

表3 先天性心疾患の有病率

	症例数	北海道 (出産1万人対)	JAOG (出産1万人対)
先天性心疾患全体	41		
心室中隔欠損症	18	16.5	22.3
心房中隔欠損症	6	5.5	7.2
動脈管開存症	5	4.6	5.3
左心低形成症候群	1	0.9	
大動脈弁逆流症	1	0.9	
大動脈弁狭窄症	0	0.0	
大動脈縮窄症	2	1.8	4.8
大血管転位症	0	0.0	4.5
ファロー四徴症	4	3.7	5.3
両大血管右室起始	2	1.8	
肺動脈閉鎖症	3	2.7	
肺動脈狭窄症	2	1.8	
右心低形成症	1	0.9	
単心房	2	1.8	
単心室	3	2.7	
心臓内膜床欠損症	2	1.8	
三尖弁逆流症	1	0.9	
右胸心	1	0.9	
総肺静脈還流異常症	1	0.9	
動脈管動脈瘤症	1	0.9	
詳細不明	5	4.6	

表4 対象者の基本属性1

属性		全体	先天異常		P値
			なし	あり	
対象者	人数(人)	8227	8091	136	
母・年齢	平均±標準偏差(歳)	30.0±4.7	30.0±4.7	30.7±4.9	0.092
母・BMI (g/cm <sup>2</sup> )	人数(人)	8147	8012	135	
	平均±標準偏差(g/cm <sup>2</sup> )	21.1±3.2	21.1±3.2	21.2±3.3	0.778
出産経験	人数(人)	6467	6359	108	
なし		3202 (49.5)	3146 (49.5)	56 (51.9)	
あり		3265 (50.5)	3213 (50.5)	52 (48.1)	0.624
生殖補助医療	人数(人)	8271	8135	136	
なし		7963 (96.3)	7834 (96.3)	129 (94.9)	
あり		308 (3.7)	301 (3.7)	7 (5.1)	0.377
人工授精		75 (0.9)	75 (0.9)	0 (0.0)	0.261
体外受精		67 (0.8)	66 (0.8)	1 (0.7)	0.922
排卵促進剤		209 (2.5)	203 (2.5)	6 (4.4)	0.158
日常薬の使用		8185	8049	136	
なし		7376 (90.1)	7263 (90.2)	113 (83.1)	
あり		809 (9.9)	786 (9.8)	23 (16.9)	0.006**

平成17～19年度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5 対象者の基本属性2(妊娠前の属性)

属性	全体	先天異常		P値	
		なし	あり		
妊娠前における飲酒	人数(人)	7489	7364	125	
なし		3364 (44.9)	3307 (44.9)	57 (45.5)	
毎月		1498 (20.0)	1465 (19.9)	33 (26.4)	
毎週		1670 (22.3)	1650 (22.4)	20 (16.0)	
毎日		957 (12.8)	942 (12.8)	15 (12.0)	0.177
妊娠前における喫煙	人数(人)	8111	7980	131	
非喫煙		4739 (58.4)	4654 (58.3)	85 (64.9)	
喫煙		3372 (41.6)	3326 (41.7)	46 (35.1)	0.130
サプリメント摂取					
葉酸サプリメント摂取(妊)	人数(人)	8215	8081	134	
なし		7981 (97.2)	7854 (97.2)	127 (94.8)	
あり		234 (2.8)	227 (2.8)	7 (5.2)	0.096
鉄剤摂取(妊娠前)	人数(人)	8215	8081	134	
なし		8046 (97.9)	7918 (98.0)	128 (95.5)	
あり		169 (2.1)	163 (2.0)	6 (4.5)	0.047*
ビタミン剤摂取(妊娠前)	人数(人)	8215	8081	134	
なし		7395 (90.0)	7511 (92.9)	123 (91.8)	
あり		820 (10.0)	570 (7.1)	11 (8.2)	0.605
職業的曝露					
有機溶剤(妊娠以前)	人数(人)	7520	7399	121	
なし		6794 (90.3)	6683 (90.3)	111 (91.7)	
あり		726 (9.7)	716 (9.7)	10 (8.3)	0.602
医薬品(妊娠以前)	人数(人)	7505	7383	122	
なし		6893 (91.8)	6781 (91.8)	112 (91.8)	
あり		612 (8.2)	602 (8.2)	10 (8.2)	0.986
石油製品(妊娠以前)	人数(人)	7483	7361	122	
なし		7365 (98.4)	7244 (98.4)	121 (99.2)	
あり		118 (1.6)	117 (1.6)	1 (0.8)	0.498
除草剤・殺虫剤(妊娠以前)	人数(人)	7481	7360	121	
なし		7330 (98.0)	7210 (98.0)	120 (99.2)	
あり		151 (2.0)	150 (2.0)	1 (0.8)	0.347
放射線(妊娠以前)	人数(人)	7510	7389	121	
なし		6928 (92.3)	6816 (92.2)	112 (92.6)	
あり		582 (7.7)	573 (7.8)	9 (7.4)	0.897
焼却炉(妊娠以前)	人数(人)	7473	7351	122	
なし		7398 (99.0)	7276 (99.0)	122 (100.0)	
あり		75 (1.0)	75 (1.0)	0 (0.0)	0.262

