

図1 妊婦母体血中のダイオキシン類濃度の比較

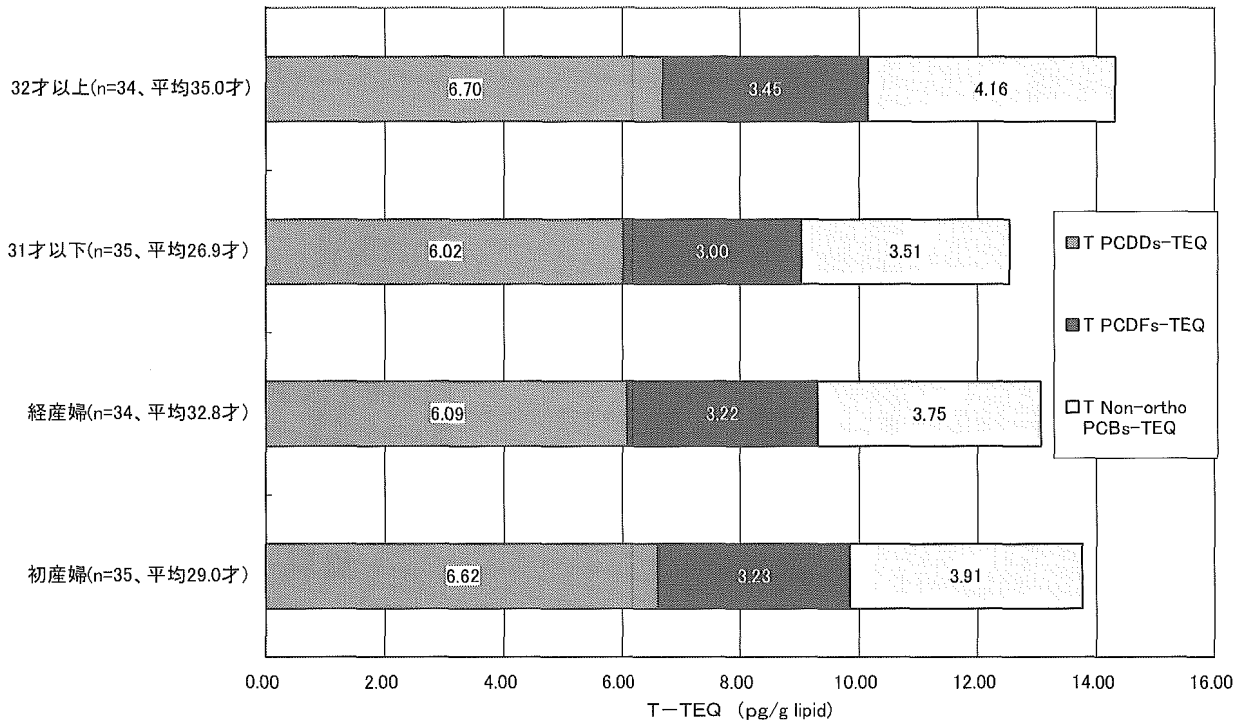


図2 母乳中ダイオキシン類濃度の比較

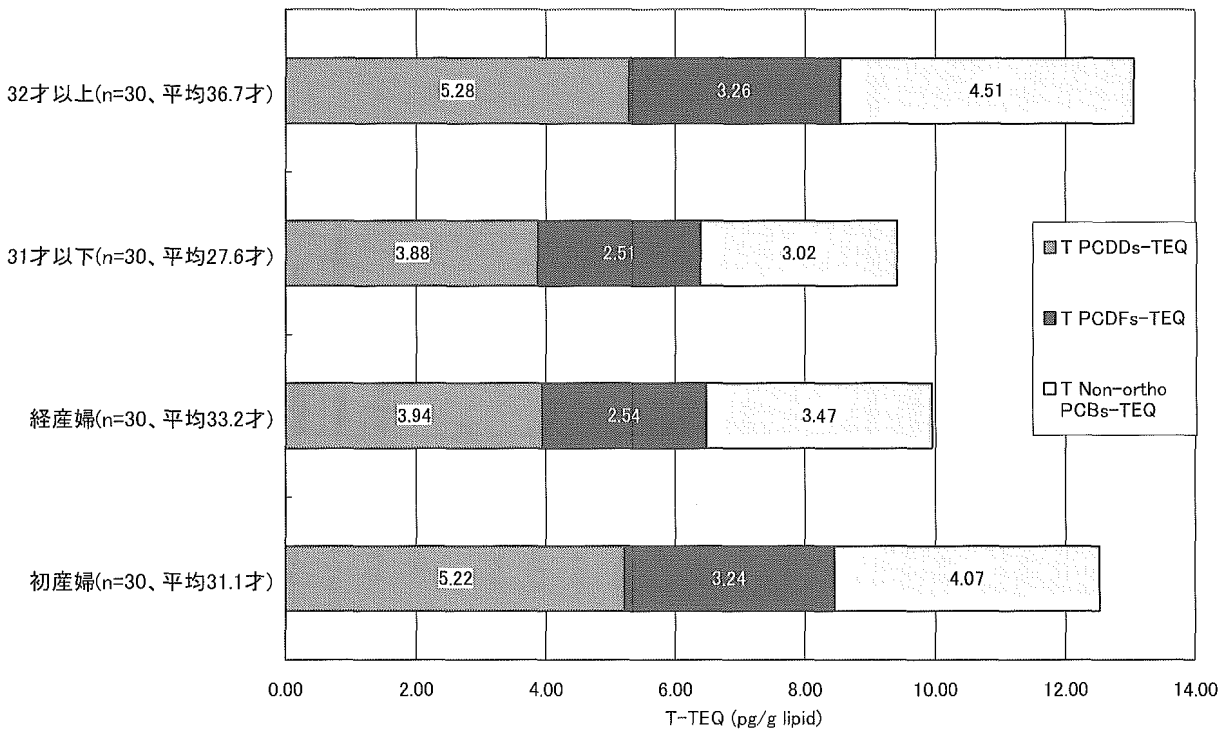


図3 出産による T-TEQ の変化(29 才)

