—鉄による効果—, 第30回 日本トキシコロジー学会
17. Sasaki et al. 抗菌剤フラゾリドンとその代謝物が肝薬物代謝酵素系に与える影響, 第30回日本トキシコロジー学会
18. Joji Tsunada, Mayumi Ishizuka, Akio Kazusaka and Shoichi Fujit. Transient neonatal exposure of brain to testosterone surge initiates amplification of testosterone production in astrocytes, 環境ホルモン学会 第6回研究発表会
19. Naosuke Saji, Mayumi Ishizuka, Akio Kazusaka, Shoichi Fujita. Biomonitoring of the Harbor Seawater Environment in Hokkaido Coast with Induced Hepatic Cytochrome P450 of Minnow, 環境ホルモン学会 第6回研究発表会
20. Hiroshi Hoshino, Shoichi Fujita, Yoko Goto, Takeomi Isono, Tsuyoshi Ishinazaka, Vladimir N. Burkanov, Yasuhiro Sakurai. Organochlorine pollutions in Steller SeaLions Eumetopias Jubatus living in the far eastern waters, Annual Meeting of Society of Environmental Toxicology and Chemistry in New Zealand
21. Hyung-Sub Kim, Mayumi Ishizuka, Akio Kazusaka, Shoichi Fujita. Short period exposure of di-(2-ethylhexyl) phthalate regulates testosterone and arachidonic acid metabolisms in testis of prepubertal rats, Annual Meeting of Society of Environmental Toxicology and Chemistry in New Zealand
22. 佐治尚介、石塚真由美、数坂昭夫、藤田正一  
ウグイを用いた小樽、石狩、美国港周辺の環境汚染の評価, バイオアッセイ研究会・環境毒性学会
23. 星野広志、藤田正一、後藤陽子、磯野岳臣、石名坂豪、Vladimir N. Burkanov, 桜井泰憲  
Organochlorine pollutions in Steller SeaLions Eumetopias Jubatus living in the far eastern waters (極東海域に棲息するトドにおける有機塩素系化合物汚染), バイオアッセイ研究会・環境毒性学会
24. Hyung-Sub Kim, Mayumi Ishizuka, Akio Kazusaka, Shoichi Fujita. Short period exposure of di-(2-ethylhexyl) phthalate regulates testosterone and arachidonic acid metabolisms in testis of prepubertal rats, バイオアッセイ研究会・環境毒性学会
25. 岡田文雄, 伊藤里恵, 井之上浩一, 吉村吉博, 中澤裕之「カラムスイッチング-LC/MSを用いたヒト血液中有機フッ素系化合物の分析」フォーラム2003: 衛生薬学・環境トキシコロジー (仙台: 10月23, 24日)
26. 岡田文雄, 伊藤里恵, 井之上浩一, 中澤裕之「有機フッ素系化合物のヒトへの暴露状況—オンライン前処理-LC/MS法を用いた血液試料の分析法開発」第6回環境ホルモン学会 (仙台: 12月2, 3日)
27. 井之上浩一, 花岡知之, 岡田文雄, 伊藤里恵, 小林実夏, 月野浩昌, 津金昌一郎, 中澤裕之「有機フッ素系化合物のヒトへの暴露状況—日本人の地域・食事摂取と血液濃度の分析」第6回環境ホルモン学会 (仙台: 12月2, 3日)
28. 伊藤 里恵, 井之上 浩一, 野澤 資亜利, 岡田 文雄, 吉池 美紀, 岩本晃明, 中澤 裕之「有機フッ素系化合物のヒトへの曝露状況—健康男性における血液及び精漿中濃度」第6回環境ホルモン学会 (仙台: 12月2, 3日)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 前向きコホート研究による先天異常モニタリング、 特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明 進捗状況と対象妊婦の属性について

主任研究者	岸 玲子	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教授
分担研究者	水上 尚典	北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野教授
	櫻木 範明	北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座婦人科学分野教授
	工藤 隆一	札幌医科大学産婦人科学講座教授
	石川 睦男	旭川医科大学産婦人科学講座教授
	佐田 文宏	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授

### 研究要旨

近年、欧米を中心に、尿道下裂・停留精巣の発生率の増加傾向が報告されているのをはじめとして、内分泌かく乱物質の胎児への影響の有無が問われている。しかし、実際の曝露量と疾患との直接的な関連を示した報告はほとんどない。そこで、今回の研究では、尿道下裂、停留精巣をはじめ、その他の先天異常の疫学研究を地域ベースで行うことで、北海道での発生率を把握し、また、内分泌かく乱物質の曝露量を測定し、内分泌かく乱物質と疾患との直接的な関連を検討することで、リスク評価を行い、また、これらの環境要因の検討と同時に、内分泌かく乱物質の代謝に関係の深い薬物代謝酵素等の遺伝子多型について、個体の感受性の検討を行い、予防へとつなげることを目的とし、北海道の参加施設に通院する妊婦を対象に調査を行った。平成15年2月から平成16年1月までの、参加妊婦人数は、2245人である。平成15年11月までに回収済みの妊婦1262人の調査票を対象として、北海道における妊婦の属性について集計した。栄養補助剤（サプリメント）を服用している妊婦の割合は、19.9%であった。また、服用開始時期は、葉酸、鉄剤については、妊娠がわかってから服用した割合が高かった。妊娠前の妊婦の喫煙率は、38.5%であり、妊娠初期も喫煙している割合は12.5%と高率であった。夫の喫煙習慣については、妻の妊娠中も喫煙している割合が66.3%であった。妊娠初期に何らかの職業性化学物質曝露を受けている妊婦は15.0%、夫は29.8%であった。本調査票に答えた妊婦から出生した児は、まだ、少ないので、妊娠中の環境要因と、出生した児との関連については、検討できていないが、今後、本調査票、及び、血液・臍帯血中の化学物質濃度を用いて、曝露量の測定を行い、疾患との直接的な関連を検討する。

### 研究協力者

山田 秀人

（北海道大学大学院医学研究科  
生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野）

林 卓宏、遠藤 俊明、北島 義盛、

林 巧

（札幌医科大学産婦人科学講座）

田熊 直之、宮本 敏伸、山下 剛

（旭川医科大学産婦人科学講座、附属病院）

西條 泰明、貢 英彦、倉橋 典絵、

森岡 三果、鈴木 佳奈

（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）

兼元 敏隆（北海道産婦人科医会会長）

### 研究協力機関

青葉産婦人科病院、秋山記念病院、岩見沢こども・産婦人科クリニック、旭川医科大学附

属病院、旭川赤十字病院、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、札幌社会保険総合病院、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、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、道立紋別総合病院、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、美幌国保病院、朋佑会札幌産婦人科病院、北海道大学医学部附属病院、稚内市立病院（平成16年1月まで）

## A. 研究目的

近年、欧米を中心に、尿道下裂・停留精巣の発生率の増加傾向が報告されている。ICBDMS(International Clearinghouse for birth Defects Monitoring Systems)による報告によると、1990年代以降に、米国、デンマーク、ノルウェー等で尿道下裂の増加傾向が報告され、また、米国では停留精巣の増加も報告されている(1)。