表6 対象者の基本属性3(妊娠初期の属性)

属性	全体	先天異常		P値	
		なし	あり		
妊娠初期における薬の使用	人数(人)	8089	7957	132	0.100
なし	5031 (62.2)	4958 (62.3)	73 (55.3)		
あり	3058 (37.8)	2999 (37.7)	59 (44.7)		
妊娠中の疾患	人数(人)	8295	8158	137	0.810
なし	7732 (93.2)	7605 (93.2)	127 (92.7)		
あり	563 (6.8)	553 (6.8)	10 (7.3)		
妊娠中に膣から出血	人数(人)	8295	8158	137	0.194
なし	8094 (97.6)	7958 (97.5)	136 (99.3)		
あり	201 (2.4)	200 (2.5)	1 (0.7)		
妊娠中に点滴	人数(人)	8214	8079	135	0.045*
なし	7364 (89.7)	7250 (89.7)	114 (84.4)		
あり	850 (10.3)	829 (10.3)	21 (15.6)		
妊娠初期における飲酒	人数(人)	7904	7772	132	0.735
なし	6948 (87.9)	6834 (87.9)	114 (86.4)		
毎月	466 (5.9)	459 (5.9)	7 (5.3)		
毎週	379 (4.8)	370 (4.8)	9 (6.8)		
毎日	111 (1.4)	109 (5.9)	7 (5.3)		
妊娠中における喫煙	人数(人)	7965	7835	130	0.225
非喫煙	5193 (65.2)	5099 (65.1)	94 (72.3)		
禁煙	1664 (20.9)	1643 (21.0)	21 (16.2)		
喫煙	1108 (13.9)	1093 (14.0)	15 (11.5)		
血清葉酸値	人数(人) 平均±標準偏差 (ng/mL)	7851 7.7±3.4	7724 7.7±3.4	127 8.3±4.3	0.008**
サプリメント摂取					
葉酸サプリメント摂取 (妊娠初期)	人数(人)	8215	8081	134	0.295
なし	7394 (90.0)	7277 (90.1)	117 (87.3)		
あり	821 (10.0)	804 (9.9)	17 (12.7)		
鉄剤摂取(妊娠初期)	人数(人)	8215	8081	134	0.913
なし	7831 (95.3)	7703 (95.3)	128 (95.5)		
あり	384 (4.7)	378 (4.7)	6 (4.5)		
ビタミン剤摂取 (妊娠初期)	人数(人)	8215	8081	134	0.930
なし	7634 (92.9)	7829 (96.9)	130 (97.0)		
あり	581(7.1)	252 (3.1)	4 (3.0)		
職業的曝露					
有機溶剤(妊娠初期)		7509	7387	122	0.439
なし	6856 (91.3)	6747 (91.3)	109 (89.3)		
あり	653 (8.7)	640 (8.7)	13 (10.7)		
医薬品(妊娠初期)		7500	7378	122	0.741
なし	7347 (98.0)	7228 (98.0)	119 (97.5)		
あり	153 (2.0)	150 (2.0)	3 (2.5)		
石油製品(妊娠初期)		7536	7411	125	0.987
なし	6575 (87.2)	6466 (87.2)	109 (87.2)		
あり	961 (12.8)	945 (12.8)	16 (12.8)		
除草剤・殺虫剤(妊娠初期)		7510	7388	122	0.161
なし	7114 (94.7)	6995 (94.7)	119 (97.5)		
あり	396 (5.3)	393 (5.3)	3 (2.5)		
放射線(妊娠初期)		7493	7371	122	0.774
なし	7339 (97.9)	7219 (97.9)	120 (98.4)		
あり	154 (2.1)	152 (2.1)	2 (1.6)		
焼却炉(妊娠初期)		7483	7361	122	0.601
なし	7293 (97.5)	7175 (97.5)	118 (1.6)		
あり	190 (2.5)	186 (2.5)	4 (2.1)		