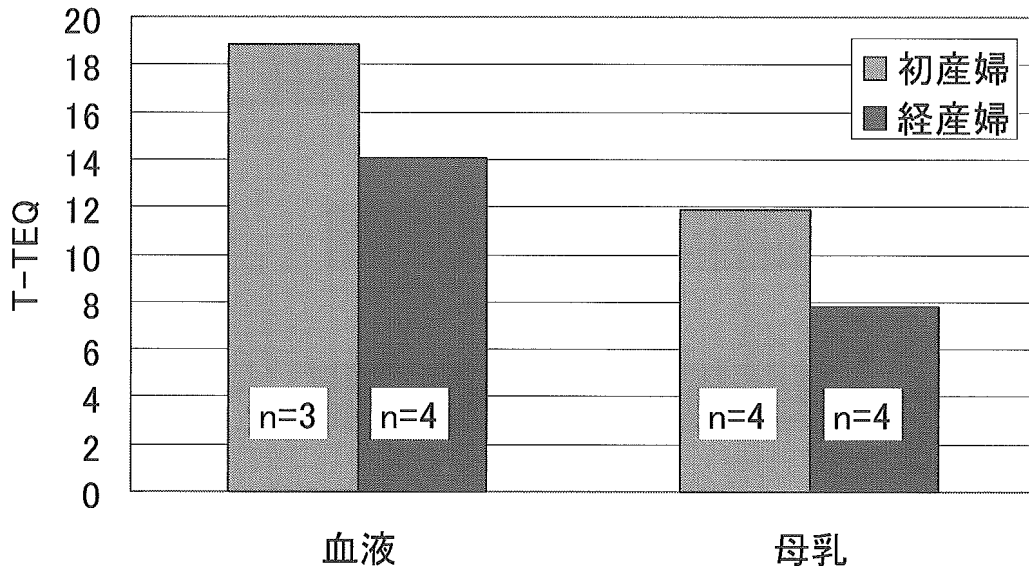
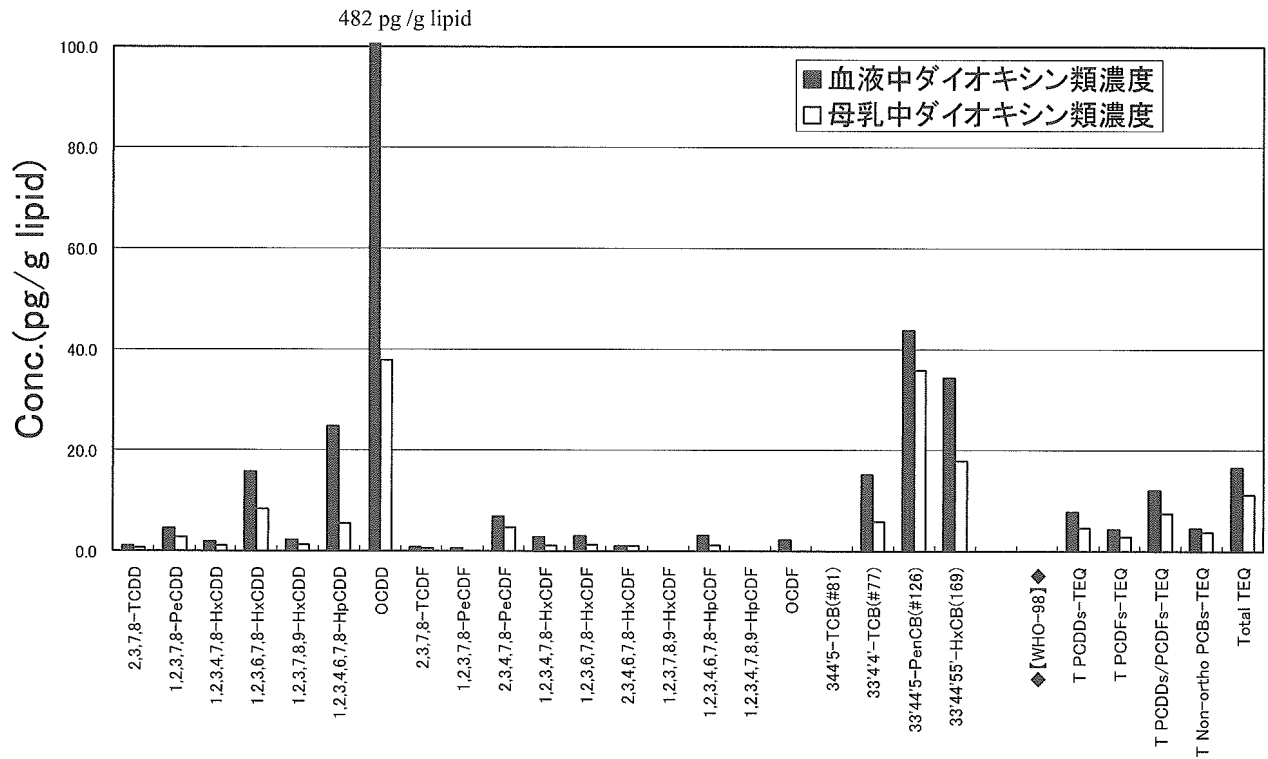


図4 母乳及び血液中の PCDDs/Fs 及び ノンオルソ Co-PCBs 濃度



母体血中PCB・ダイオキシン類濃度と毛髪水銀濃度の検討

主任研究者 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
分担研究者 飯田 隆雄 福岡県保健環境研究所

研究要旨

内分泌かく乱物質である PCB 類・ダイオキシン類や水銀が小児神経発達に及ぼす影響が懸念されている。また、水銀と PCB 類は付加的あるいは相乗的に作用して神経発達や運動発達に影響を与えることも報告されている。今回我々は、母体内における毛髪水銀と母体血 PCB・ダイオキシン類曝露量との関連を明らかにする目的で検討を行った。その結果、本研究対象者の毛髪水銀濃度は、平均 1.5ppm、最小値 0.24ppm、最大値 7.55ppm であった。また母体血中 PCDDs、PCDFs、CoplanarPCBs 濃度と毛髪水銀濃度の関連では、Total Non-orthoPCBs、Total Mono-orthoPCBs、Total CoplanarPCBs において有意 ($P < 0.05$) な正の関連が見られたが、Total PCDDs、Total PCDFs においては見られなかった。この傾向は TEQ においても同様であった。CoplanarPCBs と水銀が、体内摂取および生体内動態において何らかの関連をもっていることが示唆された。

【研究協力者】

岸 玲子、小西 香苗、佐々木成子、
加藤 静恵、中島そのみ、西條 泰明、
佐田 文宏、鷺野 考揚
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

A. 研究目的

魚類摂取に由来するメチル水銀の胎内曝露による児の神経発達への負の影響が報告されている(1, 2)。また、内分泌かく乱化学物質である PCB などの有機塩素系化合物が小児神経発達へ影響を及ぼすとの多くの疫学研究もある(3-11)。

水銀をはじめ PCB 類や農薬など多くの環境化学物質は、蓄積汚染した魚類の摂取により同時に曝露することから、これら環境化学物質の複合曝露についての検討も同時にされてきている(2, 5, 6, 12)。これまでに PCB 類と水銀の複合曝露について、臍帯血や母体血中 PCB 濃度と母親の毛髪水銀濃度が正相関することが報告されている(2, 12)。

1986 年から行われているデンマークの Faroese Birth Cohort では、水銀の胎内曝露による次世代影響の検討を行っているが、水銀と曝露源を同じくする PCB 類の交互作用についても解析がなされている。Grandjean (2001)らは、メチル水銀の神経毒性の方が PCB 類による影響よりも大きいこと、および PCB 類の神経毒性は潜在的であり、メチル水銀曝露量が増加すると発揮されることを示唆し、PCB 類とメチル水銀との相互作用について述べている(2)。

また動物実験では、神経発達に影響を及ぼす PCB 類とメチル水銀の交互作用について検討されている(13-15)。それぞれの化学物質は独立した毒性メカニズムを有するために付加的に作用 (additive) する、あるいは同一の毒性発現メカニズムのために相乗的に作用 (synergistic) を有するという 2 つの仮説がたてられている。

今回我々は、母体内における水銀と PCB・ダイオキシン類曝露量との関連を明らかにし、その主な曝露源と考えられる魚の摂取状況においても検討を行い、今後の小児神経発達との関連を見ていく際の基礎的な知見としたい。

B. 研究方法

対象者は、札幌市の一般病院・産科を受診した妊娠 23 週～35 週の妊婦で、インフォームドコンセントの得られた母子 514 組である。妊婦とその配偶者に対して、既往歴、学歴、経済状況、生活環境、食品摂取状況などに関する質問紙調査を行った。