日本では、日本産婦人科医会で、先天異常のモニタリングが行われており、尿道下裂の増加傾向が報告されている(2)。しかし、平成12年度、北海道大学腎泌尿器外科学分野の調査においては、1985～98年の北海道内における尿道下裂の手術例について詳細に調べたが、男児出生1万人あたり平均7.6人で、増加傾向は認められなかった(3)。一方、停留精巣は、満1歳までは自然下降も期待されるので、日本では、出生時でのモニタリングから除外されている。

尿道の形成や精巣の下降には性ホルモンが関与しており、ラットによる動物実験で、1970年代に流産防止薬として使用された合成ホルモン剤のDES(Diethylstilbestrol)による胎児期曝露や(4)、

近年、内分泌かく乱物質として注目されている可塑剤であるフタル酸エステル類曝露(5,6)が尿道下裂、停留精巣を引き起こすことが報告され、疫学研究でも、DESの胎児への曝露が尿道下裂、停留精巣など尿路生殖器異常を引き起こした報告があったことなどから、内分泌かく乱物質との関連の有無が問われている。また、その他の奇形では、動物実験で、ダイオキシン曝露による口蓋裂の発生も報告されている(7)。

しかし、実際の曝露量と疾患との直接的な関連を示した報告はほとんどない。

そこで、今回の研究では、尿道下裂、停留精巣をはじめ、その他の先天異常の疫学研究を地域ベースで行うことで、北海道での発生率を把握し、また、内分泌かく乱物質の曝露量を測定し、内分泌かく乱物質と疾患との直接的な関連を検討することで、リスク評価を行う。また、これらの環境要因の検討と同時に、内分泌かく乱物質の代謝に関係の深い薬物代謝酵素等の遺伝子多型について、個体の感受性の検討を行い、予防へとつなげることを目的としている。

## B. 研究方法

北海道産婦人科医会、北海道産科婦人科学会、北海道大学産科・生殖医学分野、北海道大学婦人科学分野、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、北海道大学公衆衛生学分野が協力し、平成16年1月までで、北海道の43病院の協力を得て、調査を行っている。

参加病院を受診する全妊婦を対象とした前向きコホートを設定し、同意を得、調査票への記入とともに、器官形成期である妊娠初期をはじめとして、妊娠後期・出産時の母体血、臍帯血を採取、凍結保存し、内分泌かく乱物質（PCB・ダイオキシン・フタル酸エステル・ビスフェノールAなど）の、直接的な曝露量の測定を行い、疾患との直接的な関連を検討する。また、日本人が豊富に摂取する大豆などに含有し、エストロゲン活性を有する植物エストロゲンの濃度、また、妊娠前からの十分量の摂取により多くの奇形のリスクを低減さ

せると報告のある葉酸の測定も行う。さらに、これらの環境要因の検討と同時に、内分泌かく乱物質の代謝に関係の深い薬物代謝酵素等の遺伝子多型（CYP1A1, GSTT1, GSTM1 など）について検討する。

調査票の内容は、妊婦の基本的属性、妊婦の既往歴、出産歴などをはじめ、妊娠中の内分泌かく乱物質曝露が胎児に与える影響を追求するため、器官形成期である妊娠初期の飲酒、喫煙、服薬、経口避妊薬の服用の有無、職業性化学物質曝露の有無、栄養補助剤（サプリメント）服用の有無とその時期、などを調査項目としている。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、参加病院の倫理委員会または代表研究機関の倫理委員会にて、全て承認されている。本研究のデータ保管は、個人情報管理者を置き、厳格な管理が行われ、調査結果の公表に際しては、個人名を公表したり、個人を特定できる形にはせず、妊婦のプライバシーは厳重に保護されている。

### C. 研究結果

#### 参加妊婦状況および出生児について

北海道の産科病院の42病院の協力が得られ、38病院で調査を実施している。4病院は、倫理委員会申請中である。平成15年2月から平成16年1月までの、参加妊婦人数は、2245人である。そのうち、平成16年1月までに、150人が出生している。うち、何らかの奇形をもつ児は8人であり、その奇形の内訳は、尿道下裂、停留精巣、異形成腎、心奇形、水頭症、二分脊椎、口唇口蓋裂、多指症、多趾症、尿膜間遺残症、横隔膜ヘルニアである。その他、子宮内発育遅延5例、羊水過少1例であった。

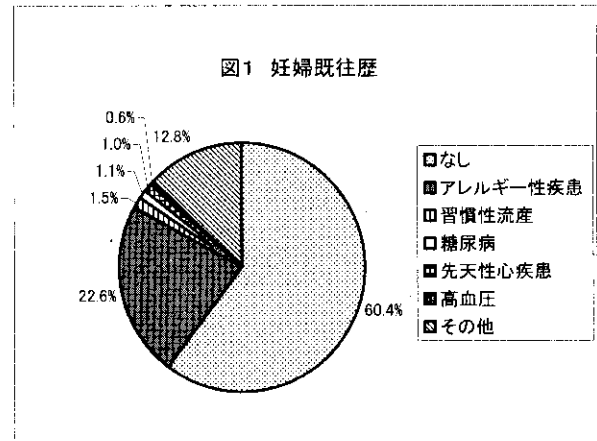
#### 調査票について

平成15年11月までに回収済みの妊婦1262人の調査票を対象として、北海道における妊婦の属性について集計した。（回収率36.2%）

妊婦の平均年齢は29.3±4.5才で、初産と経産の

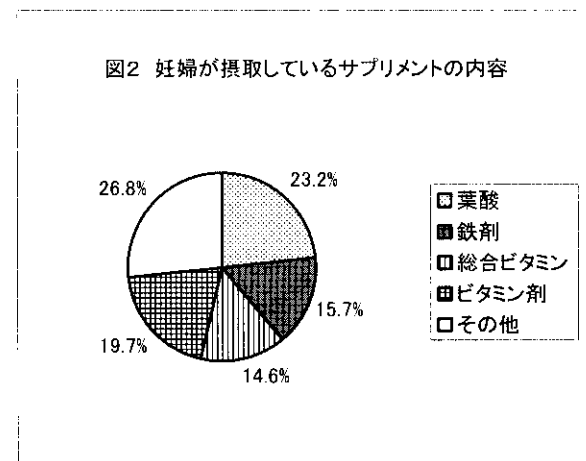
割合は、それぞれ、48.2%、51.8%であった。妊婦のBody Mass Index (BMI) は、21.0±3.2であった。

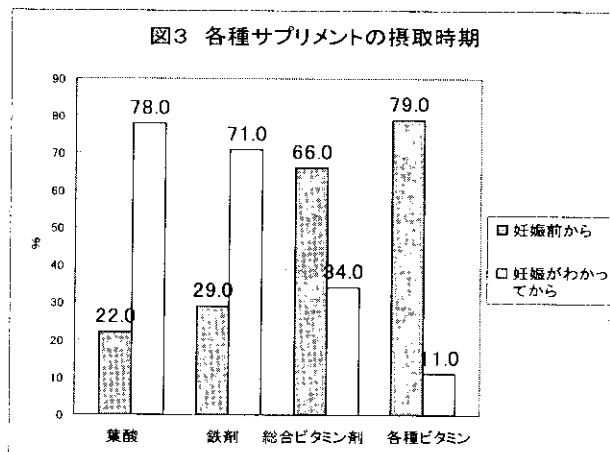
妊婦の既往歴として、多かった疾患順に、アレルギー疾患22.6%（鼻炎、アトピー性皮膚炎など）、習慣性流産1.5%、糖尿病1.1%、先天性心疾患1.0%、高血圧0.6%であった（図1）。



