

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表7-1-1 先天異常のリスク要因

対象者の基本属性 属性	Not Adjusted		Model I (n = 6216)		Model II (n = 4557)		Model III (n = 4408)		Model IV (n = 4024)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
対象者	1.03*	1.00-1.07	1.02	0.97-1.06	1.01	0.95-1.07	1.02	0.96-1.07	1.01	0.95-1.08
母・年齢(歳)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
母・BMI (g/cm ²)	1.07	0.67-1.70	1.07	0.61-1.88	0.99	0.49-1.99	0.91	0.49-1.70	1.01	0.48-2.11
< 18.5	1.28	0.67-2.42	1.43	0.68-3.00	1.22	0.47-3.16	1.54	0.70-3.41	1.18	0.43-3.28
≥ 25.0	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
母・学歴(年)	0.89	0.41-1.97	0.92	0.32-2.62	0.69	0.20-2.35	0.77	0.23-2.62	0.58	0.17-2.04
-9	1.00	0.45-2.20	1.09	0.38-3.11	0.59	0.17-2.10	0.68	0.19-2.38	0.49	0.13-1.80
10-12	0.73	0.28-1.94	0.60	0.16-2.29	0.32	0.07-1.56	0.29	0.06-1.39	0.28	0.06-1.40
13-16	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
17-	1.13	0.76-1.66	1.11	0.73-1.68	1.32	0.77-2.26	1.10	0.69-1.77	1.20	0.68-2.12
出産経緯	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	1.41	0.65-3.05	1.49	0.63-3.49	1.13	0.34-3.77	1.44	0.56-3.71	1.15	0.34-3.89
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
生殖補助医療	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	1.88***	1.19-2.96	1.61*	0.92-2.82	2.07**	1.05-4.07	1.71	0.88-3.33	2.15**	1.01-4.55
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
日常薬の使用	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
あり	0.97	0.68-1.39	1.06	0.64-1.78	1.06	0.64-1.78	0.94	0.53-1.67	0.94	0.53-1.67
妊婦前における飲酒	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	0.76	0.53-1.09	0.56*	0.32-1.01	0.56*	0.32-1.01	0.66	0.16-2.79	0.66	0.16-2.79
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
妊婦前における喫煙	1.91	0.88-4.13	1.17	0.33-4.11	1.17	0.33-4.11	1.15	0.30-4.32	1.15	0.30-4.32
非喫煙	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
喫煙	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
葉酸サプリメント摂取(妊婦前)	2.28*	0.99-5.24	1.75	0.49-6.28	1.75	0.49-6.28	1.83	0.50-6.73	1.83	0.50-6.73
なし	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
鉄剤摂取(妊婦前)	1.18	0.63-2.20	1.41	0.59-3.33	1.41	0.59-3.33	1.09	0.42-2.85	1.09	0.42-2.85
なし	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
ビタミン剤摂取(妊婦前)	0.84	0.44-1.61	0.80	0.26-2.46	0.80	0.26-2.46	1.24	0.27-5.82	1.24	0.27-5.82
なし	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
あり	1.01	0.52-1.93	1.14	0.36-3.60	1.14	0.36-3.60	0.56	0.07-4.27	0.56	0.07-4.27
有機溶剤(以前)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	0.96	0.48-1.90	0.41	0.10-1.69	0.41	0.10-1.69	0.43	0.10-1.79	0.43	0.10-1.79
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
医薬品(以前)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
放射線(以前)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
なし	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
あり	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

表7-2 先天異常のリスク要因

対象者の基本属性	Not Adjusted	Model I (n = 6216)	Model II (n = 4557)	Model III (n = 4408)	Model IV (n = 4024)
妊娠初期における薬の使用					
なし	Ref.				Ref.
あり	1.34	0.95-1.89	Ref.	0.61-1.61	0.52-1.66
妊娠中の疾患					
なし	Ref.				Ref.
あり	1.08	0.57-2.07	Ref.	0.36-2.28	0.35-2.86
妊娠中に膣から出血					
なし	Ref.				Ref.
あり	0.30	0.04-2.10	Ref.	0.06-3.44	0.08-4.30
妊娠中に点滴					
なし	Ref.				Ref.
あり	1.61**	1.01-2.58	Ref.	0.79-2.98	0.62-3.18
妊娠初期における飲酒					
なし	Ref.				Ref.
あり	1.15	0.70-1.90	Ref.	0.62-2.29	0.49-2.58
妊娠中における喫煙					
非喫煙	Ref.				Ref.
禁煙	0.69	0.43-1.12	Ref.	0.29-1.09	0.15-3.53
喫煙	0.74	0.43-1.29	0.56*	0.32-1.48	0.24-5.88
血清葉酸値(ng/mL)	1.05***	1.01-1.09	1.05**	1.00-1.10	0.99-1.10
葉酸サプリメント摂取(妊娠中)					
なし	Ref.				Ref.
あり	1.32	0.89-2.20	Ref.	0.66-3.08	0.51-2.93
鉄剤摂取(妊娠中)					
なし	Ref.				Ref.
あり	0.96	0.42-2.18	Ref.	0.10-2.03	0.15-3.18
ビタミン剤摂取(妊娠中)					
なし	Ref.				Ref.
あり	0.96	0.35-2.61	Ref.	0.17-3.10	0.21-4.23
有機溶剤(妊娠初期)					
なし	Ref.				Ref.
あり	0.77	0.34-1.75	Ref.	0.13-2.01	0.05-3.34
医薬品(妊娠初期)					
なし	Ref.				Ref.
あり	1.10	0.51-2.37	Ref.	0.40-4.59	0.27-27.34

*: $p < 0.10$, **: $p < 0.05$, ***: $p < 0.01$

Model I(母親の年齢、BMI、学歴、出産経験、生殖補助医療の経験、日常薬の使用で調整)

Model II(妊娠初期における飲酒、妊娠前における喫煙、妊娠前におけるサプリメント摂取(葉酸、鉄剤、ビタミン剤)、妊娠前における職業的曝露(有機溶剤、医薬品、放射線)で調整)