出産後 1 週間以内に母親の毛髪採取を行い、原子吸光法により総水銀濃度を求めた。また、PCB 類・ダイオキシン類測定のために、リクルート時に妊婦の採血を行い、高感度 GCMS 法による母体血中 PCDDs、PCDFs、Coplanar-PCBs の濃度測定を行い解析に用いた。

魚の推定摂取量は、毛髪採取の際に行った魚摂取状況調査の摂取頻度（魚料理を何日に 1 回食べるか）と魚料理の 1 回あたり摂取量（g）より、1 日あたりの推定摂取量を算出して、解析に用いた。

解析には、毛髪水銀データ 430 人、母体血中 PCB 類・ダイオキシン類測定データ 200 人のデータを用いた。

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行った。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮した。

C. 研究結果

毛髪水銀濃度データあるいは母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度データがあった対象者は 456 人であり、解析対象者とした。解析対象者の分娩時年齢は平均で 30.7 歳（SD±4.9）、初産婦 220 人（48.2%）・経産婦 236 人（51.8%）であった。

本調査対象者の毛髪水銀濃度は、平均 1.5ppm、最小値 0.24ppm、最大値 7.55ppm であった。

母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と毛髪水銀濃度の関連を重回帰分析にて検討した（表 1）。Total Non-ortho PCBs、Total Mono-ortho PCBs、Total Coplanar-PCBs、Total において有意な関連がみられた。TEQ においても同様に Total

Non-ortho PCBs、Total Mono-ortho PCBs、Total Coplanar-PCBs において有意な関連がみられた。Total PCDDs、Total PCDFs、Total PCDDs/PCDFs においては水銀との関連は見られず、この傾向は TEQ においても同様であった。

また、母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度および母親毛髪水銀濃度と魚の推定摂取量との関連を重回帰分析にて検討した（表 2）。Total Non-ortho PCBs、Total Mono-ortho PCBs、Total Coplanar-PCBs、Total Dioxin、母親の毛髪水銀濃度において有意な関連がみられた（ $P<0.01$ ）。TEQ においても同様の傾向であった。

D. 考察

本調査対象者の毛髪水銀濃度は、Yasutake (2003)らが報告した日本人女性（ $n=1,666$ ）の平均水銀毛髪濃度 1.43ppm と同レベルであった。

Coplanar-PCBs と毛髪水銀濃度が魚の推定摂取量と高い相関を示したことに加え、Coplanar-PCBs 濃度と毛髪水銀濃度が高い相関があることより、これら環境化学物質は曝露源を魚類として体内に取り込まれ、生体内で付加的あるいは相乗的に働く可能性が考えられた。また、PCDDs や PCDFs は魚を主な曝露源としないうためか毛髪水銀との関連が見られなかった。今後、児の成長発達と曝露物質との関連を検討する際には、PCDDs、PCDFs と Coplanar-PCBs、水銀は異なる生体内作用も考えられるため、分けて検討することが必要かと思われた。

E. 結論

Coplanar-PCBs と水銀が、体内摂取および生体内動態において何らかの関連をもっていることが示唆された。

（参考文献）

- (1) Kunihiro Nakai, Hiroshi Satoh. Development Neurotoxicity Following Prenatal Exposures to Methylmercury and PCBs in Humans from

- Epidemiological Studies. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 2002; 196:89-98
- (2) Philippe Grandjean, et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology* 2001; 23: 305-317
- (3) Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.* 1985 Aug;56(4):853-60.
- (4) Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE.. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr.* 1990 Jan;116(1):38-45.
- (5) Darvill T, Lonky E, Reihman J, Stewart P, Pagano J. Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology.* 2000 Dec;21(6):1029-38.
- (6) Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol.* 2003 Jan-Feb;25(1):11-22.
- (7) Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol.* 1991 Aug;1(5):407-13.
- (8) Rogan WJ, Gladen BC. Breast-feeding and cognitive development. *Early Hum Dev.* 1993 Jan;31(3):181-93.
- (9) Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet.* 2001 Nov 10;358(9293):1602-7.
- (10) Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics.* 1996 May;97(5):700-6.
- (11) Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr.* 1999 Jan;134(1):33-41.
- (12) Gina Muckle, et al. Determinants of Polychlorinated Biphenyls and Methylmercury Exposure in Inuit Women of Childbearing Age. *Environmental Health Perspectives.* 2001 Sep;109(9):957-963
- (13) Bemis, Jeffrey C.; Seegal, Richard F. Polychlorinated Biphenyls and Methylmercury Act Synergistically to Reduce Rat Brain Dopamine Content in Vitro. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107 (11) ; 879
- (14) Widholm JJ, Villareal S, Seegal RF, Schantz SL. Spatial alternation deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 and/or methylmercury in rats. *Toxicol Sci.* 2005 Aug;86(2):485.
- (15) Roegge CS, Wang VC, Powers BE, Klintsova AY, Villareal S, Greenough WT, Schantz SL. Motor impairment in rats exposed to PCBs and methylmercury during early development. *Toxicol Sci.* 2004 Feb;77(2):315-24.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小西香苗、鷺野考揚、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、飯田隆雄、前田信彦、岸玲子：「毛髪水銀濃度と血中ダイオキシン類濃度の検討—環境と子どもの健康に関する北海道Study（2）」第76回日本衛生学会（宇部）発表

表1 母体血中PCB・ダイオキシン類濃度と毛髪水銀濃度との関連

	母親の毛髪水銀濃度		
	β	t	P
<Total>			
PCDDs	0.005	0.065	0.948
PCDFs	-0.026	-0.334	0.739
PCDDs/PCDFs	-0.013	-0.170	0.865
Nonortho PCBs	0.194	2.459	0.015 *
Monoortho PCBs	0.287	3.412	0.001 **
Coplanar PCBs	0.287	3.414	0.001 **
Total Dioxins	0.283	3.370	0.001 **
<WHO-98>			
PCDDs-TEQ	-0.014	-0.169	0.866
PCDFs-TEQ	0.027	0.336	0.737
PCDDs/PCDFs-TEQ	0.001	0.016	0.988
Non-ortho PCBs-TEQ	0.183	2.310	0.022 *
Mono-ortho PCBs-TEQ	0.282	3.219	0.002 **
Coplanar PCBs-TEQ	0.240	2.904	0.004 **
Total TEQ	0.099	1.205	0.230

重回帰分析. 母親の分娩時年齢、経産・初産にて調整

* p<0.05 ** p<0.01

表2 母体血中PCB・ダイオキシン類濃度および毛髪水銀濃度と魚の推定摂取量との関連

	魚の推定摂取量		
	β	t	P
<Total>			
PCDDs	0.052	0.680	0.498
PCDFs	0.011	0.136	0.892
PCDDs/PCDFs	0.041	0.538	0.591
Nonortho PCBs	0.347	4.628	0.000 **
Monoortho PCBs	0.329	4.003	0.000 **
Coplanar PCBs	0.330	4.017	0.000 **
Total Dioxins	0.329	4.015	0.000 **
<WHO-98>			
PCDDs-TEQ	0.120	1.522	0.130
PCDFs-TEQ	0.187	2.430	0.016 *
PCDDs/PCDFs-TEQ	0.153	1.952	0.053
Non-ortho PCBs-TEQ	0.338	4.472	0.000 **
Mono-ortho PCBs-TEQ	0.312	3.624	0.000 **
Coplanar PCBs-TEQ	0.373	4.737	0.000 **
Total TEQ	0.257	3.266	0.001 **
毛髪水銀濃度	0.228	4.829	0.000 **