表7-1 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)		
	OR	95% CI		OR	95% CI		OR	95% CI		OR	95% CI		OR	95% CI	
属性															
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)															
母・BMI (kg/cm <sup>2</sup> )															
< 18.5	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
18.5<-25.0	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	
≥ 25.0	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	
母・学歴(年)															
-9	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
10-12	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	
13-16	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	
17-	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	
出産経験															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	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	
生殖補助医療															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	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	
日常薬の使用															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	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	
妊娠前における飲酒															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	0.97	0.68-1.39					1.06	0.64-1.78					0.94	0.53-1.67	
妊娠前における喫煙															
非喫煙	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
喫煙	0.76	0.53-1.09					0.56*	0.32-1.01					0.66	0.16-2.79	
葉酸サプリメント摂取(妊娠前)															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	1.91	0.88-4.13					1.17	0.33-4.11					1.15	0.30-4.32	
鉄剤摂取(妊娠前)															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	2.28*	0.99-5.24					1.75	0.49-6.28					1.83	0.50-6.73	
ビタミン剤摂取(妊娠前)															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	1.18	0.63-2.20					1.41	0.59-3.33					1.09	0.42-2.85	
有機溶剤(以前)															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	0.84	0.44-1.61					0.80	0.26-2.46					1.24	0.27-5.82	
医薬品(以前)															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	1.01	0.52-1.93					1.14	0.36-3.60					0.56	0.07-4.27	
放射線(以前)															
なし	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
あり	0.96	0.48-1.90					0.41	0.10-1.69					0.43	0.10-1.79	

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.				
あり	1.34	0.95-1.89	Ref.	0.61-1.61	Ref. 0.93
妊娠中の疾患					
なし	Ref.				
あり	1.08	0.57-2.07	Ref.	0.36-2.28	Ref. 1.01
妊娠中に腫から出血					
なし	Ref.				
あり	0.30	0.04-2.10	Ref.	0.06-3.44	Ref. 0.58
妊娠中に点滴					
なし	Ref.				
あり	1.61**	1.01-2.58	Ref.	0.79-2.98	Ref. 1.40
妊娠初期における飲酒					
なし	Ref.				
あり	1.15	0.70-1.90	Ref.	0.62-2.29	Ref. 1.13
妊娠中における喫煙					
非喫煙	Ref.				
禁煙	0.69	0.43-1.12	Ref.	0.29-1.09	Ref. 0.72
喫煙	0.74	0.43-1.29	0.56*	0.32-1.48	1.19
血清葉酸値(ng/mL)	1.05***	1.01-1.09	1.05**	1.00-1.10	1.04
葉酸サプリメント摂取(妊娠中)					
なし	Ref.				
あり	1.32	0.89-2.20	Ref.	0.66-3.08	Ref. 1.22
鉄剤摂取(妊娠中)					
なし	Ref.				
あり	0.96	0.42-2.18	Ref.	0.10-2.03	Ref. 0.68
ビタミン剤摂取(妊娠中)					
なし	Ref.				
あり	0.96	0.35-2.61	Ref.	0.17-3.10	Ref. 0.95
有機溶剤(妊娠初期)					
なし	Ref.				
あり	0.77	0.34-1.75	Ref.	0.13-2.01	Ref. 0.39
医薬品(妊娠初期)					
なし	Ref.				
あり	1.10	0.51-2.37	Ref.	0.40-4.59	Ref. 2.71

\*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01, \*\*\*: p < 0.001

Model II(母親の年齢, BMI, 学歴, 出産経緯, 生殖補助医療の経験, 日営業の使用で調整)