Model III(妊娠初期における薬の使用、妊娠中における膣からの出血、妊娠中における点滴、妊娠初期における飲酒、妊娠初期における喫煙、妊娠中血清葉酸値、妊娠初期におけるサプリメント摂取(葉酸、鉄剤、ビタミン剤)、妊娠初期における職業的曝露(有機溶剤、医薬品、放射線)で調整)

Model IV(母親の年齢、BMI、学歴、出産経験、生殖補助医療の経験、日常薬の使用、妊娠前における喫煙、妊娠前におけるサプリメント摂取(葉酸、鉄剤、ビタミン剤)、妊娠前における職業的曝露(有機溶剤、医薬品、放射線、妊娠中における膣からの出血、妊娠中における点滴、妊娠初期における飲酒、妊娠初期におけるサプリメント摂取(葉酸、鉄剤、ビタミン剤)、妊娠初期における職業的曝露(有機溶剤、医薬品、放射線)で調整)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表8 出産時との関連

属性	全体	先天異常		P値
		なし	あり	
在胎週数	8264	8130	134	
平均±標準偏差(週)	38.5±3.0	38.6±2.9	35.6±7.5	<0.001***
出生体重	8159	8029	130	
平均±標準偏差(週)	3018.4±493.7	3026.0±479.3	2549.3±944.3	<0.001***
児の性別	8243	8109	134	
男	4120 (50.0)	4052 (50.0)	68 (50.7)	
女	4067 (49.3)	4007 (49.4)	60 (44.8)	
判定不能	56 (0.7)	50 (0.6)	6 (4.5)	<0.001***
生産形態	8267	8134	133	
生産	8142 (98.5)	8026 (98.7)	116 (87.2)	
早産または流産	65 (0.8)	52 (0.6)	13 (9.8)	
死産	60 (0.7)	56 (0.7)	4 (3.0)	<0.001***
羊水異常	8295	8158	137	
なし	8145 (98.2)	8014 (98.2)	131 (95.6)	
羊水過少	139 (1.7)	135(1.7)	4 (2.9)	
羊水過多	11 (0.1)	9 (0.1)	2 (1.5)	<0.001***

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

尿道下裂とエストロゲンレセプター遺伝子多型との関連

分担研究者 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

研究要旨

尿道下裂は男児の代表的な先天性疾患であり、その要因は遺伝的要因と環境要因とに大別されるが、いまだ不明な点が多い。*ESR1*ならびに*ESR2*は、50 bp ほど離れた位置に存在し、それぞれエストロゲンレセプター α ($ER\alpha$)、エストロゲンレセプター β ($ER\beta$) をコードするため、*ESR1* の発現に影響を与える可能性が示唆されている。また、*ESR2* の 2681-4A>G 多型とエストロゲン活性との関連についての報告はないが、近年、ヘテロ型の割合が対照群に比べ尿道下裂群において有意に高いことが報告されている。そこで、本研究は *ESR1* の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位、*ESR2* の 2681-4A>G 部位の遺伝子多型と尿道下裂との関連について調べた。その結果、*ESR1 PvuII, XbaI* の C-A haplotype の割合が尿道下裂群で有意に高く ($P=0.024$)、特に軽症型で高かった ($P=0.002$)。また、AG genotype ならびに G アレルを有する genotype (AG+GG) の頻度が尿道下裂群で有意に高く (それぞれ $OR=0.55, P=0.045$; $OR=0.52, P=0.048$)、特に軽症型で高かった (それぞれ $OR=0.37, P=0.008$; $OR=0.41, P=0.009$)。本研究において、*ESR1* の haplotype (*PvuII, XbaI*) と *ESR2* 2681-4A>G 多型と尿道下裂との関連がみられた。

研究協力者

坂 晋

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

守屋 仁彦

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

(3)。*ESR1* の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位は、50 bp ほど離れた位置に存在し、*ESR1* の発現に影響を与える可能性が示唆されている (4)。また、*In vitro* において、*PvuII/XbaI* の TA ハプロタイプが、CG ハプロタイプに比べて、高い転写活性を有していることが示されている (5)。*ESR2* の 2681-4A>G 多型とエストロゲン活性との関連についての報告はないが、近年、ヘテロ型の割合が対照群に比べ尿道下裂群において有意に高いことが報告されている (6)。

そこで、本研究は *ESR1* の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位、*ESR2* の 2681-4A>G 部位の遺伝子多型と尿道下裂との関連について調べた。

A. 研究目的

尿道下裂は男児の代表的な先天性疾患であり、その要因は遺伝的要因と環境要因とに大別されるが、いまだ不明な点が多い。男児の尿道や外性器の発達はアンドロゲン依存性であるので、尿道下裂の遺伝的要因として、ステロイド代謝系に關与する *SRD5A2* やアンドロゲンレセプター遺伝子などの遺伝子多型が調べられてきた (1,2)。

ESR1 ならびに *ESR2* は、それぞれエストロゲンレセプター α ($ER\alpha$)、エストロゲンレセプター β ($ER\beta$) をコードしており、男児尿道の多くの細胞においても発現している

B. 研究方法

1. 対象

症例は、2000-2005 年に北海道、埼玉県、愛知県、徳島県の泌尿器科 4 施設で尿道下裂の手術を行った患児 63 名を対象とした。こ

のうち、Klippel-Trenaunay 症候群（1名）、VATER 症候群（1名）および混合型性腺不全症候群（2名）を除いた 59 名を解析対象者とした。また、専門医により、患児の症状を診断し、本研究においては、軽症型 40 名（penile, coronal, glanular）と重症型 19 名（penoscrotal, scrotal, perineal）として、解析を行った。外来受診時あるいは入院治療時に保護者にインフォームドコンセントのうえ、症例から遺伝子多型のための血液を採取した。

対照は、北海道の産婦人科で出生した先天異常を有しない健常男児 286 名を対象とした。母親にインフォームドコンセントのうえ、対照から遺伝子多型のための臍帯血を採取した。