重回帰分析. 母親の分娩時年齢、経産・初産にて調整

* p<0.05 ** p<0.01

マイクロアレイを用いた遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、 PCB 濃度との関連

分担研究者 藤田 正一 北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医科学講座毒性学分野 教授
飯田 隆雄 福岡県保健環境研究所 部長

研究要旨

Cytochrome P450 (P450, CYP)、GSTP1、NAT2、PPAR γ 、AhR などは外来異物代謝に大きく関わっていることから、体内の環境化学物質には、体内の様々な外来異物代謝系分子の影響が考えられる。また、これまでに外来異物代謝系の様々な分子において、遺伝子多型がその活性に影響を及ぼすことが数多く知られていることから、これらの遺伝子型を迅速、簡便かつ安価に判定する方法を開発することは、非常に有益であると考え、我々は、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、その他の薬物代謝酵素や調整因子として、GSTP1、NAT2、AhR、PPAR γ の10遺伝子、28アレルをスポットした試験版ガラスアレイと Multiplex-PCR 法を用いたマイクロアレイ法を開発した。本研究では、このマイクロアレイ法の妥当性を検討するとともに、判定した遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB 類濃度との関連を調べた。その結果、マイクロアレイ法において CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K 遺伝子多型について妥当性を得ることができた。また、喫煙群では、各血中 PCB 類濃度が非喫煙群と比較して有意に低い値を示した。CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V と血中ダイオキシン TEQ 値との間で、有意ではなかったが相関傾向がみられた。

【共同研究者】

岸 玲子、坂 晋、佐田 文宏、
西條 泰明、近藤 朋子、加藤 静恵、
佐々木成子、中島そのみ、小西 香苗、
鷺野 考揚

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

石塚真由美

北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医科学講座毒性学分野

中川 礼子、松枝 隆彦、梶原 淳睦、
平川 博仙、堀 就英、飛石 和夫、
芦塚 由紀、戸高 尊
福岡県保健環境研究所

に存在している。ヒトをはじめとした動物では主に肝に存在するが、赤血球や精子など一部を除くほぼすべての臓器にも少量ながら存在することが知られている。CYP は、種々の生理活性物質の生合成や代謝の他に、多くの外来性異物代謝なども行っている。CYP には様々な分子種が存在し、巨大なスーパーファミリーを形成している。また、GSTP1 や NAT2 などは代謝の第 2 相反応を担い解毒に関わる。さらに、PPAR γ 、AhR などは、外来異物代謝系 CYP の分子種の調整因子であり、ダイオキシンや PCB 類、フタル酸エステルなどのリガンド受容体でもあることが知られている。しかし、これらの外来性異物代謝に関わる分子の遺伝子多型とダイオキシンや PCB 類などの環境化学物質の感受性についての報告は少ない。

体内の環境化学物質には、体内の様々な外来異物代謝系分子の影響が考えられること、また、これまでに外来異物代謝系の様々な分子において、遺伝子多型がその活性に影響を及ぼすことが数多

A. 研究目的

Cytochrome P450 (P450, CYP) は、微生物から高等生物、哺乳動物に至るまで、多くの生物

く知られていることから、これらの遺伝子型を迅速、簡便かつ安価に判定する方法を開発することは、非常に有益であると考え、我々は、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、その他の薬物代謝酵素や調整因子として、GSTP1、NAT2、AhR、PPAR γ の10遺伝子、28アレルをサポートした試験版ガラスアレイと Multiplex-PCR 法を用いたマイクロアレイ法を開発した。また、これらの代謝系分子は喫煙との交互作用も十分考えられる。そこで、今回マイクロアレイ法の妥当性を検討するとともに、マイクロアレイ法で判定した遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB 濃度との関連について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象者は札幌市内の産科において、インフォームドコンセントを得られた妊娠23週-35週の妊婦である。リクルート時に自記式調査票にて、喫煙の有無を調べた。また、遺伝子多型判定ならびに血中ダイオキシン、PCB 類濃度を測定するために、血液を採取した。

2. マイクロアレイ法による遺伝子多型判定の妥当性評価

我々は、これまで P450 として CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、その他の薬物代謝酵素や調整因子として、GSTP1、NAT2、AhR、PPAR γ の10遺伝子、28アレルをサポートした試験版ガラスアレイと Multiplex-PCR 法を用いたマイクロアレイ法を開発した。このマイクロアレイ法の妥当性を、約200サンプルについて、遺伝子多型の判別としては信頼性の高い TaqMan 法ならびに Allelic discrimination 法を用いた結果から κ 統計量を計算し一致率の検定を行うことにより、検討した。

3. 各遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB 類との関連

上記の評価で、妥当と判断した遺伝子ならびに喫煙の有無について、遺伝子多型と血中ダイオキシン、PCB との関連を二元配置分散分析により検討した。喫煙については、喫煙経験がない対象を非喫煙群、妊娠判明時に喫煙していた対象を喫煙群とした。また、喫煙経験はあるが、妊娠判明前にすでに喫煙をやめていた対象は除外した。血中ダイオキシン、PCB 類濃度はそれぞれ対数変換したものを解析に使用した。二元配置分散分析には、SPSS12.0J を使用した。

（倫理面への配慮）

北海道大学医学研究科医の倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. マイクロアレイ法による遺伝子多型判定の妥当性評価

試験版ガラスアレイにスポットした10遺伝子、28アレルのうち、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K については、安定した発色を得ることができたため、信頼性の高い TaqMan 法ならびに Allelic discrimination 法での結果を比較した。その結果、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K について、（一致率、 κ 係数）はそれぞれ（0.97、0.94）、（0.95、0.86）、（0.86、0.66）、（0.93、0.89）であった。CYP2A6 I471T、NAT2 R197Q、NAT2 G286E、CYP2C19 681G> A については、安定した発色を得ることができなかった。

2. 各遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB 類との関連

上記の評価で、妥当と判断した遺伝子ならびに喫煙の有無について、遺伝子多型と血中ダイオキシン、PCB との関連を解析した結果、各血中ダイオキシン類 TEQ 値 (Total PCDDs-TEQ 値、Total

PCDFs-TEQ 値、Total PCDDs/PCDFs-TEQ 値）は、喫煙群では、非喫煙群と比較して低い傾向がみられたが、有意な相関ではなかった。また、各血中 PCB 類 TEQ 値（Total Nonortho PCBs-TEQ 値、Total Monoortho PCBs-TEQ 値、Total Coplanar PCBs-TEQ 値）ならびに Total-TEQ 値は、喫煙群では非喫煙群と比較して、有意に低い値であった。

また、CYP1A1 I462V 遺伝子多型と、各血中ダイオキシン、PCB 類濃度との間には、関連はみられなかった（表 1）。

次に、CYP1B1 L432V 遺伝子多型と各血中ダイオキシン、PCB 類濃度との相関を調べた結果、Total PCDDs-TEQ 値、Total PCDDs/PCDFs-TEQ 値、Total-TEQ 値は、有意ではなかったが、(L/V + V/V) 型では、L/L 型と比較して低い傾向がみられた。また、Total PCDFs-TEQ 値は、(L/V + V/V) 型では、L/L 型と比較して有意に低い値であった (L/L: 1.39 ± 0.40 , L/V + V/V: 1.24 ± 0.39 , $P = 0.03$)。CYP1B1 L432V 遺伝子多型と各血中 PCB 類濃度との間には、関連はみられなかった（表 2）。