今回の妊娠で、排卵誘発剤の投与をうけた割合は、2.8%であった。妊娠初期に経口避妊薬を服用していた割合は、0.4%であった。

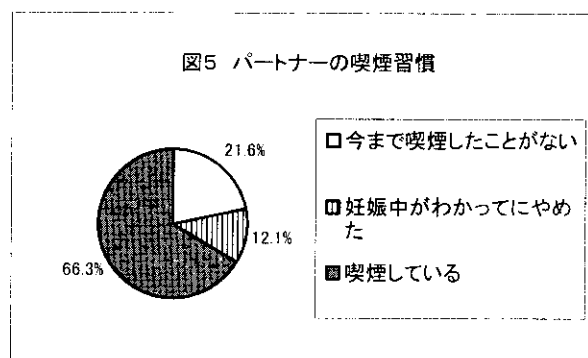
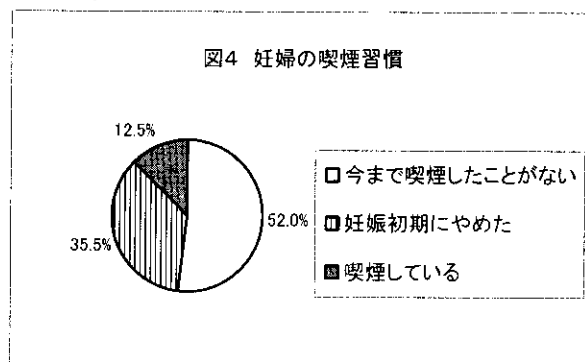
栄養補助剤（サプリメント）を服用している妊婦の割合は、19.9%であった。服用しているサプリメントの内訳は、葉酸23.2%、鉄剤15.7%、総合ビタミン剤14.6%、各種ビタミン剤19.7%であった（図2）。また、服用開始時期は、葉酸、鉄剤については、妊娠がわかってから服用した割合が高く、総合ビタミン剤、各種ビタミン剤については、妊娠前から服用している割合が高かった（図3）。





妊婦の飲酒習慣については、毎日飲酒している割合は1.3%、週に数回の飲酒は5.7%、月に数回の飲酒は6.8%であり、妊娠がわかってからやめた割合は49.3%であった。

妊婦の喫煙習慣については、妊娠前の喫煙率は、38.5%であり、妊娠初期も喫煙している割合は12.5%、妊娠がわかってやめた割合は、35.5%であった。また、妊婦の職場における受動喫煙状況については、妊娠前には、いつも吸った割合が36.5%であったのに対し、妊娠がわかってからは18.8%と減っていた（図4）。また、夫の喫煙習慣については、妻の妊娠中も喫煙している割合が66.3%と高く、妊娠がわかってからやめた割合は、12.1%であった（図5）。



妊婦の妊娠初期の職業性化学物質曝露については、多い順に、有機溶剤（エタノール、トルエン、キシレンなど）5.7%、医薬品（麻酔薬、抗がん剤など）4.2%、石油製品（石油、ディーゼル燃料、ガソリンなど）0.5%、除草剤・殺虫剤噴霧0.5%、放射線曝露3.3%、ゴミ焼却炉0.5%であった。パートナーの妊婦妊娠初期の職業性化学物質曝露については、多い順に、石油製品10.5%、有機溶剤8.1%、除草剤・殺虫剤噴霧3.5%、放射線曝露2.2%、医薬品の取り扱い2.1%、ゴミ焼却炉1.5%であった（表1）。

表1 妊娠中の職業性化学物質曝露

化学物質曝露	母親の曝露 (%)	父親の曝露 (%)
なし	85.0	70.2
有機溶剤	5.7	8.1
石油製品	0.5	10.5
除草剤・殺虫剤噴霧	0.5	3.5
放射線曝露	3.3	2.2
ごみ焼却炉・焼却灰	0.5	1.5
医薬品取り扱い	4.2	2.1
その他の化学物質	0.3	1.9

#### D. 考 察

全国の一般住民の妊婦を対象にした鈴木らのアンケートによる妊婦の属性と比較したところ、平均年齢は、29.3才±4.5であり、本調査と同じであった(8)。

妊婦のホルモン剤投与の既往と疾患との関連をみるために、排卵誘発剤投与の有無と、経口避妊剤の服用についての質問を行ったが、いずれも低い割合であった。

近年、各国の疫学調査において、葉酸の服用により、二分脊椎を始め、様々な奇形のリスクを低減させることが報告されている(9)。日本でも、厚生労働省が、妊娠可能な女性における葉酸の十分量の摂取を勧めており、また、栄養補助剤（サプリメント）が、コンビニエンスストアで販売され

るなどの入手のしやすさが最近の特徴である。本研究では栄養補助剤を服用している妊婦が2割を占めた。葉酸については、妊娠がわかってからの服用者が多いことから、厚生労働省が推奨する、葉酸摂取の時期は妊娠前1か月から妊娠3か月であることが、未だ、周知されていない可能性がうかがわれた。

妊婦の喫煙習慣に関して、本調査では、妊娠初期も喫煙している割合は12.5%、妊娠がわかってやめた割合は、35.5%であった。Iokaらの大阪の妊婦を対象とした調査では、妊娠中に喫煙率が20.3%から3.4%に減少し(10)、斉藤の東京の妊婦を対象とした調査では、13.9%から4.4%に減少した(11)との報告がある。また、田村の弘前大学医学部附属病院の妊婦を対象とした調査では、喫煙率は3.1%であった(12)。北海道の女性の喫煙率は全国で一番高いことが報告されており、27.5%である(13)。Ohmiらの北海道4地域（別海、中標津、標津、羅臼）の妊婦を対象に行った調査では、妊娠初期の20代妊婦の喫煙率は50.1%、30代妊婦34.7%と高率であった(14)が、本調査でも高いことが示された。

妻の妊娠中の夫の喫煙状況については、あまり報告がないが、斉藤の調査では、妊娠前の夫の喫煙率55.2%、妊娠中53.4%であり、喫煙率は、1.8%しか低下しなかった。本調査では、妻の妊娠中も喫煙している割合が66.3%と高く、妊娠がわかってからやめた割合は、12.1%であり、夫の喫煙率の高かった(11)。

妊娠中の喫煙が胎児の発育や早産、また、口唇口蓋裂(15)などの奇形に影響を及ぼすことが多く報告されている。今後、本調査でも、喫煙していた妊婦から出生した児への影響(子宮内発育遅延、出生時体重、在胎週数、奇形など)を評価する予定である。