2. 方法

症例と対照の血液から抽出した DNA を用いて、*ESR1* の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位、*ESR2* の 2681-4A>G 部位の遺伝子多型を TaqMan 法により判別し、疾患との関連をロジスティック回帰分析を用いて解析した。また、*ESR1* のハプロタイプについては、expectstion-maximization algorithm に基づいて解析した。

（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

Table I に本研究で調べた *ESR1 PvuII*, *XbaI* および *ESR2* 2681-4A>G の情報ならびに本研究における対照群のアレル頻度を示した。

はじめに、各遺伝子多型について、single-marker 解析を実施した (Table II)。その結果、*ESR1 XbaI* の G アレルならびに G アレルを有する genotype (AG +GG) は、それぞれ尿道下裂と有意な負の関連を示した

(それぞれ OR = 0.55, $P=0.045$; OR = 0.52, $P=0.048$)。また、*ESR2* 2681-4A>G について、尿道下裂群における AG genotype ならびに G アレルを有する genotype (AG +GG) の頻度が有意に低い割合であった (それぞれ OR = 0.43, $P=0.008$; OR = 0.50, $P=0.016$)。*ESR1 PvuII* においては、尿道下裂との有意に関連はみられなかった。

次に、*ESR1 PvuII*, *XbaI* の haplotype と尿道下裂との関連について調べた (Table III)。*PvuII*, *XbaI* 連鎖平衡を示した ($D'=0.983$)。C-A haplotype の割合は尿道下裂群で有意に高く ($P=0.024$)、C-G haplotype の割合は対照群で有意に高かった ($P=0.048$)。また、C-A/C-A の組み合わせは他の組み合わせと比較して、有意に尿道下裂との関連を示した (OR = 3.07, $P=0.024$)。

さらに、尿道下裂を軽症型と重症型に分類して、解析を進めた。single-marker 解析を実施したところ (Table IV)、*ESR1 PvuII* の CC genotype は軽症型尿道下裂と有意な正の関連を示した (OR = 2.13, $P=0.047$)。また、*ESR1 XbaI* の G アレルならびに G アレルを有する genotype (AG +GG) は、それぞれ軽症型尿道下裂と負の関連傾向を示した (それぞれ、 $P=0.085, 0.070$)。*ESR2* 2681-4A>G について、軽症型尿道下裂における AG genotype ならびに G アレルを有する genotype (AG +GG) の頻度が有意に低い割合であった (それぞれ OR = 0.37, $P=0.008$; OR = 0.41, $P=0.009$)。とともに、G アレルの割合が軽症型尿道下裂において、低い傾向がみられた ($P=0.052$)。その一方で、*ESR1 PvuII*, *XbaI* および *ESR2* 2681-4A>G と重症型尿道下裂の関連はみられなかった。

次に、*ESR1 PvuII*, *XbaI* の haplotype と軽症型ならびに重症型尿道下裂との関連について調べた (Table V)。C-A haplotype の割合は軽症型尿道下裂で有意に高かったが ($P=0.002$)、重症型ではみられなかった。C-A/C-A の組み合わせの場合、他の組み合わせと比較

して、有意に高い軽症型尿道下裂に対するオッズ比を示した（OR = 4.84, $P = 0.002$ ）が重症型ではみられなかった。

D. 考察

本研究では、*ESR1* の C-A haplotype (*PvuII-XbaI*) の割合が尿道下裂群において、対照群と比較して、有意に高かった。*in vitro* 研究において、*ESR1* haplotype (*PvuII-XbaI*) と $ER\alpha$ の活性との関連についての報告があり、T-A haplotype の場合に最も活性が高いことを示している (5)。このことから、*ESR1 PvuII* 多型に比べ、*XbaI* 多型による $ER\alpha$ 活性への影響が強いことが考えられる。実際に、本研究の single-marker 解析において、*ESR1 PvuII* 多型と尿道下裂との間に関連はみられなかったが、*XbaI* 多型の A アレルと尿道下裂との間には、有意な正の関連がみられた。

本研究では、ヘテロ型ならびに G アレルを有する場合、尿道下裂に対するオッズ比が有意に低下していた。この結果は、ヘテロ型では尿道下裂に対するオッズが上昇するとの先行研究と相反する (6)。これは、先行研究の対象者が変異型アレルである G アレルの頻度が低い Caucasian であるのに対し、本研究の対象者は、G アレルの頻度が比較的高い日本人であることに起因すると考えられる。これまでに、*ESR2 2681-4A>G* 多型と $ER\beta$ 活性との関連について報告はないものの、本研究により、*ESR2 2681-4A>G* 多型が男性生殖器発達に影響を与えると考えられる。

ESR1 の C-A haplotype (*PvuII-XbaI*) ならびに *ESR2 2681-4A>G* の G アレルを有する genotype と軽症型尿道下裂との間に有意な関連がみられた。このことから、これらの遺伝子多型は、軽症型尿道下裂に対する感受性に寄与していると考えられる。これまで、環境中のエストロゲン物質がエストロゲンレセプターを介して、尿道下裂の発症に関与す

る可能性が指摘されている (7, 8)。このことから、これらの遺伝子多型が環境中のエストロゲン物質による影響に対する感受性に影響をしている可能性も考えられる。

E. 結論

本研究において、*ESR1* の haplotype (*PvuII, XbaI*) と *ESR2 2681-4A>G* 多型と尿道下裂との関連がみられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ban S, Sata F, Kurahashi N, Kasai S, Moriya K, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R Genetic polymorphisms of *ESR1* and *ESR2* that influence estrogen activity lead to increased risk of hypospadias. (*Submitted*)

2. 学会発表

(1) 坂 晋、倉橋典絵、笠井世津子、守屋仁彦、柿崎秀宏、佐田文宏、野々村克也、岸玲子「尿道下裂患者におけるステロイド合成関連酵素 CYP17、CYP19、エストロゲンレセプター α の遺伝子多型」(第 16 回日本疫学会学術総会、2006 年 1 月)