GSTP1 I105V 遺伝子多型と各血中ダイオキシン、PCB 類濃度との相関を調べた結果、Total PCDDs-TEQ 値、Total PCDFs-TEQ 値、Total-TEQ 値は、有意ではなかったが、(I/V + V/V) 型では、I/I 型と比較して低い傾向がみられた。また、Total PCDDs/PCDFs-TEQ 値は、(I/V + V/V) 型では、I/I 型と比較して有意に低い値であった (I/I: 2.43 ± 0.38 , I/V + V/V: 2.28 ± 0.46 , $P = 0.04$)。GSTP1 I105V 遺伝子多型と各血中 PCB 類濃度との間には、関連はみられなかった（表 3）。

また、AhR R554K 遺伝子多型と、各血中ダイオキシン、PCB 類濃度との間には、関連はみられなかった（表 4）。

いずれの遺伝子多型においても血中ダイオキシン、PCB に対して、多型と喫煙との間に交互作用はみられなかった（表 1-4）。

D. 考 察

今回、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K については、マイクロアレイ法で安定した結果を得ることができた。これら 4 遺伝子 8 アレルほどの検出力であれば、遺伝子型を網羅的に判定するための初期スクリーニングとして、十分活用できると考えられる。しかし、CYP2A6 I471T、NAT2 R197Q、NAT2 G286E、CYP2C19 681G>A については、発色を得ることができなかった。また、その他の遺伝子については、妥当性は検討していないものの、妥当性を得られた 4 遺伝子 8 アレルと比較すると、発色の安定という点では劣っており、今後、発色を安定させることが重要である。今回の multiplex PCR 法を利用したマイクロアレイ法は、従来の PCR-RFLP 法と比較して、簡便に多くの遺伝子アレルの検出を行うことができるが、PCR の正確性、ハイブリダイゼーションの条件など、多くの遺伝子アレルについて安定した結果を得ることは難しいと考えられる。また、薬物代謝関連遺伝子の遺伝子多型は日本人でこれまでに約 4000 個報告されていることから、今後、精度を高めることが必要である。現在マイクロアレイ法による遺伝子多型の解析として、Invader 法や Arrayed primer extension (APEX) 法が主流となっている。これらの方法は最終的に蛍光シグナルを検出することによって多型を判別することから、特殊な機器を必要としなくてはならない。しかし、APEX 法の原理である on chip で DNA サンプルの extension を検出する原理などを利用した方法に、最終的に本研究で用いた HRP 発色法を組み合わせることができれば、特殊な機器を必要とすることなく、より精度の高いマイクロアレイ法による遺伝子多型の判定を行うことができる可能性がある。

マイクロアレイ法で妥当性を得られた、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K 遺伝子多型と喫煙について、各ダイオキシン TEQ 値、PCB 類 TEQ 値との関連について検討した。喫煙と血中 PCB 類については、

関連がみられないという報告もある（1）が、本研究では、喫煙と各血中 PCB 類濃度との間に有意な関連（喫煙群<非喫煙群）がみられた。また、各血中ダイオキシン類濃度との間にも、有意ではなかったが、喫煙群では非喫煙群と比較して低い傾向がみられた。このことから、喫煙により、血中ダイオキシン、PCB 類濃度は減少することが示唆された。近年、喫煙群の母親より生まれた新生児の血中 PCB 類濃度は、受動喫煙群、非喫煙環境群の母親より生まれる新生児と比較して、有意に高いことが報告されていること（2）から、本研究の結果も踏まえて、妊婦においては、喫煙によって、体内に蓄積する PCB 類が胎児へ移行し、蓄積していることも考えられる。

CYP1B1 L432V 遺伝子多型と GSTP1 I105V 遺伝子多型では、血中 PCB 類濃度との間に関連はみられなかったが、血中ダイオキシン類濃度との間に、それぞれ関連傾向がみられた。また、CYP1A1 I462V ならびに AhR R554K と各ダイオキシン、PCB 類濃度との間に関連はみられなかった。これまで、多環芳香族炭化水素（PAHs）やダイオキシン類は、AhR の活性化によって、CYP1A1 ならびに CYP1B1 の活性化を誘導するとの報告がされている（3、4）。そのことから、ダイオキシン類と AhR R554K、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V 遺伝子多型との関連が考えられたが、AhR R554K、CYP1A1 I462V と血中ダイオキシン類濃度との間に関連はみられなかったことから、AhR R554K、CYP1A1 I462V 遺伝子多型は、血中ダイオキシン類濃度に影響を与えていないと考えられる。CYP1B1 L432V 遺伝子多型については、ダイオキシン類曝露量との間に、関連がみられたことが、最近報告されている（5）。しかし、その一方でダイオキシン類曝露量との間に関連がみられない報告もある（6）。本研究では、前者と同様の結果が、血中ダイオキシン濃度との間にみられたが有意な結果ではなかった。今後、サンプル数を増やすなどして、この関連について解析を進めていく必要がある。しかし、各遺伝子多型は複合的に血中 PCB 類と関連していること

も考えられることから、今後、他の遺伝子多型も含めた解析を行い、さらに各遺伝子の組み合わせによる分類と血中ダイオキシン、PCB 類との関連を明らかにしていくことが重要だと考えられる。

E. 結 論

マイクロアレイ法について、CYP1A1 I462V、CYP1B1 L432V、GSTP1 I105V、AhR R554K 遺伝子多型について妥当性を得ることができた。また、喫煙群では、血中 PCB 類濃度が非喫煙群と比較して有意に低いことが示唆された。

F. 参考文献

- 1) Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, Donato F (2005) Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 61: 413-421.
- 2) Lackmann GM, Angerer J, Tollner U (2000) Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr. Res.* 47: 598-601.
- 3) Kress S, Geenenlee WF (1997) Cell-specific regulation of human CYP1A1 and CYP1B1 genes. *Cancer Res.* 57: 1264-1269.
- 4) Whitlock Jr. JP (1999) Induction of cytochrome P4501A1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 103-125.
- 5) Hu SW, Chen CC, Kuo CY, Lin P (2006) Increased cytochrome P4501B1 gene expression in peripheral leukocytes of municipal waste incinerator workers. *Toxicol. Lett.* 160: 112-120.
- 6) Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, Patterson Jr. DG, Needham LL, Mocarelli P, Caporaso NE, Consonni D, Grassman JA, Bertazzi PA, Landi MT (2004) Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in

humans: a population-based study in
Seveso, Italy. Toxicol. Lett. 149: 287-293.