Model III(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 IV(母親の年齢, BMI, 学歴, 出産経緯, 生殖補助医療の経験, 日営業の使用, 妊娠前における飲酒, 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, 妊娠中におけるサプリメント摂取(葉酸, 鉄剤, ビタミン剤), 妊娠中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, 妊娠中における腫からの出血, 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, 出産経緯, 生殖補助医療の経験, 日営業の使用, 妊娠前における飲酒, 妊娠前における喫煙, 妊娠中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, 妊娠中におけるサプリメント摂取(葉酸, 鉄剤, ビタミン剤), 妊娠中における職業的曝露(有機溶剤, 医薬品, 放射線)で調整)

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***



## 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 $\alpha$  ( $ER\alpha$ )、エストロゲンレセプター $\beta$  ( $ER\beta$ )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

### 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関与する *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 $\alpha$  ( $ER\alpha$ )、エストロゲンレセ

プター $\beta$  ( $ER\beta$ )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 (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。

### 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、expectation-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、 $P=0.085$ ,  $P=0.070$ )。 *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  $\alpha$  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.



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> <i>PvuII</i>	rs2234693	T/C (58%/42%)	Low
<i>ESR1</i> <i>XbaI</i>	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)

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&gt;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

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

(A)

Haplotype <i>PvuII-XbaI</i>	Controls (%)	Hypospadias (%)	$\chi^2$	<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&gt;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 (%)	$\chi^2$	<i>P</i> value	Severe (%)	$\chi^2$	<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-Xba</i> )	Controls		Hypospadias				
	N (%)	OR (95% CI)	Mild N (%)	OR (95% CI)	Severe N (%)	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Other genotype combination	274 (95.8)	Ref.	33 (82.5)	Ref.	19 (100.0)	Ref.	
C-A/C-A	12 (4.2)	4.84 (1.78-13.16)	7 (17.5)	4.84 (1.78-13.16)	0 (0.0)	---	---

## 尿道下裂リスクと葉酸代謝遺伝子多型 MTHFR 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

### 研究の要旨

尿道下裂は比較的頻度の高い先天異常の一つである。先行研究では、葉酸代謝を阻害する抗てんかん剤を服用する妊婦で尿道下裂リスクが上昇するとの報告があり、また、葉酸サプリメントを服用することで尿道下裂のリスクが減少することが報告されている。そこで我々は、尿道下裂と葉酸代謝酵素 MTHFR との関連を調べるために症例対照研究を行った。尿道下裂の手術の既往のある児 62 人とその母 39 人とし、対照は、北海道内の産婦人科 19 施設で出生した先天異常を持たない男児 233 人とその母 233 人の MTHFR C677T 及び A1298C の遺伝子型を、リアルタイム PCR 法で解析した。その結果、低出生体重、早産で有意なオッズ比の上昇がみられ、児の発育と尿道下裂との関連が認められた。また、母子ともに、C677T 遺伝子型と尿道下裂リスクとの関連は見られなかったが、児の A1298C ヘテロ変異型(1298AC)で強い関連が見られた。さらに、677CT/1298AC の組み合わせで、単独の遺伝子との関連よりもより強いオッズ比の上昇がみられ、葉酸代謝と尿道下裂との関連が示唆された。今後も、サンプル数を増やして解析を継続する必要がある。

### 【研究協力者】

倉橋典絵、森岡三果

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、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

抗てんかん剤は、葉酸代謝やメチオニン代謝を介して尿道下裂と関連しているのではないかと考えられている。また、葉酸サプリメントを服用することで尿道下裂のリスクが減少することが報告されている。

そこで我々は、尿道下裂と葉酸代謝酵素 MTHFR との関連を調べるために症例対照研究を行った。

### A. 研究目的

尿道下裂は比較的頻度の高い先天異常の一つである。尿道の病因はいまだ解明されておらず、環境要因（内分泌攪乱物質や喫煙への曝露）や遺伝要因などの多因子疾患と考えられている。さらに、先行研究では、抗てんかん剤を服用する妊婦で尿道下裂リスクが上昇するとの報告があり（Arpino et al. 2000）、そのメカニズムは明らかではないが、抗てんかん剤を服用している妊婦の葉酸値が、服用していない妊婦と比較して低かった(Dansky 1987)ことから、