Vrijheidらが、職業性化学物質曝露と尿道下裂の関連を調べたところ、明らかには、証明できなかったが、PhthalateやAlkyl phenolic compoundsに曝露されうる美容師の尿道下裂児を出生する社会階級で調整する前のオッズ比は高

かった、という報告がある(16)。本調査でも、職業性化学物質曝露による、内分泌かく乱物質と奇形との関連を考察する予定である。

本調査票に答えた妊婦から出生した児は、まだ、少ないので、妊娠中の環境要因と、出生した児との関連については、検討できていないが、今後、本調査票、及び、血液・臍帯血中の化学物質濃度を用いて、曝露量の測定を行い、疾患との直接的な関連を検討する。

## E. 結 論

北海道の参加施設に通院する妊婦を対象に調査を行い、北海道における妊婦の属性について集計した。栄養補助剤（サプリメント）を服用している妊婦の割合は2割であった。妊娠前の妊婦の喫煙率は、38.5%であり、妊娠初期も喫煙している割合は12.5%と高率であった。夫の喫煙習慣については、妻の妊娠中も喫煙している割合が66.3%であった。妊娠初期に何らかの職業性化学物質曝露をうけている妊婦は15.0%、夫は29.8%であった。本調査票に答えた妊婦から出生した児は、まだ、少ないので、妊娠中の環境要因と、出生した児との関連については、検討できていないが、今後、本調査票、及び、血液・臍帯血中の化学物質濃度を用いて、曝露量の測定を行い、疾患との直接的な関連を検討する。

## 参考文献

- (1) Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999; 107:297-302
- (2) Sumiyoshi Y, Hirahara F, and Sakamoto S. Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. *Congenital Anomalies* 2000; 40: S76-S86
- (3) 岸 玲子、小柳知彦、藤本征一郎：「内分泌かく乱物質の生殖機能と次世代への影響、とくに生殖泌尿器系・先天異常の成因に関する疫

- 学的研究」平成12年度 厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）研究報告書
- (4) McLachlan JA, Newbold RR, Reproductive Tract Lesions in Male Mice Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. *Science* 1975; 190: 991-992
- (5) Gray Jr. LE, et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58: 350-365
- (6) Mylchreest, E. et al. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.* 2000; 55: 143-151
- (7) Pratt RM, et al. 2,3,7,8-TCDD-induced cleft palate in the mouse: Evidence for alterations in palatal shelf fusion. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1984; 4: 427-436
- (8) 鈴木 他 本邦における妊婦の睡眠問題に関する疫学的研究 日公衛誌 2003; 50: 526-538
- (9) Czeizel AE, et al. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology.* 1996 Jun;53(6):345-51.
- (10) Ioka A, et al. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking. *J Epidemiol.* 2003; 13: 90-95
- (11) 斉藤 麗子 妊婦と夫の喫煙状況と出生児への影響 日公衛誌 1990; 38: 124-131
- (12) 田村 一郎 喫煙ならびに受動喫煙に関する研究 第2報 喫煙ならびに受動喫煙の妊婦や胎児に対する影響 弘前医学 1998; 50: 53-61
- (13) 日本たばこ全国喫煙調査  
<http://plaza.umin.ac.jp/~harasho/nsmk/hokkaido/031111.htm>
- (14) Ohmi H, et al. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. 2002; 44: 55-59
- (15) Biggs ML. et al. Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington state. *Epidemiology* 2002; 13: 197-204
- (16) Chung KC et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleftlip/ palate. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 105 : 485-491
- (17) Vrijheid M. et al. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 543-550

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 岸 玲子 「前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明」を開始して 北産婦医学会報 2003;112: 76-78
- (2) Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, Sata F, Kishi R. The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan, *J Epidemiol*, in press

### 2. 学会発表

倉橋典絵、西條泰明、佐田文宏：「内分泌攪乱物質と尿道下裂・停留精巣など泌尿生殖系先天異常に関する疫学研究」、第74回日本衛生学会総会（ミニシンポジウムⅠ：「内分泌攪乱物質の人への影響...我が国における疫学研究の成果と今後の課



題]）、東京（2004.3.24-27）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

## 喫煙が血清葉酸値に及ぼす影響～北海道の妊婦を対象とした調査より

主任研究者	岸 玲子	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教授
分担研究者	水上 尚典	北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野教授
	櫻木 範明	北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座婦人科学分野教授
	工藤 隆一	札幌医科大学産婦人科学講座教授
	石川 睦男	旭川医科大学産婦人科学講座教授
	佐田 文宏	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授

### 研究要旨

葉酸は、生体内では、DNA合成の際の補酵素として重要であるほか、欠乏すると、流産や胎児発育遅延、胎児奇形の発生と関連しているとの報告がある高ホモシステイン血症となりうるので、周産期疾患の予防の観点からも、葉酸は重要な栄養素であると考えられる。また、葉酸摂取により予防される二分脊椎の発生率が我が国で増加しており、喫煙により葉酸値が低下することから、女性の喫煙率が高い北海道の妊婦で喫煙と葉酸値との関連を調査した。723人の妊娠13週未満の血清を、CLIA法を用いて葉酸の測定を行ったところ、全妊婦の平均血清葉酸値は、7.5ng/mlであり、非喫煙群と比較して、喫煙群の血清葉酸値は有意に低かった。今回対象とした妊婦から出生した児の転帰については、追跡中である。今後、血清葉酸値・喫煙・その他の環境要因・遺伝子多型による感受性素因と、児への影響（奇形、子宮内発育遅延、出生時体重、在胎週数など）を評価する予定である。

### 研究協力者

山田 秀人

（北海道大学大学院医学研究科  
生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野）

林 卓宏、遠藤 俊明、北島 義盛、  
林 巧

（札幌医科大学産婦人科学講座）

田熊 直之、宮本 敏伸、山下 剛  
（旭川医科大学産婦人科学講座、附属病院）

西條 泰明、貢 英彦、倉橋 典絵、  
森岡 三果、鈴木 佳奈

（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）

### 研究協力機関

青葉産婦人科病院、秋山記念病院、岩見沢こども・産婦人科クリニック、旭川医科大学附属病院、旭川赤十字病院、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、札幌社会保険総合病院、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、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、道立紋別総合病院、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、美幌国保病院、朋佑会札幌産婦人科病院、北海道大学医学部附属病院、稚内市立病院（平成16年1月まで）

### A. 研究目的

葉酸は、ビタミンB群に属する水溶性ビタミンであり、生体内では、DNA合成の際の補酵素とし

て重要であるほか、アミノ酸であるホモシステインの代謝に関連する。葉酸は、ホモシステインをメチオニンに転換する課程に不可欠であり、葉酸が欠乏すると、ホモシステインが高値となる。高ホモシステイン血症は、流産(1)や胎児発育遅延(2)、胎児奇形(3,4)の発生と関連しているとの報告があり、周産期疾患の予防の観点からも、葉酸は重要な栄養素であると考えられる。