G. 研究発表

学会発表

坂 晋、近藤朋子、佐々木成子、加藤静恵、中
島そのみ、前田信彦、飯田隆雄、西條泰明、佐田
文宏、岸 玲子、「胎児期の化学物質暴露による次
世代影響に関する前向きコホート研究－血液中ダ
イオキシン濃度とマイクロアレイを用いた遺伝子
多型の関連」第 76 回日本衛生学会総会、山口県
宇部市、2006 年 3 月

表 1 CYP1A1 I462V 遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB 類との関連

	CYP1A1			Smoking			CYP1A1 と Smoking の 交互作用
	I/I	I/V or V/V	P	Never	Smoking	P	
Total PCDDs -TEQ (pg/g lipid)	1.96±0.40	1.95±0.47	0.92	2.01±0.42	1.88±0.44	0.08	0.55
Total PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	1.35±0.40	1.32±0.41	0.77	1.39±0.38	1.27±0.43	0.07	0.77
Total PCDDs/PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	2.40±0.38	2.38±0.44	0.91	2.45±0.39	2.32±0.42	0.08	0.67
Total Nonortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.29±0.58	1.34±0.58	0.38	1.46±0.53	1.09±0.57	0.00*	0.30
Total Monoortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	0.74±0.49	0.79±0.51	0.51	0.84±0.50	0.65±0.46	0.01*	0.66
Total Coplarnar PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.77±0.50	1.81±0.52	0.45	1.91±0.49	1.61±0.47	0.00*	0.63
Total-TEQ (pg/g lipid)	2.84±0.39	2.84±0.44	0.79	2.92±0.40	2.73±0.41	0.01*	0.65

The results are expressed as Mean ± SD.

表 2 CYP1B1 L432V 遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB 類との関連

	CYP1B1			Smoking			CYP1B1 と Smoking の 交互作用
	L/L	L/V or V/V	P	Never	Smoking	P	
Total PCDDs -TEQ (pg/g lipid)	2.00±0.41	1.87±0.46	0.11	2.01±0.41	1.89±0.45	0.17	0.56
Total PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	1.39±0.40	1.24±0.39	0.03*	1.40±0.37	1.28±0.43	0.10	0.90
Total PCDDs/PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	2.44±0.39	2.30±0.42	0.06	2.45±0.39	2.33±0.42	0.14	0.69
Total Nonortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.35±0.58	1.25±0.56	0.23	1.47±0.53	1.10±0.58	0.00*	0.72
Total Monoortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	0.79±0.49	0.70±0.49	0.27	0.84±0.50	0.65±0.46	0.02*	0.93
Total Coplarnar PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.82±0.49	1.72±0.51	0.16	1.91±0.49	1.62±0.47	0.00*	0.71
Total-TEQ (pg/g lipid)	2.88±0.40	2.76±0.43	0.07	2.93±0.49	2.74±0.41	0.01*	0.98

The results are expressed as Mean ± SD.

表3 GSTP1 I105V 遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB類との関連

	GSTP1			Smoking			GSTP1 と Smoking の 交互作用
	I/I	I/V or V/V	P	Never	Smoking	P	
Total PCDDs -TEQ (pg/g lipid)	1.99±0.41	1.55±0.50	0.06	2.00±0.42	1.89±0.44	0.13	0.74
Total PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	1.38±0.40	1.23±0.42	0.05	1.39±0.38	1.27±0.43	0.16	0.97
Total PCDDs/PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	2.43±0.38	2.28±0.46	0.04*	2.44±0.40	2.32±0.42	0.14	0.77
Total Nonortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.32±0.55	1.23±0.66	0.48	1.45±0.53	1.10±0.58	0.00*	0.86
Total Monoortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	0.77±0.49	0.70±0.51	0.50	0.82±0.50	0.65±0.46	0.04*	0.78
Total Coplarnar PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.80±0.48	1.72±0.56	0.48	1.90±0.49	1.62±0.47	0.00*	0.89
Total-TEQ (pg/g lipid)	2.87±0.39	2.75±0.47	0.11	2.91±0.40	2.74±0.41	0.02*	0.77

The results are expressed as Mean ± SD.

表4 AhR R554K 遺伝子多型、喫煙と血中ダイオキシン、PCB類との関連

	AhR			Smoking			AhR と Smoking の 交互作用
	R/R	R/K or K/K	P	Never	Smoking	P	
Total PCDDs -TEQ (pg/g lipid)	1.99±0.42	1.95±0.44	0.60	2.01±0.41	1.89±0.44	0.19	0.46
Total PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	1.39±0.40	1.32±0.41	0.40	1.39±0.38	1.28±0.43	0.18	0.61
Total PCDDs/PCDFs -TEQ (pg/g lipid)	2.43±0.40	2.38±0.41	0.56	2.45±0.39	2.33±0.42	0.19	0.54
Total Nonortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.35±0.53	1.29±0.61	0.98	1.47±0.53	1.10±0.58	0.00*	0.64
Total Monoortho PCBs -TEQ (pg/g lipid)	0.71±0.48	0.79±0.50	0.11	0.84±0.50	0.65±0.46	0.01*	0.36
Total Coplarnar PCBs -TEQ (pg/g lipid)	1.79±0.48	1.79±0.52	0.51	1.91±0.49	1.62±0.47	0.00*	0.96
Total-TEQ (pg/g lipid)	2.86±0.41	2.84±0.42	0.97	2.92±0.40	2.74±0.41	0.02*	0.63

The results are expressed as Mean ± SD.



母体血 PCB・ダイオキシン類と臍帯血 IgE との関連

分担研究者 飯田 隆雄 福岡県保健環境研究所

研究要旨

PCB・ダイオキシン類など環境化学物質のバックグラウンドレベルの汚染による次世代の小児アレルギー疾患への影響を検討する目的で、母体血中におけるダイオキシン濃度と臍帯血 IgE との関連を検討した。その結果、全血液中濃度では 2,3,7,8-TCDD、1,2,3,6,7,8-HxCDF、totalPCDF、T PCDDs-TEQ、T PCDFs-TEQ、T PCDDs/PCDFs-TEQ、Total dioxins TEQ と、血液脂質中濃度では 2,3,7,8-TCDD、total Coplanar PCB、Total dioxins、T PCDDs-TEQ、T PCDDs/PCDFs-TEQ、Total dioxins TEQ にて有意な負の関連が認められた。以上より、胎内におけるバックグラウンドレベルの PCB・ダイオキシン類曝露は免疫機能に何らかの影響を与えていることが示唆された。アレルギー発症には出生後の影響も大きいと今後継続した検討が必要と考えられた。

【研究協力者】

岸 玲子、鷺野 考揚、西條 泰明、
佐田 文宏、佐々木成子、中島そのみ、
加藤 静恵、小西 香苗

北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻
公衆衛生学分野

B. 研究方法

札幌市内において調査協力が得られた産婦人科医院で、妊婦と小児を対象に前向きコホート研究を実施する。曝露評価は、妊娠中期から後期に採取した母体血とした。貧血で妊娠中採血できなかった場合、出産後の入院中に血液を採取した。母体血中の PCB・ダイオキシン類の濃度は、溶媒除去大量試料注入装置（SCLV-system）を装着した高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マススペクトロメトリー（HRGC/HRMS）で測定した。PCB・ダイオキシン類の濃度は、それぞれ異性体毎に測定し（PCDDs 7 種類、PCDFs 10 種類、ノンオルソ Co-PCBs 4 種類、モノオルソ Co-PCBs 8 種類、ジオルソ PCBs 2 種類）、Total 値、TEQ 値も算出した。これらの測定は全て福岡県保健環境研究所にて実施された。以上のように測定された 200 名の PCB・ダイオキシン類と、269 名の臍帯血 IgE のともにそろった 98 例中、臍帯血 IgE 値が母体血による汚染と思われる明らかな異常高値を示した 1 例を解析対象から除外し、97 例にて検討した。