(2) 坂 晋、佐田文宏、倉橋典絵、笠井世津子、守屋仁彦、野々村克也、岸玲子「尿道下裂リスクと *CYP17A1*、*CYP19A1*、*ESR1* 遺伝子多型との関連」(第 15 回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、2006 年 7 月)

(3) 坂 晋、倉橋典絵、笠井世津子、守屋仁彦、柿崎秀宏、佐田文宏、野々村克也、岸玲子「エストロゲン活性に影響を与える遺伝子多型と尿道下裂との関連」(第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月)

H. 知的所有権所得
該当なし

[参考文献]

- (1) Aschim EL, Nordenskjold A, Giwercman A, Lunden KB, Ruhayel Y, Haugen TB, Grotmol T, Giwercman YL (2004) Linkage between cryptorchidism, hypospadias and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 5105-5109.
- (2) Thai HT, Kalbasi M, Lagerstedt K, Frisen L, Kockum I, Nordenskjold A (2005) The Valine allele of the V89L polymorphism in the five-alpha reductase gene confers reduced risk for hypospadias. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 6695-6698.
- (3) Dietrich W, Haitel A, Huber JC and Reiter WJ (2004) Expression of estrogen receptors in human corpus cavernosum and male urethra. *J. Histochem. Cytochem.* 52: 355-360.
- (4) Castagnoli A, Maestri I, Bernardi F and Del Senno L (1987) *PvuII* RFLP inside the human estrogen receptor gene. *Nucleic Acids Res.* 15: 866.
- (5) Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki K, Izumi Y, Ohnuma T, Arai H, Yasuda M, Tanaka C, Emson PC et al. (2000) Lack of an association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 57: 236-240.
- (6) Beleza-Meireles A, Omrani D, Kockum I, Frisen L, Lagerstedt K and Nordenskjold A (2006) Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias. *J. Endocrinol. Invest.* 29: 5-10.
- (7) Steinhardt GF (2004) Endocrine disruption and hypospadias. *Adv. Exp. Med. Biol.* 545: 203-215.

- (8) Vidaeff AC and Sever LE (2005) In utero exposure to environmental estrogens and male reproductive health: a systematic review of biological and epidemiologic evidence. *Reprod. Toxicol.* 20: 5-20.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table I. Gene polymorphisms examined and their expected estrogen activities

Polymorphism	dpSNP	Dominant allele/ Recessive allele (AF)	Expected estrogen activity of recessive allele
<i>ESR1</i> PvuII	rs2234693	T/C (58%/42%)	Low
<i>ESR1</i> XbaI	rs9340799	A/G (79%/21%)	Low
<i>ESR2</i> 2681-4A>G	rs944050	A/G (61%/39%)	Unknown

AF, allele frequency in control subjects (N = 286)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table II. Associations of gene polymorphisms of *ESR1 PvuII*, *ESR1 XbaI*, and *ESR2 2681-4A>G* with all cases of hypospadias

		Control (n = 286)	Case (n = 59)	OR (95% CI)	P value
		N (%)	N (%)		
<i>ESR1 PvuII</i>					
Alleles	T	330 (57.7)	66 (55.9)	Ref.	
	C	242 (42.3)	52 (44.1)	1.07 (0.72-1.60)	0.725
Genotypes	TT	92 (32.2)	21 (35.6)	Ref.	
	TC	146 (51.0)	24 (40.7)	0.72 (0.38-1.37)	0.316
	CC	48 (16.8)	14 (23.7)	1.28 (0.60-2.74)	0.528
Dominant Model					
	TT	92 (32.2)	21 (35.6)	Ref.	
	TC + CC	194 (67.8)	38 (64.4)	0.86 (0.48-1.55)	0.610
Recessive Model					
	TT + TC	238 (83.2)	45 (76.3)	Ref.	
	CC	48 (16.8)	14 (23.7)	1.54 (0.79-3.03)	0.209
<i>ESR1 XbaI</i>					
Alleles	A	453 (79.2)	103 (87.3)	Ref.	
	G	119 (20.8)	15 (12.7)	0.55 (0.31-0.99)	0.045
Genotypes	AA	179 (62.6)	45 (76.3)	Ref.	
	AG	95 (33.2)	13 (22.0)	0.54 (0.28-1.06)	0.073
	GG	12 (4.2)	1 (1.7)	0.33 (0.04-2.62)	0.295
Dominant Model					
	AA	179 (62.6)	45 (76.3)	Ref.	
	AG + GG	107 (37.4)	14 (23.7)	0.52 (0.27-0.99)	0.048
Recessive Model					
	AA + AG	274 (95.8)	58 (98.3)	Ref.	
	GG	12 (4.2)	1 (1.7)	0.39 (0.05-3.09)	0.375
<i>ESR2 2681-4A>G</i>					
Alleles	A	350 (61.2)	81 (68.6)	Ref.	
	G	222 (38.8)	37 (31.4)	0.72 (0.47-1.10)	0.129
Genotypes	AA	102 (35.7)	31 (52.5)	Ref.	
	AG	146 (51.0)	19 (32.2)	0.43 (0.23-0.80)	0.008
	GG	38 (13.3)	9 (15.3)	0.80 (0.34-1.79)	0.556
Dominant Model					
	AA	102 (35.7)	31 (52.5)	Ref.	
	AG + GG	184 (64.3)	28 (47.5)	0.50 (0.28-0.88)	0.016
Recessive Model					
	AA + AG	248 (86.7)	50 (84.7)	Ref.	
	GG	38 (13.3)	9 (15.3)	1.18 (0.53-2.58)	0.689

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table III. Associations of the *ESR1* haplotype and diplotype with all cases of hypospadias

(A)

Haplotype <i>PvuII-XbaI</i>	Controls (%)	Hypospadias (%)	χ^2	<i>P</i> value
T-A	0.575	0.559	0.097	0.755
C-A	0.217	0.314	5.088	0.024
C-G	0.206	0.127	3.923	0.048
T-G	0.002	0.000	0.207	0.649

(B)