### B. 研究方法

#### 1. 対象

症例は、2000-2004 年に北海道・埼玉県・愛知県・徳島県の泌尿器科 4 施設（大学病院：2、一般病院：2）で尿道下裂の手術の既往のある児 62 人とその母 39 人とし、対照は、北海道内の産婦人科 19 施設で出生した先天異常を持たない男児 233 人とその母 233 人の MTHFR C677T 及び A1298C の遺伝子型を、リアルタイム PCR 法で解析した。



## 2. 方法

- ① 自記式質問紙票を用いて、母親の出産時年齢、妊娠中の喫煙、教育歴、時の出生児体重、合併奇形について調べた。症例は、児の手術時に調査票を配布し、対照は、児の妊娠中、出生後に調査票を配布した。
- ② 手術をした泌尿器科医が、尿道下裂の重症度分類を行った。診断基準は、軽症（遠位）は亀頭、冠状溝、陰茎部の開口とし、重症（近位）は陰茎陰囊部、陰囊部の開口とした。
- ③ 症例の児は手術時に、母は児の入院中に、2mlの末梢血を採取し、DNA抽出を行った。また、対照の児は出産時臍帯血を採取し、母は出産時に2mlの末梢血を採取し、DNA抽出を行った。MTHFRの遺伝子多型C677T、A1298Cは、リアルタイムPCR法で解析した。

## 3. 解析方法

母親の出産時年齢、妊娠中の喫煙、妊娠中の飲酒、教育歴、世帯収入を調整因子として、ロジスティック回帰分析を行った。

（倫理面への配慮）

尿道下裂など子供の健康について調査するための医学的研究であること、研究への参加は両親、本人の自由意志であること、もし研究への参加に同意しない場合でも今後の診療上のいかなる不利益を設けないこと、等を主治医から十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で調査に参加していただいた。

## C. 研究結果

### 1. 基本的属性（表1）

症例と対照で、母親の出産時年齢、母親のBMI、教育歴では有意な差は見られなかった。出生時体重は、症例で有意に低く、在胎週数も症例で有意に低かった。

表1. 基本的属性

	症例	対照	P値
母出産時年齢(才)	30.7±5.6	29.1±4.5	0.06
母BMI	20.8±2.8	20.8±4.0	0.98
母妊娠中喫煙 あり(%)	11.3	15.0	0.54
なし	88.7	85.0	
母教育歴(%)			
中卒	4.8	7.4	0.78
高卒	48.4	46.3	
大卒以上	46.8	46.3	
出生時体重(g)	2160±823	3092±382	<0.001
在胎週数(週)	36.3±3.4	38.6±1.5	<0.001

### 2. 母体要因、児要因のオッズ比（表2）

母親の年齢35才以上の割合、母親のBMI25以上の割合、母親の妊娠中の喫煙の有無、母親の教育歴では、では有意な関連は見られなかった。

表2. 母体要因、児要因

	症例 (%)	対照 (%)	OR	95%CI
母年齢<35	49 (80.3)	203 (87.1)	1.0	
≥35	12 (19.7)	30 (12.9)	1.7	0.79-3.47
母BMI<25	55 (90.2)	210 (90.5)	1.0	
≥25	6 (9.8)	22 (9.5)	1.0	0.40-2.69
妊娠中 喫煙なし	55 (88.7)	182 (85.0)	1.0	
あり	7 (11.3)	32 (15.0)	0.7	0.30-1.73
母教育歴中卒	3 (4.8)	17 (7.4)	1.0	

高卒	30 (48.4)	107 (46.3)	1.6	0.44-5.78
大卒以上	29 (46.8)	107 (46.3)	1.5	0.42-5.60
児出生時体重 ≥2500g	25 (41.0)	217 (95.6)	1.0	
<2500g	36 (59.0)	10 (4.4)	31.3	13.9-70.5
在胎週数 ≥37週	39 (66.1)	219 (94.0)	1.0	
<37週	20 (33.9)	14 (6.0)	8.0	3.74-17.21

児の低出生体重で OR=31.3 (95%CI=13.85-70.51)、早産で OR=8.0 (95%CI=3.74-17.21)と、有意なオッズ比の上昇が見られた。