近年、欧米を中心とした諸外国において、二分脊椎などの神経管欠損についての疫学研究が行われ、妊娠可能な年齢の女性における葉酸の摂取がその発症のリスクを低減することが報告されている(5)。一方、我が国では、諸外国と比較して、二分脊椎の発症率が低いことなどの理由から、これまで関連する疫学調査はほとんど行われていない。しかし、国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring:ICBDMS)、及び、日本産婦人科医会によると、我が国の二分脊椎の発症率が増加傾向にあることが報告された(6)こと、今後、我が国の食生活の多様化により、食物摂取の個人格差が大きくなり、葉酸摂取が不十分なものが増加することも懸念されることから、妊娠可能な女性の葉酸について、検討すべき課題であると考えられる。また、Werschらの報告によると、オランダの妊婦を対象とした調査によると、喫煙によって、葉酸値が低下することも報告されており(7)、北海道の女性の喫煙率が、全国平均13.6%と比較して、27.5%と高く、全国で一番の喫煙率であることから、北海道の妊婦における喫煙と葉酸値との関連を調査することは周産期疾患の予防上、重要であると考えられる。そこで、本調査では、北海道の妊婦の血清中葉酸濃度の測定を行ったので、ここに報告する。

## B. 研究方法

北海道の38産科施設に通院中で、本調査に同意を得た全妊婦を対象とした。平成15年10月までに採血と環境に関する調査票の協力が得られた787人の妊婦のうち、除外基準として、内分泌

障害、凝固障害、葉酸サプリメントの服用者、てんかん、乾癬の既往を持つ人、腎不全患者である妊婦64人をのぞき、723人の妊娠13週未満の血清を、CLIA法を用いて、葉酸の測定を行った。

喫煙に関して、非喫煙群（一度も喫煙をしたことのない人）、禁煙群（妊娠初期にやめた）、喫煙群（妊娠中も喫煙をしている人）に分けて、解析を行った。

解析は、SPSS ver.11.0 を使い、Kruskal-Wallis 検定を行った。

### （倫理面への配慮）

本研究は、参加病院または代表研究機関の倫理委員会にて、全て承認されている。本研究のデータ保管は、個人情報管理者を置き、厳格な管理が行われ、調査結果の公表に際しては、個人名を公表したり、個人を特定できる形にはせず、妊婦のプライバシーは厳重に保護されている。

## C. 研究結果

対象の内訳は、非喫煙群58.1%、禁煙群30.7%、喫煙群11.2%であった。

全妊婦の平均血清葉酸値は、7.5ng/mlであった。全妊婦の分布状況は、図1に示すように、基準値である3.6~12.9ng/mlの中に、ほとんどの妊婦が分布していた。また、非喫煙群7.8ng/mlと比較して、喫煙群は6.8ng/mlであり、有意に低かった。非喫煙群、禁煙群、喫煙群の順に、血清葉酸値が低下していた（表1）。

図1 北海道の妊婦の血清葉酸値

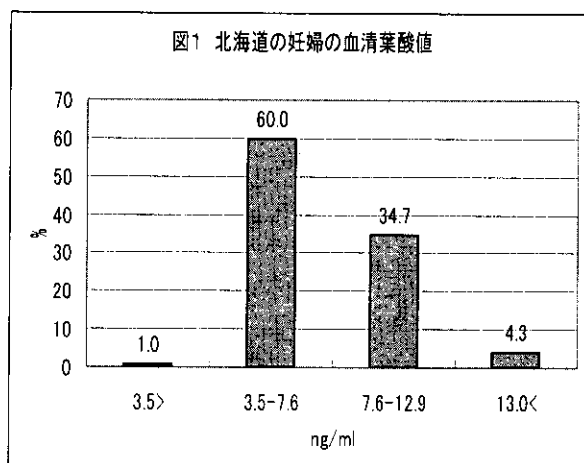


表1 喫煙と血清葉酸値との関連

	割合(%)	血清葉酸値 (ng/ml)	P値
非喫煙群	58.1	7.8	P<0.05
禁煙群	30.7	7.4	
喫煙群	11.2	6.7	

#### D. 考 察

本調査において、妊婦の血清葉酸値のほとんどが基準内にはいていた。また、喫煙群で、血清葉酸値の低下がみられた。この結果は、Werschらの報告(7)と矛盾することなく、人種差はなく、喫煙者の血清葉酸値は低下することが示唆された。

また、葉酸値を低下させる因子として、葉酸を代謝する酵素であるMethylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)が関与している。MTHFR遺伝子の677番目のcytosineがthymineに点変異している677TTは、還元酵素活性が低下しており、正常酵素活性のある野生型677CCや、ヘテロ型677CTと比較して、高ホモシステイン血症になるリスクを持つといわれている。McDonaldらは、喫煙している妊婦の葉酸値は、非喫煙者よりも低く、さらに、変異型ホモ677TTをもつ妊婦でより低かったことを報告し、遺伝子と環境の相互作用があることを指摘している(8)。

欧米と比較して神経管欠損の発症率が低い本邦では、今まで葉酸は十分に摂取されていたと考え

られていたためか、妊婦はもとより、成人女性を対象とした血清葉酸値についての分析報告は少ない。近藤らが、愛知県の妊婦222人を対象とした血漿葉酸値を測定したが、平均値は8.1 ng/mlであり、大きな差はみられなかった(9)。一方、アメリカの1988-1994年の妊婦の葉酸値は、4.8ng/mlで、今回の本調査より低値であったが、1992年にU.S. Public Health Service (PHS)により、妊娠可能な女性（年齢15-44才）は、葉酸を1日400 $\mu$ gとるようにと推奨し、1998年には、Food and Drug Administration (FDA)がシリアルに葉酸を強化するように命じた。その結果、1999-2000年の血清葉酸値は、13.0ng/mlにまで上昇(10)し、本調査より高く、二分脊椎の発生率は1980年代より減少している(11)（ただし、南米では増加傾向）。葉酸強化を勧告しているアメリカよりも葉酸値が低いという今回の結果は、妊娠可能な女性への葉酸摂取の重要性をより強く呼びかける必要がある、ということを示唆しているのかもしれない。

今回対象とした妊婦から出生した児の転帰については、追跡中である。今後、血清葉酸値・喫煙・その他の環境要因・遺伝子多型による感受性素因と、児への影響（奇形、子宮内発育遅延、出生時体重、在胎週数など）を評価する予定である。

#### 参考文献

- (1) Wouters MG, et al. Hyperhomocysteinemia : a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 1993; 334: 759-62
- (2) Vollset SE, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-8
- (3) Chung KC, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleftlip/ palate. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 105 : 485-491

- (4) Woung WY, et al. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999; 60: 253-7
- (5) Czeizel AE, et al. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology*. 1996 Jun;53(6):345-51.
- (6) Sumiyoshi Y, Hirahara F, and Sakamoto S. Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. *Congenital Anomalies* 2000; 40: S76-S86
- (7) Wersch JWJ, et al. Folic acid, vitamin B12, and homocysteine in smoking and non-smoking pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 18-21
- (8) McDonald SD, et al. Folate levels in pregnant women who smoke: An important gene/environment interaction. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:620-5
- (9) 近藤 他 二分脊椎症と葉酸:葉酸経口摂取量と葉酸血清濃度 日本泌尿器科学会雑誌 2003 Jul;94(5):551-9.
- (10) MMWR Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity-United States, 1999-2000. 2002;51(36):808-810
- (11) 国際先天異常監視機構ホームページ [http://www.icbd.org/document/Ar/116\\_130.pdf](http://www.icbd.org/document/Ar/116_130.pdf)