PCB・ダイオキシン類、臍帯血 IgE ともに対数変換し、交絡要因を調整し、重回帰分析を行った結果を表 2 に示す。なお臍帯血 IgE の検出限界は 0.05IU/ml で、検出限界以下に関してはすべて

A. 研究目的

近年小児アレルギー疾患の増加・低年齢化が問題となっている。小児アレルギー発症の危険因子には遺伝要因と環境要因があるが、遺伝要因は急激に変化しないため環境要因の急激な変化が関与していると考えられる。環境要因のひとつとして内分泌かく乱物質などの環境化学物質の関与が疑われている。動物実験において、内分泌かく乱物質による免疫毒性・アレルギーへの影響を示す報告もあるが、種差による内分泌かく乱物質への感受性の違い、また動物実験における投与量はバックグラウンドレベルにおける曝露を示すものではないことより、これらからバックグラウンドレベルでのヒトへの影響を検討するためには、人における疫学研究が必要である。

0.025 IU/mlとして解析を行った。

C. 研究結果

母親、父親、子の属性を表1に、PCB・ダイオキシン類と臍帯血 IgE の相関を調べるため、表1の属性にて調整した標準化偏回帰係数を表2に示す。表2より、whole base にて、2,3,7,8-TCDD、1,2,3,6,7,8-HxCDF、Total PCDF、T PCDDs-TEQ、T PCDFs-TEQ、T PCDDs/PCDFs-TEQ、Total dioxins TEQ、lipid base にて、2,3,7,8-TCDD、Total Coplanar PCB、Total dioxins、T PCDDs-TEQ、T PCDDs/PCDFs-TEQ、Total dioxins TEQ で有意な負の関連がみられた。

D. 考 察

PCB・ダイオキシン等の有機塩素系化合物は内分泌かく乱作用のみでなく免疫系にも影響を与え、動物実験においては免疫毒性が示されており、ヒトにおいてもバックグラウンドレベルでの免疫系への影響やアレルギー性疾患の罹患率上昇への影響が懸念されている。ヒトにおける疫学研究では、アレルギー増加を示唆するもの¹⁾がある一方で、逆に減少を示唆するもの^{2) 3)}もある、また、小児期における前向きコホート研究はオランダでの2つのコホートのみ^{2) 3)}で、研究に乏しく結論は得られていないのが現状であり、また、日本人を対象とした報告はない。また、バックグラウンドレベルのPCB・ダイオキシン曝露による小児アレルギーへの影響を考える際、免疫学的に脆弱な胎内暴露影響から前向きに検討する必要があるが、PCB・ダイオキシン曝露による胎児期の影響を臍帯血 IgE にて検討した論文は横断研究にて過去に1報告のみ¹⁾で、日本人における胎内曝露影響からの前向き疫学研究が必要である。

今回我々はPCB・ダイオキシン類と臍帯血 IgE を検討することで、PCB・ダイオキシン類の胎内暴露により、胎内で臍帯血 IgE 産生低下を示す結果が得られた。臍帯血 IgE は将来の児のアレルギーを予測する指標となるか否かは結論が得られていないため、小児アレルギー発症に関しては今後

も更なる検討が必要である。

過去において、内分泌かく乱物質と臍帯血 IgE を検討した疫学研究はスロバキアの1報告のみ¹⁾であるが、スロバキアの報告では単相関のみで、臍帯血 IgE に影響する要因を調整していないため、さらなる解析が必要である。このため、今回の検討はPCB・ダイオキシン類を異性体別に分類し、かつ児の臍帯血 IgE への影響を、交絡要因を調整し得られた結果を示した過去に例のない報告である。

結果より、PCB・ダイオキシン類と臍帯血 IgE とはもっとも毒性の強い2,3,7,8-TCDDをはじめTotal 値のいくつかで負の関連がみられ、免疫機能に何らかの影響を与えていることが示唆された。

オランダの報告では²⁾、PCB・ダイオキシン類曝露により、反復性中耳炎、水痘が増加し、喘鳴、アレルギー反応が減少するという結果が見られたが、それに対してPCB・ダイオキシン類により免疫が抑制され、その結果感染症罹患が増加することでアレルギーが減少するとの考察をしているが、出生後の感染症の影響も小児アレルギー発症には重要な要素ではあるが、胎内曝露で既にIgE産生に影響が出ている可能性が今回新たに示唆された。

一方、Karmaus W らの報告⁴⁾より、DDE が小児アレルギー発症に関係するなど、疫学的にアレルギー増加を示唆する内分泌かく乱物質もあり、他の物質との複合影響も考慮しなければならないこと、また出生後の受動喫煙状況、母乳栄養か否か、ペットの有無、室内環境、気道感染の有無、集団生活の有無などの環境要因が小児アレルギー発症には影響するのでこれらの交絡要因を調整したうえでの継続した評価が今後の検討課題である。今後、本前向きコホート研究では1歳半時に調査票にてアレルギーの有病率を検討し、出生前曝露と生後のアレルギーや感染症との関係を解明していく予定である。

E. 引用文献

- 1) Reichrtova E, Ciznar P, Prachar V, Palkovicova L, Veningerova M, Cord

serum immunoglobulin E related to the environmental contamination of human placentas with organochlorine compounds. Environmental Health Perspectives. 1999;107:895-899

- 2) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. Environmental Health Perspectives. 2000;108:1203-7
- 3) ten Tusscher GW, Steerenberg PA, van Loveren H, Vos JG, von dem Borne AE, Westra M, van der Slikke JW, Olie K, Pluim HJ, Koppe JG. Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. Environ Health Perspect. 2003;111(12):1519-23.
- 4) Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. Arch Environ Health. 2001;56(6):485-92

F. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表

- ① 鷺野考揚、小西香苗、加藤静恵、
佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、
飯田隆雄、前田信彦、岸玲子：PCB・ダイオキ
シン類と臍帯血 IgE の検討、第 76 回日本衛
生学会、山口、平成 18 年 3 月
- ② 鷺野考揚、西條泰明、岸玲子：生殖次世代影響
研究会、内分泌かく乱物質と小児アレルギー、
第 76 回日本衛生学会、山口、平成 18 年 3 月

表 1 解析対象 97 例の母親、父親、子の属性（人もしくは平均±SD）

母親の年齢（歳）	30.7±5.30	父親の年齢（歳）	34.0±7.0
母親の身長（cm）	158.5±5.3	父親の学歴（通学年数）	
母親の妊娠前の体重（kg）	52.2±7.88	9年間	5
母親の学歴（通学年数）		10-12年間	34
9年間	0	13-16年間	47
10-12年間	38	17年以上	11
13-16年間	53	父親のアレルギーの既往	
17年以上	6	なし	15
出産回数		あり	82
第1子目	55	父親の喫煙習慣	
第2子目以上	42	習慣的な喫煙をしたことがない	17
母親のアレルギーの既往		以前吸っていたがやめた	11
なし	74	妻またはパートナーの妊娠がわかりやめた	2
あり	23	現在あり	67
母親の喫煙習慣		子の性別	
習慣的な喫煙をしたことがない	52	男	46
今回の妊娠以前にやめた	10	女	51
今回の妊娠のためにやめた	23	子の体重（g）	3171.5±337.5
現在あり	12	子の身長（cm）	48.4±2.3
母親の受動喫煙（同居者喫煙）		子の胸囲（cm）	31.7±1.2
いない	25	子の頭囲（cm）	33.4±1.1
いる	72	Apgar score(1分後採点)	
出産週数		5点	1
36週未満	0	6点	0
36-37週未満	0	7点	1
37-38週未満	2	8点	21
38-39週未満	18	9点	74
39-40週未満	34	世帯の年収	
40-41週未満	33	300万未満	15
41-42週未満	10	300-500万未満	47
42週以上	0	500-700万未満	25
		700-1000万未満	8
		1000万以上	2