### 3. 遺伝子多型オッズ比（表3，表4，表5）

母親のMTHFR C677T遺伝子型とA1298C遺伝子型では、有意な関連は見られなかった（表3）。

表3. 母の遺伝子多型

	症例 (%)	対照 (%)	Adjusted OR	95%CI
C677T C/C	19 (48.7)	91 (39.6)	1.0	
C677T C/T	14 (35.9)	110 (47.8)	0.5	0.16-1.31
C677T T/T	6 (15.4)	29 (12.6)	1.2	0.33-4.68
A1298C A/A	20 (51.3)	145 (63.0)	1.0	
A1298C A/C	14 (35.9)	68 (29.6)	1.0	0.33-2.74
A1298C C/C	5 (12.8)	17 (7.4)	2.7	0.57-13.1

児のC677T遺伝子型では677CTの割合が症例で多かったが、有意な関連は見られなかった。A1298C遺伝子型では、母出産時年齢、母親の教育歴、妊娠中の喫煙、出生時体重、在胎週数で調整しても、1298ACで有意なオッズ比の上昇が見られた（表4）。

2つの遺伝子の組み合わせでは、児の677CT/1298ACで症例の割合が高く、有意なオッズ比の上昇が見られた（表5）。同様に母親についても解析を行ったが、有意な関連は見られなかった。

表4. 児の遺伝子多型

	症例 (%)	対照 (%)	Adjusted OR	95%CI
C677T C/C	20 (32.3)	90 (38.6)	1.0	
C677T C/T	34 (54.8)	107 (45.9)	1.1	0.52-2.48
C677T T/T	8 (12.9)	36 (15.5)	0.8	0.23-3.05
A1298C A/A	34 (54.8)	153 (65.7)	1.0	
A1298C A/C	24 (38.2)	64 (27.5)	2.9	1.12-5.47
A1298C C/C	4 (6.5)	16 (6.9)	1.7	0.37-7.66

表5. 児のC677T, A1298C 遺伝子型組み合わせ  
(数値はオッズ比 (95%信頼区間))

	A1298C AA	AC	CC
C677T CC	1.0	3.5 (0.89-13.7)	2.5 (0.43-15.06)
CT	1.7 (0.49-6.12)	4.0 (1.03-15.84)	—
TT	1.8 (0.36-8.77)	—	—



## D. 考察

本研究では、低出生体重、早産で有意なオッズ比の上昇がみられ、この結果は、多くの先行研究と一致し、児の発育と尿道下裂との関連が示唆された。

また、葉酸代謝遺伝子酵素 MTHFR 遺伝子多型では、母子ともに、C677T 遺伝子型と尿道下裂リスクとの関連は見られなかったが、児の A1298C ヘテロ変異型(1298AC)で強い関連が見られた。葉酸代謝を阻害する抗てんかん剤は尿道下裂のリスク要因でもあり、A1298C 変異型による葉酸代謝酵素活性の低下(Weisberg et al. 1998)や、葉酸低下(van der Put et al. 1998)という報告があることから、葉酸は尿道下裂の発生に影響を及ぼしているのかもしれない。

さらに、677CT/1298AC の組み合わせで、単独の遺伝子との関連よりもより強いオッズ比の上昇がみられた。677CT/1298AC の組み合わせによりホモシステイン値の上昇が報告されている(van der Put et al. 1998)ことから、葉酸代謝と尿道下裂との関連が示唆された。

今回の研究では、母の属性、遺伝要因での影響は見られなかった。母の遺伝子変異型により胎児に及ぼす影響よりも、児本人の遺伝子多型変異型による葉酸やホモシステイン値などへの影響の方が強いことが示唆された。

今後も、サンプル数を増やして解析を継続する必要がある。

## E. 結論

葉酸代謝遺伝子酵素 MTHFR 遺伝子多型と尿道下裂との関連を調査したところ、児の A1298C ヘテロ変異型(1298AC)で強いオッズ比の上昇が見られた。葉酸代謝と尿道下裂との関連が示唆された。

## 【参考文献】

1. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000 Nov;41(11):1436-43.
2. Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol*. 1987 Feb;21(2):176-82.
3. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998 Jul;64(3):169-72.
4. van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet*. 1998 May;62(5):1044-51.

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

1. 倉橋典絵, 佐田文宏, 森岡三果, 鈴木佳奈, 近藤朋子, 森ゆうこ, 笠井世津子, 西條泰明, 守屋仁彦, 柿崎秀宏, 山田秀人, 遠藤俊明, 野々村克也, 石川睦男, 水上尚典,