## E. 結 論

全妊婦の平均血清葉酸値は、7.5ng/mlであり、非喫煙群と比較して、喫煙群の血清葉酸値は有意に低かった。今回対象とした妊婦から出生した児の転帰については、追跡中である。今後、血清葉酸値・喫煙・その他の環境要因・遺伝子多型による感受性素因と、児への影響（奇形、子宮内発育遅延、出生時体重、在胎週数など）を評価する予

定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

岸 玲子 「前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明」を開始して 北産婦医会報 2003;112: 76-78

### 2. 学会発表

森岡 三果、倉橋 典絵、貢 英彦、西條 泰明、佐田 文宏、水上 尚典、櫻木 範明、工藤 隆一、石川 睦男、岸 玲子「妊婦の葉酸値と先天異常及び出生時体重との関連」 第74回日本衛生学会、東京、2004年3月

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

## 尿道下裂・停留精巣の遺伝要因—異物代謝酵素の遺伝子多型

主任研究者 岸 玲子 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 教授  
分担研究者 野々村克也 北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座腎泌尿器外科学分野 教授  
佐田 文宏 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 助教授

### 研究要旨

尿道下裂・停留精巣児およびその母の薬物代謝酵素の遺伝子多型を疾病の発生との関連を明らかにするために、①尿道下裂の手術を受けた児64人、停留精巣の手術を受けた児27人を症例群、尿道下裂・停留精巣を持たない健康男性96人を対照群とし、②尿道下裂児の母31人、停留精巣の母9人を症例群、奇形を持たない男児を出産した経産婦61人を対照群としCYP1A1、GSTM1、GSTT1の遺伝子多型を解析した。③母親の遺伝子多型と妊娠中の喫煙と、疾病発生の関連を調べた。今回の研究では、尿道下裂の母親のCYP1A1遺伝子の3'側のMspI多型のHeterozygoteで、尿道下裂のオッズ比が有意に低下した。また、有意はないが、停留精巣の母親のCYP1A1Heterozygoteでもオッズ比の低下傾向が見られた。各遺伝子多型と喫煙との有意な関連は見られなかった。また、今回の症例の母の対照群では、CYP1A1の少なくとも1つ変異型アリルを持つ割合が、70.5%と高かった。今後もサンプル数を増やし、解析を継続する必要がある。

### 研究協力者

笠井 世津子、倉橋 典絵  
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  
柿崎 秀宏、柴田 隆  
北海道大学大学院医学研究科  
外科治療学講座腎泌尿器外科学分野  
多田 実  
埼玉県立小児医療センター泌尿器科  
辻 克和  
社会保険中京病院泌尿器科  
黒川 泰史  
徳島大学医学部泌尿器科

関連が報告されている。

停留精巣の発症原因として、低出生体重児、早産との関連の他に、妊娠中の母親の農薬曝露(4,6)、妊娠中の喫煙(7)など化学物質の胎内曝露との関連が示唆されている。また、Hosie(8)らが、ドイツにおいて、脂肪中における有機塩素化合物26種類の蓄積量を、停留精巣患者とコントロールで計測し、比較したところ、停留精巣患者においてヘプタクロルエポキシドHeptachlorepoxyde(HCE) (P=0.009)、ヘキサクロロベンゼンHexachlorobenzene(HCB) (P=0.012) が高濃度に蓄積されていた、との報告があり、内分泌攪乱物質との関連が示唆されている。

尿道の形成、陰囊の下降は、テストステロンが関与することから、発症の一因として、内分泌攪乱物質との関連が疑われているが、いまだ成因は明らかではない。

妊娠中の器官形成期に化学物質曝露を受けて、尿道下裂や停留精巣を発生させる可能性は、①妊娠中の母親が化学物質に曝露されることによる経胎盤性による曝露 ②妊娠中の母親が化学物質に曝露されることにより、妊婦のホルモン濃度が変

### A. 研究目的

近年、欧米で、尿道下裂・停留精巣の発生率の増加が報告されている(1)。尿道下裂は、低出生体重児、子宮内発育遅延といった個体要因とは別に、妊娠中のプロゲステロン製剤投与との関連(2,3)、妊娠中の農薬曝露(4)、居住地がゴミ処理場から近いこと（ダイオキシン汚染の間接指標）(5)、との

化することによるエストロゲン曝露 ③妊娠中の母親の代謝酵素遺伝子多型の変異により酵素活性の変化の有無による影響 ④児の代謝酵素遺伝子多型の変異により酵素活性の変化の有無による影響、が考えられる。

そこで、本研究では、児および母のダイオキシン等の化学物質代謝に関与する第 1 相の代謝酵素 CYP1A1 と第 2 相の代謝酵素 GSTT1、GSTM1 の遺伝子多型と、尿道下裂・停留精巣との関連を明らかにするために分子遺伝疫学的検討を行った。

## B. 研究方法

### ①尿道下裂・停留精巣児

北海道大学医学部附属病院泌尿器科・埼玉県立小児医療センター泌尿器科、社会保険中京病院泌尿器科・徳島大学医学部附属病院泌尿器科で、尿道下裂の手術を受けた男児 64 人と、停留精巣の手術を受けた男児 27 人を症例群とし、尿道下裂・停留精巣などの泌尿生殖器系先天異常をもたないボランティア健常男性 96 人を対照群とした。

### ②尿道下裂・停留精巣児を出産した母親

北海道大学医学部附属病院泌尿器科・社会保険中京病院泌尿器科で尿道下裂の手術を受けた男児の母親 31 人、停留精巣の手術を受けた 9 人を症例群とし、北海道大学産婦人科で、奇形を持たない男児を出産した経産婦 61 人を対照群とした。

### ③妊娠中の母親の喫煙と遺伝子多型との関連

②の対象者のうち、妊娠中の生活習慣に関する調査票に回答した尿道下裂・停留精巣児の母親 29 人（有効回答率 72.5%）、奇形を持たない男児を出産した経産婦 48 人（有効回答率 78.7%）を対象として、喫煙の有無と遺伝子多型との関連を調べた。

対象者の末梢血から通常の方法で DNA を抽出し、シトクロム P450 のアイソザイムである CYP1A1、グルタチオン転移酵素のアイソザイムである GSTM1、GSTT1 の遺伝子多型を解析した。CYP1A1 は 3' 側の Msp I 多型を PCR-RFLP 法により対象者の遺伝子型を判定し、GSTM1、GSTT1

は PCR 法により、欠損の有無を判定した。

統計解析方法は、ロジスティック回帰分析を用い、野生型 homozygote および野生型 homozygote + 非喫煙群を reference として、オッズ比を求めた。喫煙との関連については、児出生時の世帯収入と、母親の学歴を調整因子とした。