表2 PCB・ダイオキシン類濃度と臍帯血IgEとの関連

	whole-base		lipid-base	
	標準化偏回帰係数	P 値	標準化偏回帰係数	P 値
2,3,7,8-TCDD	-0.32	0.041	-0.336	0.026
1,2,3,7,8-PeCDD	-0.32	0.06	-0.351	0.05
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.253	0.103	-0.251	0.096
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.212	0.224	-0.247	0.163
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.126	0.443	0.116	0.483
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.134	0.42	-0.1	0.543
OCDD	-0.028	0.866	-0.031	0.847
2,3,7,8-TCDF	0.083	0.553	0.025	0.855
1,2,3,7,8-PeCDF	0.07	0.637	0.042	0.77
2,3,4,7,8-PeCDF	-0.268	0.112	-0.312	0.071
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.217	0.177	-0.177	0.279
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.322	0.034	-0.275	0.066
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-0.21	0.1	-0.153	0.238
1,2,3,7,8,9-HxCDF	-0.237	0.071	0.116	0.574
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-0.123	0.403	0.188	0.167
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	-0.275	0.06	0.246	0.107
OCDF	-0.226	0.119	0.229	0.122
344'5'-TCB(#81)				
33'44'-TCB(#77)	0.187	0.13	0.192	0.135
33'44'5'-PenCB(#126)	-0.222	0.15	-0.254	0.107
33'44'55'-HxCB(169)	-0.278	0.099	-0.323	0.052
2'344'5'-PenCB(#123)	-0.142	0.278	-0.174	0.236
2'3'44'5'-PenCB(#118)	-0.195	0.17	-0.12	0.446
2344'5'-PenCB(#114)	-0.141	0.369	-0.155	0.34
233'44'-PenCB(#105)	-0.21	0.127	-0.153	0.321
23'44'55'-HexCB(#167)	-0.181	0.224	-0.151	0.347
233'44'5'-HexCB(#156)	-0.182	0.267	-0.22	0.212
233'44'5'-HexCB(#157)	-0.202	0.2	-0.272	0.11
22'344'55'-HpCB(#180)	0.12	0.5	0.02	0.91
22'33'44'5'-HpCB(#170)	0.19	0.3	0.11	0.6
233'44'55'-HpCB(#189)	-0.221	0.12	-0.188	0.2
Total PCDD	-0.046	0.781	-0.121	0.443
Total PCDF	-0.029	0.048	-0.247	0.088
Total PCDD/PCDF	-0.146	0.354	-0.19	0.212
Total Non-ortho PCBs	-0.14	0.372	-0.19	0.206
Total Mono-ortho PCBs	-0.195	0.183	-0.153	0.342
Total Coplanar PCB	0.186	0.153	-0.308	0.038
Total	0.129	0.325	-0.312	0.036
◆ [WHO-98] ◆				
T PCDDs-TEQ	-0.359	0.044	-0.353	0.036
T PCDFs-TEQ	-0.347	0.032	-0.285	0.056
T PCDDs/PCDFs-TEQ	-0.41	0.019	-0.357	0.026
T Non-ortho PCBs-TEQ	-0.227	0.144	-0.287	0.054
T Mono-ortho PCBs-TEQ	-0.19	0.219	-0.191	0.256
T Coplanar PCBs-TEQ	-0.205	0.165	-0.278	0.065
Total TEQ	-0.329	0.043	-0.344	0.027

母親の年齢、身長、妊娠前の体重、学歴、出産回数、アレルギーの既往、喫煙習慣、受動喫煙の有無、出産週数、父親の年齢、学歴、アレルギーの既往、喫煙習慣、子の性別、体重、身長、胸囲、頭囲、Apgar score (1分後採点)、世帯の年収で調整

母親の機能性カテコール-O-メチル転移酵素遺伝子多型と胎児発育遅延

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
主任研究者 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

研究要旨

子宮内胎児発育遅延（IUGR）の細胞・分子レベルの病態生理学的過程の多くは不明である。カテコール-O-メチル転移酵素（COMT）は、メチル基を転移することにより、カテコールエストロゲンを不活化する。COMT遺伝子には、158番目のコドンのバリン（Val）がメチオニン（Met）に置換する一塩基多型があり、機能変化を伴うことが知られており、この多型と胎児の成長との間に関連があるかを明らかにするため、本研究を行った。

2001～2005年に北海道大学病院で単胎児を出産し、本研究に参加することに同意の得られた女性412名を対象とした。対象者の末梢血白血球よりDNAを抽出し、allelic discrimination assayによってCOMT遺伝子Val158Met多型の遺伝子型を判定した。この多型と低出生体重（LBW, 2,500g未満）とIUGR（10パーセンタイル未満/−1.5標準偏差（SD）未満）との関連をロジスティック回帰分析により解析し、出生体重との関連を重回帰分析により解析した。

低活性アリル（COMT^L）をホモ接合（Met/Met）に持つ女性のLBWに対するオッズ比（OR）は、2.98、95%信頼区間（CI）は1.10-8.11、IUGRに対するORは、2.63/2.57、95%CIは1.14-6.05/0.96-6.88であり、出生体重とも負の関連傾向がみられた。

COMT遺伝子の低活性アリルは、IUGRを引き起こす重要な要因と推測された。

【研究協力者】

鈴木 佳奈、西條 泰明、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
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
山田 俊
北海道大学病院周産母子センター

の神経発達の遅延、成人期の生活習慣病、メタボリックシンドロームとの関連も報告されている（1）。

IUGRの細胞・分子レベルの病態生理学的過程の多くは不明である。異物代謝酵素遺伝子のCYP1A1遺伝子変異型、GSTT1遺伝子欠損型は、出生時体重に母親の喫煙との交互作用を及ぼし、低出生体重のリスクを上昇させ（2）、インスリン様増殖因子1型遺伝子（IGF-I）のプロモーター領域のマイクロサテライト多型の変異型は、低出生体重との関連が報告されている（3）。筆者らは、ステロイド代謝酵素CYP17遺伝子野生型は、IUGRのリスクを上昇させることを報告した（4）。

カテコール-O-メチル転移酵素（COMT）は、メチル基を転移することにより、カテコールエストロゲンを不活化する（5）。COMT遺伝子には、158番目のコドンのバリン（Val）がメチオニン（Met）に置換する一塩基多型があり、変異型

A. 研究目的

子宮内胎児発育遅延（IUGR）は、妊娠初期には、主に遺伝的にコントロールされているが、中～後期にかけては、母親の環境要因に大きな影響を受け、総じて、遺伝素因と環境要因との交互作用によって発生すると考えられている。IUGRは、周産期疾患と密接な関連があり、小児期の非顕性