Genotype combination (<i>PvuII-XbaI</i>)	Controls	Hypospadias	OR (95% CI)	<i>P</i> value
	N (%)	N (%)		
Other genotype combination	274 (95.8)	52 (88.1)	Ref.	
C-A/C-A	12 (4.2)	7 (11.9)	3.07 (1.16-8.17)	0.024

Table IV. Associations of gene polymorphisms of *ESR1 PvuII*, *ESR1 XbaI*, and *ESR2 2681-4A>G* with mild and severe of hypospadias

	Hypospadias						
	Control (n = 286)	Mild (n = 40)	OR (95% CI)	P value	Severe (n = 19)	OR (95% CI)	P value
<i>ESR1 PvuII</i>							
Alleles	T 330 (57.7)	40 (50.0)	Ref.		26 (68.4)	Ref.	
	C 242 (42.3)	40 (50.0)	1.36 (0.85-2.18)	0.195	12 (31.6)	0.63 (0.31-1.27)	0.197
Genotypes	TT 92 (32.2)	12 (30.0)	Ref.		9 (47.4)	Ref.	
	TC 146 (51.0)	16 (40.0)	0.84 (0.38-1.86)	0.667	8 (42.1)	0.56 (0.21-1.50)	0.250
	CC 48 (16.8)	12 (30.0)	1.92 (0.80-4.59)	0.144	2 (10.5)	0.43 (0.09-2.05)	0.287
Dominant Model							
	TT 92 (32.2)	12 (30.0)	Ref.		9 (47.4)	Ref.	
	TC + CC 194 (67.8)	28 (70.0)	1.11 (0.54-2.27)	0.783	10 (52.6)	0.53 (0.21-1.34)	0.179
<i>ESR1 XbaI</i>							
Alleles	A 453 (79.2)	70 (87.5)	Ref.		33 (86.8)	Ref.	
	G 119 (20.8)	10 (12.5)	0.54 (0.27-1.09)	0.085	5 (13.2)	0.58 (0.22-1.51)	0.262
Genotypes	AA 179 (62.6)	31 (77.5)	Ref.		14 (73.7)	Ref.	
	AG 95 (33.2)	8 (20.0)	0.49 (0.22-1.10)	0.083	5 (26.3)	0.67 (0.24-1.93)	0.460
	GG 12 (4.2)	1 (2.5)	0.48 (0.06-3.83)	0.490	0 (0.0)	0.00 (0.00-)	0.746
Dominant Model							
	AA 179 (62.6)	31 (77.5)	Ref.		14 (73.7)	Ref.	
	AG + GG 107 (37.4)	9 (22.5)	0.49 (0.22-1.06)	0.070	5 (26.3)	0.60 (0.21-1.71)	0.336
<i>ESR2 2681-4A>G</i>							
Alleles	A 350 (61.2)	58 (72.5)	Ref.		23 (60.5)	Ref.	
	G 222 (38.8)	22 (27.5)	0.60 (0.36-1.01)	0.052	15 (39.5)	1.03 (0.53-2.01)	0.935
Genotypes	AA 102 (35.7)	23 (57.5)	Ref.		8 (42.1)	Ref.	
	AG 146 (51.0)	12 (30.0)	0.37 (0.17-0.77)	0.008	7 (36.8)	0.61 (0.22-1.74)	0.356
	GG 38 (13.3)	5 (12.5)	0.58 (0.21-1.65)	0.308	4 (21.1)	1.34 (0.38-4.72)	0.646
Dominant Model							
	AA 102 (35.7)	23 (57.5)	Ref.		8 (42.1)	Ref.	
	AG + GG 184 (64.3)	17 (42.5)	0.41 (0.21-0.80)	0.009	11 (57.9)	0.76 (0.30-1.96)	0.572

Table V. Associations of *ESR1* haplotype and diplotype with mild and severe hypospadias

(A)

Haplotype <i>PvuII-XbaI</i>	Controls (%)	Hypospadias					
		Mild (%)	χ^2	Severe (%)	χ^2	<i>P</i> value	
T-A	0.575	0.500	1.601	0.206	0.694	1.985	0.159
C-A	0.217	0.375	8.686	0.002	0.167	0.508	0.476
C-G	0.206	0.125	2.923	0.087	0.139	0.951	0.330
T-G	0.002	0.000	0.148	0.701	0.000	0.058	0.810

(B)

Genotype combination (<i>PvuII-XbaI</i>)	Controls N (%)	Hypospadias			
		Mild N (%)	OR (95% CI)	Severe N (%)	OR (95% CI)
Other genotype combination	274 (95.8)	33 (82.5)	Ref.	19 (100.0)	Ref.
C-A/C-A	12 (4.2)	7 (17.5)	4.84 (1.78-13.16)	0 (0.0)	0.002

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

母体血中 PFOS・PFOA 濃度と出生時体格との関連

分担研究者 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 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授

研究要旨

有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）のバックグラウンドレベルでの汚染による次世代影響を検討する目的で、母体血中における PFOS・PFOA 濃度と出生時体格（体重・身長・胸囲・頭囲）との関連を検討した。その結果、母体血中 PFOS 濃度と出生時体重にて有意な負の相関が認められた（ $\beta = -160.6, p = 0.033$ ）。以上より、胎内におけるバックグラウンドレベルの PFOS 曝露は胎内発育を抑制する可能性が示唆された。

【研究協力者】

斉藤 貢一、伊藤 里恵、岩崎 雄介、仲田 尚生、勝又 常信、中田 彩子
（星薬科大学薬品分析化学教室）
鷲野 考揚、湯浅 資之、吉岡 英治、坂 晋、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）

A. 研究目的

有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）は難分解性で、環境中、野生動物、ヒトへの蓄積が問題とされ、健康影響が懸念されている物質である。動物実験においては、出生体重の減少、先天奇形（口蓋裂・先天性心疾患）の発生、免疫系への影響、神経系への影響、甲状腺機能への影響、内分泌攪乱作用が報告されているが、ヒトへの健康影響は報告も少なく不明で、化学物質に感受性の高い胎児期の影響を見た報告は数少ない。有機フッ素化合物の次世代影響を検討する目的で、バックグラウンドレベルでの母体血中有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響を検討した。