### （倫理面への配慮）

本研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会に従って実施し、インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。研究への参加・中止は自由意志により、不参加・中止によって不利益を被らないように配慮した。対象者のプライバシーの保持は厳格に管理された。

## C. 研究結果

症例群及び対照群の児の CYP1A1、GSTT1、GSTM1 遺伝子多型における遺伝子の頻度を表 1 に示した。CYP1A1 の変異型 Homozygote、Heterozygote をもつ停留精巣児で、オッズ比の低下傾向が見られたが、有意ではなかった。

症例群及び対照群の母親の CYP1A1、GSTT1、GSTM1 遺伝子多型における遺伝子の頻度を表 2 に示した。尿道下裂の母親では、CYP1A1 の Heterozygote で有意なオッズ比の低下が見られた。また、停留精巣の母親では、CYP1A1 の変異型 Homozygote、Heterozygote でオッズ比の低下傾向が見られたが、有意ではなかった。

症例群及び対照群の母親の CYP1A1、GSTT1、GSTM1 遺伝子多型と喫煙との関連を表 3 に示した。CYP1A1 野生型で喫煙群、GSTT1 欠損型で喫煙群でオッズ比の上昇が見られたが、95% 信頼区間は広がった。

表1 児のCYP1A1・GSTT1・GSTM1  
遺伝子多型の頻度

尿道下裂児	症例群 (%)	対照群 (%)	OR (95%CI)
CYP1A1			
Homozygous	12.4	14.7	0.8 (0.5-1.9)
Heterozygous	43.8	43.2	1.0 (0.5-2.2)
Wild type	43.8	42.1	1
CYP1A1			
Hetero&Homozygous	56.3	57.9	0.9 (0.5-1.7)
Wild type	43.7	42.1	1
GSTT1			
Null	40.6	41.7	1.0 (0.5-1.8)
Present	59.4	58.3	1
GSTM1			
Null	46.9	47.9	1.0 (0.5-1.8)
Present	53.1	52.1	1
停留精巣児			
CYP1A1			
Homozygous	11.1	14.7	0.6 (0.2-2.4)
Heterozygous	37.0	43.2	0.7 (0.3-1.8)
Wild type	51.9	42.1	1
CYP1A1			
Hetero&Homozygous	48.1	57.9	0.7 (0.3-1.6)
Wild type	51.9	42.1	1
GSTT1			
Null	48.1	41.7	1.3 (0.6-3.1)
Present	51.9	58.3	1
GSTM1			
Null	48.1	47.9	1.0 (0.4-2.4)
Present	51.9	52.1	1

表2 母のCYP1A1・GSTT1・GSTM1遺伝子多型の頻度

尿道下裂児の母	症例群 (%)	対照群 (%)	OR (95%CI)
CYP1A1			
Homozygous	22.6	14.8	0.9 (0.3-3.1)
<u>Heterozygous</u>	<u>29.0</u>	<u>55.7</u>	<u>0.3</u> <u>(0.1-0.9)</u>
Wild type	43.3	29.5	1
CYP1A1			
Hetero&Homozygous	51.6	70.5	0.4 (0.2-1.1)
Wild type	48.4	29.5	1
GSTT1			
Null	38.7	42.9	0.8 (0.3-2.1)
Present	61.3	38.7	1
GSTM1			
Null	58.1	53.6	1.2 (0.5-2.9)
Present	41.9	46.4	1
停留精巣児の母			
CYP1A1			
Homozygous	11.1	14.8	0.4 (0.04-4.0)
Heterozygous	33.3	55.7	0.3 (0.1-1.5)
Wild type	55.6	29.5	1
CYP1A1			
Hetero&Homozygous	44.4	70.5	0.3 (0.1-1.4)
Wild type	55.6	29.5	1
GSTT1			
Null	44.4	42.9	1.1 (0.3-4.4)
Present	55.6	57.1	1
GSTM1			
Null	22.2	53.6	0.2 (0.04-1.3)
Present	77.8	46.4	1



表3 母の妊娠中喫煙と遺伝子多型との関連

尿道下裂児または 停留精巣児の母	症例群 (%)	対照群 (%)	OR (95%CI)
CYP1A1			
Homo/Hetero& smoking	6.9	8.3	0.6 (0.1-4.0)
Homo/Hetero& non-smoking	41.4	60.4	0.4 (0.2-1.3)
Wild& smoking	10.3	4.2	1.7 (0.2-12.8)
Wild & non-smoking	41.4	27.1	1
GSTT1			
Null & smoking	10.0	2.3	3.7 (0.3-40.2)
Null & non-smoking	30.0	40.9	0.6 (0.2-1.8)
Present & smoking	6.7	11.4	0.5 (0.1-3.2)
Present & non-smoking	53.3	45.5	1
GSTM1			
Null & smoking	6.7	6.8	1.4 (0.2-10.6)
Null & non-smoking	46.7	47.7	1.4 (0.5-4.0)
Present & smoking	10.0	6.8	1.8 (0.3-10.7)
Present & non-smoking	36.7	38.6	1

#### D. 考 察

ダイオキシンなどの多環芳香族炭化水素やベンゾ[a]ピレンなどは、Ahレセプターに結合し、CYP1A1(P4501A1)を誘導することが知られている。シトクロムP450酵素による代謝の第1相反応で反応性の化合物が形成され、グルタチオン転移酵素(GST)による第2相反応で抱合されて解毒される。

今回の研究では、CYP1A1のMsp I 多型を調べたところ、尿道下裂の母親のCYP1A1Heterozygoteで、尿道下裂のオッズ比が有意に低下した。ま

た、有意はないが、停留精巣の母親のCYP1A1Heterozygoteでもオッズ比の低下傾向が見られた。

日本人健康男性で、CYP1A1のMsp I 多型と芳香族炭化水素水酸化酵素aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH)の誘導性の関連を調べたところ、ホモ接合体遺伝子多型でAHHの誘導性が高い、との報告(9)や、AHHと同様、CYP1A1で誘導されるethoxyresorufin-O-deethylase (EROD)も、CYP1A1変異型で誘導性が高い、との報告(10)があり、活性を持つ化合物が生産される生体への悪影響が予測された。しかし、Tsuchiya(11)らは、人の血中のダイオキシンやPCB濃度と、CYP1A1多型との関連を調べ、CYP1A1Heterozygoteで、野生型と比較して、non-ortho-PCBが高濃度であることを報告しており(ダイオキシンは有意差無し)、また、TCDDを投与されたアカゲザルの血中エストロゲン濃度、プロゲステロン濃度が減少すること(12)や、エストロゲンの代謝が増加すること(13)などが報告されており、CYP1A1Heterozygoteをもつ妊婦が受ける抗エストロゲン作用の影響が強くてしている可能性が示唆された。

男児生殖器奇形と代謝酵素の遺伝子多型との関連についての報告はないが、Iris(14)らは、母親の環境因子と遺伝子多型(CYP1A1,GSTT1,GSTM1)と、口蓋裂の発生との関連について、GSTT1欠損型で妊娠初期に喫煙をしている母親は、野生型で喫煙をしていない母親と比較すると、口蓋裂の発生のリスクが3倍高くなることを報告している。口蓋裂と遺伝子多型のみについては有意な関連は見られていない。今回の研究では、遺伝子多型と喫煙についての有意な関連は見られなかった。