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 2002 年～2005 年に前向きコホート研究を実施した。曝

露評価には、妊娠中期から後期に採取した母体血を用いた。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。母体血清中の PFOS・PFOA 濃度は、LC/MS/MS 法で測定され、これらの測定は全て星薬科大学薬品分析化学教室で実施された。447 名の母体血中 PFOS・PFOA 濃度が測定されたが、そのうち双胎、妊娠中毒症、糖尿病、高血圧、胎児心不全を除外した 387 例にて検討した。母体血中 PFOS・PFOA 濃度を対数変換し、交絡要因を調整し、重回帰分析を行った。なお、PFOA 濃度の検出限界値以下に検体は、検出限界値の半値 0.25ng/ml を用いて解析を行った。

C. 研究結果

母親、子の属性を表 1 に、有機フッ素化合物濃度の分布を表 2 に示した。PFOS・PFOA 濃度と出生時体格との関連を調べるため、母年齢、母学歴、妊娠中喫煙状況、母 BMI、妊娠週数、出産回数（第 1 子か否か）、児の性にて調整した偏回帰係数を表 3 に示す。解析の結果、PFOS と出生時体重で有意な負の相関が得られた（ $\beta = -160.6, p = 0.033$ ）。

D. 考察

成人の有機フッ素化合物製造従事者における健康影響では、血液・脂質・肝機能・甲状

腺、尿検査において影響が見られなかったとの報告が見られる¹⁾、一方、有機フッ素化合物製造に従事していた妊婦において有機フッ素化合物濃度と出生時体格との間に関連が見られなかったとの報告もされている²⁾が、出生時体重に影響を強く与える妊娠週数の検討が行われていなかった。

バックグラウンドレベルにおける胎内曝露影響を見た報告は過去に2報告のみ^{3) 4)}で、1報告はアメリカにおける横断研究で293例の臍帯血清中の有機フッ素化合物濃度（PFOS; 5ng/ml、PFOA; 1.6ng/ml、いずれも中央値）と出生時体重の検討³⁾をし、PFOS・PFOAともに有意ではないものの出生時体重と負の関連が見られている。また頭囲・ponderal indexにおいてPFOS・PFOAともに有意な負の関連が見られた。もう1報告はデンマークにおける前向きコホート研究で母体血漿中の有機フッ素化合物濃度（PFOS; 35.3ng/ml、PFOA; 5.6ng/ml、いずれも平均値）と出生時体重の検討⁴⁾をしており、PFOAでは有意な負の関連が見られたものの、PFOSでは関連は認められなかった。以上より、一致した結果が得られていないのが現状である。

表2より、本報告は、デンマークの報告⁴⁾よりもPFOS・PFOAともに低濃度曝露である。一方、胎盤透過性に関しては、11例における母体血と臍帯血のPFOS、PFOA濃度の比がそれぞれ0.60、1.26⁵⁾との報告があり、これより本報告はアメリカの報告³⁾に比べPFOSに関しては低濃度曝露であることがわかる。本報告では表3よりPFOSと出生体重のみで有意な負の関連が得られており、バックグラウンドレベルのPFOS曝露が過去の2報告よりも低濃度であるにもかかわらず胎内発育を抑制する可能性が示唆された。一方、本研究結果は過去の2報告と異なりPFOAと出生時体格との関連は認められなかった。

表3より母体血中有機フッ素化合物濃度と出生時体格との検討において、有意ではなかったが出生体重に次いで胸囲において負の関連が見られている。胎盤機能が障害された場

合の児の発育は、頭囲は比較的保たれ、胸囲が減少し胎児発育が抑制されることが知られており、PFOSは児に直接影響するのみでなく、胎盤機能にも影響して胎児発育に負の影響を及ぼす可能性も示唆された。出生体重・胸囲・頭囲とPFOS曝露との関連を明らかにするためにはより大きいサンプルサイズでの検討が必要と考えられた。一方、今回我々は解析対象387例のうち、247例で胎盤重量を測定しており、母喫煙、母BMI、出生順位、性別、妊娠週数で調整し対数変換した有機フッ素化合物濃度と胎盤重量との関連に関して重回帰分析を行ったところ、 $\beta = -32.5$, 95%CI: -92.4 to 27.4, $p = 0.286$ (以上PFOS)、 $\beta = -4.7$, 95%CI: -57.6 to 48.3, $p = 0.862$ (以上PFOA)との結果が得られた。PFOAに比べPFOSにおいて胎盤重量への負の影響が大きい可能性が示唆された。これよりPFOSは胎盤発育にも負の影響を及ぼし、児の発育に影響する可能性が示唆されたが、胎盤重量と有機フッ素化合物濃度との関連の検討に関してはサンプルサイズが少ないことが研究の限界であり今後より大きなサンプルサイズでの検討が必要である。また今後は胎盤重量以外にも有機フッ素化合物濃度と胎盤機能（尿中エストリオール）との検討が必要と思われた。

我々の研究結果は動物実験で得られた知見⁶⁾⁷⁾と同様である。しかし、動物実験に比べて曝露量が明らかに少なく、感受性における種差の存在が考えられる結果となった。

本研究の限界としては、先に述べたサンプルサイズのほか、1病院コホートでありかつ参加率が約30%であったということによる選択バイアスの問題、体重に比べ身長・胸囲・頭囲において測定バイアスが生じやすいことが挙げられる。

E. 引用文献

1)Olsen GW,Burris JM,Burlew MM,Mandel JH. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate

(PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med.* 2003 Mar;45(3):260-70.

2) Grice MM, Alexander BH, Hoffbeck R, Kampa DM. 2007. Self-reported medical conditions in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 49:722-729.

3) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, et al. 2007. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect.* 115:1670-6.

4) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. 2007. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 115:1677-82.

5) Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J. 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health.* 80:643-8.

6) Luebker DJ, Case MT, York RG, Moore JA, Hansen KJ, Butenhoff JL. 2005a. Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology* 215:126-148.

7) Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA, Butenhoff JL. 2005b. Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology.* 215:149-69.

F.研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

鷲野考揚 小西香苗 加藤静恵 佐々木成子
中島そのみ 坂晋 松澤重行 西條泰明 佐
田文宏 仲田尚生 勝又常信 中田彩子 岩
崎雄介 伊藤里恵 斉藤貢一 中澤裕之 前
田信彦 岸玲子：「母体血有機フッ素化合物
濃度の新生児体格への影響」、第17回日本
疫学会学術総会、広島（2007.1.26-27）

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 1 解析対象 387 例の母親、子の属性：人（%）、平均±SD、中央値（最小値 - 最大値）

母親の年齢（歳）	30.5±4.8
母親の BMI	20.9±2.8
母親の学歴（通学年数）	
9 年間	8 (2.1)
10-12 年間	170 (43.9)
13-16 年間	203 (52.5)
17 年以上	6 (1.6)
出産回数	
第 1 子目	183 (47.3)
第 2 子目以上	204 (52.7)
在胎週数(日)	275.6±9.8
妊娠中の母親の喫煙	
非喫煙	230 (59.4)
妊娠初期（～12 週）まで喫煙	75 (19.4)
妊娠中期（13 週～）に喫煙	82 (21.2)
母親のアルコール摂取量の有無	
なし	273 (70.5)
あり	114 (29.5)
母親のアルコール摂取量(g/日)	1.4 (0.4-98.2)
母親のカフェイン摂取量 (mg/日)	124.0 (2.0-836.3)
世帯年収	
300 万未満	77 (19.9)
300-500 万	195 (50.4)
500-700 万	76 (19.6)
700-1000 万	32 (8.3)
1000 万以上	4 (1.0)
子の性別	
男	183 (47.3)
女	204 (52.7)
子の体重 (g)	3050.4±366.8
子の身長 (cm)	48.1±1.8
子の胸囲 (cm)	31.4±1.6
子の頭囲 (cm)	33.2±1.3

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表2 解析対象 387 例の有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）濃度

	検出限界	検出限界以下 (%)	平均値	最小値	中央値	最大値
PFOS	0.5(ng/ml)	0 (0)	5.6	1.3	5.2	16.2
PFOA	0.5(ng/ml)	29 (7.5)	1.4	<0.5	1.3	5.3

表3 解析対象 387 例における有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）濃度と出生時体格との検討、重回帰分析の結果

	体重			身長		
	β	95%CI	p 値	β	95%CI	p 値
PFOS	-160.6	-308.5,-12.6	0.033*	-0.150	-0.888,0.588	0.690
PFOA	-57.1	-175.1,61.0	0.343	-0.102	-0.689,0.484	0.732

	胸囲			頭囲		
	β	95%CI	p 値	β	95%CI	p 値
PFOS	-0.408	-1.057,0.242	0.218	-0.197	-0.781,0.387	0.508
PFOA	-0.032	-0.549,0.485	0.903	-0.019	-0.483,0.446	0.937

* p < 0.05

母 BMI、母教育歴、母年齢、妊娠中の母の喫煙、在胎週数、児の性別、出産回数（第 1 子か否か）にて調整

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

母体血中ダイオキシン類濃度と出生体重およびSGAとの関連

分担研究者 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 梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所専門研究員

研究要旨

PCB類・ダイオキシン類の胎内曝露による児の神経発達影響が報告されている。しかし、低出生体重やSGA（Small-for-gestational-age）へ与えるPCB類の影響は一致した結果を得ていない。加えてダイオキシン類曝露影響の報告は数少ない。そこで、我々はダイオキシン類が出生体重やSGAに与える影響について、メチル水銀曝露の影響をも考慮して検討を行なった。その結果、Total PCDFs濃度と出生体重との間に有意な負の相関関係が見られ、重回帰分析にて交絡因子を調整後もこの関連は有意であった。また、この関連は男児において顕著であり、性別特異性がみられた。ダイオキシン類濃度とSGAとの関連をロジステック回帰分析にて検討を行なった結果、Total PCDDs(オッズ比：1.70)、Total PCDFs/PCDDs(オッズ比：1.72)、Total PCDFs TEQ(オッズ比：1.70)は、SGAのリスクを有意に上昇させる傾向がうかがえた。一方、母親の毛髪水銀濃度はSGAのリスクを有意に下げる（オッズ：0.64）結果であった。

【研究協力者】

吉村 健清、中川 礼子、平川 博仙、
堀 就英、芦塚 由紀、村田 さつき、
松枝 隆彦、飛石 和夫、安武 大輔
（福岡県保健環境研究所）
小西 香苗、佐々木 成子、加藤 静恵、
坂 晋、鷲野 考揚
（北海道大学医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野）

の影響に性差があることも報告されている（6,7）。また、胎児期メチル水銀曝露と出生体重との関連においても一致した見解を得ていない（8,9）。

上記のようなことを踏まえて、本報の目的はダイオキシン類が出生体重やSGAに与える影響について、メチル水銀の影響をも考慮して明らかにすることである。

B. 研究方法

A. 研究目的

魚類摂取に由来するPCB類、メチル水銀の胎内曝露による、児の負の健康影響が多数報告されている（1-3）。台湾のPCB類、PCDF類の高濃度曝露において、認知能の遅延や行動発達異常が報告され（4）、また出生体重、IUGRへ与える影響では負の関連がみられたとの報告がある（5）。一方、低濃度（バックグラウンドレベル）曝露におけるこれら化学物質の影響を低出生体や未熟児出産のような神経発達遅延アウトカムに焦点をあてると、その結果は必ずしも一致していない（1,3）。加えて、PCB類曝露と胎児成長について、そ

対象者は、2002年7月から2005年10月の間に、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より、1日あたりの推定摂取量（g）を算出して、解析に用いた。