日本人とCaucasianの遺伝子多型の頻度には違いがあり、Sugawara(15)らは、少なくとも一つのCYP1A1変異型をもつ女性の割合は51.6%で、Caucasianよりも多い、と報告している。しかし、今回の対照者のCYP1A1の少なくとも1つ変異型アリルを持つ割合は70.5%と高かった。今回の対照者は、健常男児を出産した女性に限っているために選択バイアスの可能性や、サンプル数が小さいことも変異型アリルが多い原因かもしれない。

今後も、サンプル数を増やして解析を継続することが必要である。

## E. 結 論

今回の研究では、尿道下裂の母親のCYP1A1Heterozygoteで、尿道下裂のオッズ比が有意に低下した。また、有意はないが、停留精巣の母親のCYP1A1Heterozygoteでもオッズ比の低下傾向が見られた。各遺伝子多型と喫煙との有意な関連は見られなかった。また、今回の対照群では、CYP1A1変異型の少なくとも1つ変異型アリルを持つ割合が、70.5%と高かった。今後もサンプル数を増やし、解析を継続する必要がある。

## 参考文献

- (1) Paulozzi.JL. International Trends in Rates of Hypospadias and Cryptorchidism ;Environ Health Perspect. 1999(107)4:297-302
- (2) Aarskog D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. Acta Paediatr Scand Suppl 1970;203:1-62
- (3) 榎原 尚行 他. 尿道下裂の臨床的、内分泌学的検討 日泌尿会誌 1985;76:716-722
- (4) Kristensen P et al. Birth defects among offspring of Norwegian Farmers;1967-1991. Epidemiology.1997 Sep;8(5):537-44
- (5) Dolk H, et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZACON study. Lancet 1998; 352: 423-427
- (6) Weidner.IS , Moller.H, Cryptorchidism and Hypospadias in Sons of Gardeners and Farmers;Environl Health Perspect. 1998;106:793-796
- (7) Mary LB, et al. Maternal, Delivery, and Perinatal Characteristics Associated with Cryptorchidism: A population-Based Case-Control Study among Births in Washington State Epidemiology 2002;13:197-204
- (8) Hosie.S,Loff.S Is There a Correlation Between Organochlorine Compounds and Undescended Testes? ;Eur J Pediatr Surg 2000(10)304-309
- (9) Kiyohara C, et al. The relationship between aryl hydrocarbon hydroxylase and polymorphisms of the CYP1A1 gene. Jpn J Cancer Res 1996;87:18-24
- (10) Landi. MT. et al. Association between CYP1A1 genotype, mRNA expression and enzymatic activity in humans. Pharmacogenetics 1994;4:242-246
- (11) Tsuchiya et al. Effects of dietary habits and CYP1A1 polymorphisms on blood dioxin concentrations in Japanese men. Chmosphere 2003;52:213-219
- (12) Barsotti DA, et al. Hormonal alteration in female Rhesus monkeys fed a diet containing 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Bull Environ Contam Toxicol 1977;21:463-469
- (13) Spink DC, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes an extensive alteration of 17- $\beta$ -estradiol metabolism in MCF-7 breast tumor cells. Proc Natl Acad Sci 1990;87:6917-21
- (14) Iris A.L.M.van Rooij, et al. Smoking, Genetic Polymorphism in Biotransformation Enzyme, and Nonsyndromic Oral Clefting: A Gene-Environment Interaction Epidemiology 2001;12:502-507
- (15) Sugawara T. et al. CYP1A1 polymorphism and risk of gynecological malignancy in Japan. Int J Gynecol Cancer 2003;13:785-790

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

「停留精巢と異物代謝酵素の遺伝子多型」倉橋  
典絵、笠井 世津子、柴田 隆、柿崎 秀宏、野々  
村 克也、佐田 文宏、岸 玲子 2004年3月衛  
生学会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

## ステロイド代謝酵素遺伝子多型と尿道下裂リスク

分担研究者 佐田 文宏 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授  
野々村克也 北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座腎泌尿器外科学分野教授  
主任研究者 岸 玲子 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教授

### 研究要旨

テストステロンを5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンに変換するステロイド5 $\alpha$ -レダクターゼ2型酵素遺伝子（SRD5A2）の一塩基多型（L89V）およびTA繰返し多型およびアンドロステンジオンを還元的に触媒してテストステロンを合成する17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素遺伝子（HSD17B3）の一塩基多型（G289S）と尿道下裂との関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

尿道下裂症例39人、泌尿器科疾患歴のない健常男子99人を対象とした。インフォームドコンセントを経て、採血を行い、白血球からDNAを抽出し、PCR法によりSRD5A2（L89V、TA繰返し）多型とHSD17B3（G289S）多型を判定し、尿道下裂との関連を検討した。

SRD5A2遺伝子のL89V多型は有意ではないがVアリルを多く持つ程、低下傾向が認められた。一方、HSD17B3遺伝子のG289S多型では、Sアリルを多く持つ程、増加傾向を示し、S/S型では有意のリスク上昇（オッズ比3.91、95%信頼区間1.16-13.2）が認められた。軽症型尿道下裂症例では、さらにこの関連が強まった。

HSD17B3遺伝子のG289S多型と尿道下裂リスクとの関連が示され、Sアリルを持つ場合、胎生期にアンドロゲン環境の変化をもたらすことが示唆された。

### 研究協力者

笠井 世津子、倉橋 典絵、川口 真未

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

柿崎 秀宏

北海道大学大学院医学研究科  
外科治療学講座腎泌尿器外科学分野助教授

柴田 隆

北海道大学附属病院泌尿器科講師

く乱物質の曝露などが病因として示唆されている<sup>1</sup>。また、テストステロン合成系の代謝産物の検討から、尿道下裂の症例の50%に、3 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素または17 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ/17,20-リアーゼの酵素機能異常があることが報告された<sup>2</sup>。我々は、17 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ/17,20-リアーゼをコードするCYP17遺伝子の多型と尿道下裂との関係を検討し、昨年度の分担研究報告書で報告した<sup>3</sup>。今年度は、ステロイド代謝酵素のうち、テストステロンを5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンに変換するステロイド5 $\alpha$ -レダクターゼ2型酵素遺伝子（SRD5A2）の一塩基多型（L89V）およびTA繰返し多型および精巣においてアンドロステンジオンを還元的に触媒してテストステロンを合成する17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素3型遺伝子（HSD17B3）の一塩基多型（G289S）と尿道下裂との関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

### A. 研究目的

近年、尿道下裂の発生率の増加が諸外国で報告されているが、その病因は依然として明らかでない。内因性または外因性の内分泌環境に影響を及ぼす要因、即ち、胎児の精巣の機能の何らかの変化、ステロイド5 $\alpha$ -レダクターゼ2型酵素遺伝子（SRD5A2）の変異、アンドロゲン受容体遺伝子の変異、母親の妊娠初期の服薬や外因性内分泌か