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。

解析には、毛髪水銀データ 430 人、母体血中ダイオキシン類測定データ 270 人（内 1 人は異常値を示したため除外）のデータを用いた。両データの揃った対象者は 237 人、どちらか一方のデータがある対象者は 461 人であった。この内、妊娠中に重症の妊娠中毒症、高血圧症、糖尿病であった対象者および新生児心不全の対象者 22 名を除く 439 名を解析対象者とした。

母体血中 PCB 類・ダイオキシン類濃度、毛髪水銀濃度と出生体重との関連には重回帰分析を、SGA との関連にはロジスティック回帰分析を、SPSS Ver13.0 を用いて行った。

C. 研究結果

対象者の属性を Table 1 に示した。対象児の平均出生体重は 3,063g、SGA 児は 8.4%、LBW 児は 5.2%、早産児は 4.3%であった。母親の平均年齢は 30.7 歳、初産の母親は 48.3%、妊娠中の喫煙者 16.6%であった。

出生体重に関連する対象者の属性を Table 2 に示した。男児は女児に比べ有意に出生体重が重く ($p<0.05$)、妊娠週数、出生時身長、頭囲、母親の身長、母親の妊娠前体重は有意に出生体重と相関していた ($p<0.05$)。喫煙群は非喫煙群に比べ、有意に出生体重が軽かった ($p<0.05$)。

母体血中ダイオキシン類と毛髪水銀濃度を Table 3 に示した。Total PCDDs TEQ、Total PCDFs TEQ、Total coplanar PCBs TEQ、Total TEQ の平均濃度（最低値-最高値）は、それぞれ 7.4 (1.6-20.7)、3.9 (0.7-11.8)、6.7

(1.1-22.2)、18.0 (4.0-51.2) pg TEQ/g lipid であり、平均毛髪水銀濃度（最低値-最高値）は 1.5 (0.24-4.73) $\mu\text{g/g}$ であった。

Total PCDFs 濃度と出生体重との相関関係を Fig.1 に示した。出生体重は \log_{10} transformed total PCDFs 濃度と有意な負の関連が見られた ($r = -0.141$; $p = 0.024$; $n = 256$; Fig. 1A)。同様の関連は男児でさらに顕著であった ($r = -0.241$; $p = 0.009$; $n = 117$; Fig. 1B)が、女児では関連が見られなかった ($r = -0.039$; $p = 0.645$; $n = 139$; Fig. 1C)。

このような関連をさらに検討するため、交絡因子の調整を行い重回帰分析を行なった。出生体重に与える母体血中ダイオキシン類曝露濃度および毛髪水銀濃度の関連について Table 4 に示した。Total PCDFs ($\beta = -321.9, p < 0.001$)と Total PCDFs TEQ ($\beta = -269.3, p < 0.05$)において、有意に出生体重を減少させる結果であった。毛髪水銀濃度と出生体重との関連は見られなかった。男児と女児に分けてみると、同様の有意な関連は男児においてのみみられた。

SGA に与える母体血中ダイオキシン類濃度の影響について Table 5 に示した。Model I では Total PCDDs (オッズ比: 1.70)、Total PCDFs/PCDDs (オッズ比: 1.72)、Total PCDFs TEQ (オッズ比: 1.70)は、SGA のリスクを上昇させる傾向がうかがえた。一方、母親の毛髪水銀濃度は SGA のリスクを有意に下げる (オッズ: 0.64) 結果であった。毛髪水銀濃度をさらに調整因子として投入した Model II においても、同様の傾向がみられた。

D. 考察

ダイオキシン類の中でも PCDFs 類においてのみ、出生体重への有意な負の影響が見られた。Coplanar PCB 類においては有意な負の影響は見られなかった。フィンランドの研究では、母乳中 PCDDs/PCDFs TEQ と出生体重との間に有意な負の関連を報告して

いる(7)。油症や台湾油症の報告では、近年 PCDFs が主要な原因物質であることも報告されている(10)。今回、PCDFs において見られた出生体重への負の影響はそれらの結果とも一致している。また、男児においてその傾向は顕著であった。フィンランドの研究においても男児に顕著な負の影響が報告されており(7)、ダイオキシン類の影響に性差があることが示唆された。

ダイオキシン類の中でも PCDDs と PCDDs/PCDFs において SGA への負の影響がみられた ($P<0.05$)が Coplanar PCBs においてはその影響はみられなかった。水銀の影響を調整後も、PCDDs、PCDDs/PCDFs、PCDFs TEQ において有意な負の関連が見られ ($P<0.05$)、水銀はむしろ有意に SGA のリスクを下げていた (オッズ比: 0.64)。Model II では PCDDs、PCDDs/PCDFs、PCDFs TEQ のオッズ比をやや上昇させており、水銀曝露が SGA への影響を弱いながら相殺していることが伺えた。水銀曝露と出生体重の正の関連の報告もあり、魚介類に含まれる多価不飽和脂肪酸(n-3系)の影響が出生体重を増加させるのではないかと報告されている(8,9)。出生体重への正の影響が SGA のリスクを下けているのかもしれない。

E. 結論

出生体重、SGA へ与える影響は、ダイオキシン類の中でも PCDDs、PCDFs の関与が疑われた。また、PCDFs 曝露の出生体重へ与える影響には、性別特異性もみられた。PCDDs、PCDDs/PCDFs、PCDFs TEQ において有意な SGA のリスクの上昇が見られたが、水銀はむしろ有意に SGA のリスクを下げていた。水銀曝露が SGA への影響を弱いながら相殺していることが示唆された。

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

Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Inoue S and Kishi R. Effects of Prenatal Exposure to Dioxins and Methyl Mercury on Birth Weight. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, (2007, September)

[参考文献]

- (1) Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. 2004. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol* 19(1):5-26.
- (2) Rogan WJ, Ragan NB. 2003. Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics* 112(1 Pt 2):247-52.
- (3) Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. 2003. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 111(3):357-576.
- (4) Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, et al. 1988. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 15:241(4863):334-6.
- (5) Yen YY, Lan SJ, Yang CY, Wang HH, Chen CN, Hsieh CC. 1994. Follow-up study of intrauterine growth of transplacental Yu-Cheng babies in