

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

Table6 児のK-ABC scoreと母体血中PCBs・ダイオキシン類の関連		(N=109)							
		Mental processing scale				Achievement scale			
		B	95%CI		p	B	95%CI		p
PCDD log	crude	1.771	-11.334	14.876	0.789	24.312	9.964	38.660	0.001***
	Model <sup>1)</sup>	3.098	-10.271	16.467	0.647	21.771	6.660	36.881	0.005**
	Model <sup>2)</sup>	7.049	-8.095	22.193	0.358	26.483	9.263	43.704	0.003**
	Model <sup>3)</sup>	7.111	-8.137	22.358	0.357	26.033	8.768	43.298	0.004**
PCDF log	crude	1.117	-12.417	14.652	0.870	23.773	8.877	38.669	0.002**
	Model <sup>1)</sup>	2.301	-11.972	16.574	0.750	20.824	4.573	37.076	0.013*
	Model <sup>2)</sup>	6.893	-9.000	22.787	0.391	25.505	7.308	43.703	0.006**
	Model <sup>3)</sup>	7.067	-9.012	23.147	0.385	24.700	6.342	43.058	0.009**
NPCB log	crude	0.786	-8.297	9.870	0.864	14.915	4.859	24.971	0.004**
	Model <sup>1)</sup>	2.374	-7.137	11.886	0.622	12.285	1.373	23.197	0.028*
	Model <sup>2)</sup>	3.044	-7.697	13.784	0.575	15.822	3.517	28.126	0.012*
	Model <sup>3)</sup>	3.446	-7.634	14.526	0.538	14.911	2.237	27.584	0.022*
MPCB log	crude	-1.551	-12.119	9.016	0.772	17.221	5.512	28.931	0.004**
	Model <sup>1)</sup>	1.959	-9.685	13.604	0.739	15.035	1.685	28.385	0.028*
	Model <sup>2)</sup>	2.589	-10.124	15.302	0.687	17.746	3.145	32.348	0.018*
	Model <sup>3)</sup>	2.936	-10.097	15.969	0.656	16.668	1.734	31.602	0.029*
Dioxin log	crude	0.759	-12.088	13.606	0.907	23.776	9.711	37.841	0.001**
	Model <sup>1)</sup>	3.127	-10.415	16.670	0.648	21.458	6.118	36.798	0.007**
	Model <sup>2)</sup>	6.596	-8.844	22.036	0.399	26.552	8.980	44.123	0.003**
	Model <sup>3)</sup>	6.942	-8.828	22.712	0.384	25.654	7.731	43.577	0.005**

1)Model1:crude+母親出産時年齢、児の性別、年収、HOME、母親WAIS-R短縮版得点、産後鬱1M

2)Model2:Model1+出産順(第1子=0)、喫煙状況、採血時期、近海魚摂取頻度または遠洋魚摂取頻度 (PCDD、PCDF、Dioxineは近海魚、他は遠洋海魚)

3)Model3:Model2+母親毛髪水銀log

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

Table7 児のK-ABC scoreと母体血中PCBs・ダイオキシン類の関連:年収層別化

		Mental processing scale								Achievement scale							
		Income <5,000,000 (N=60)				Income 5,000,000> (N=49)				Income <5,000,000 (N=60)				Income 5,000,000> (N=49)			
		B	95%CI	p	B	95%CI	p	B	95%CI	p	B	95%CI	p	B	95%CI	p	
PCDD log	crude	-8.128	-28.433 ; 12.178	0.426	6.376	-9.869 ; 22.622	0.434	14.419	-4.583 ; 33.422	0.134	28.682	6.865 ; 50.498	0.011*				
	Model <sup>1)</sup>	-7.196	-26.826 ; 12.434	0.465	11.183	-6.741 ; 29.107	0.215	9.696	-9.973 ; 29.366	0.327	34.444	11.493 ; 57.394	0.004**				
	Model <sup>2)</sup>	-5.373	-26.740 ; 15.995	0.616	12.114	-13.075 ; 37.304	0.336	13.306	-8.366 ; 34.978	0.223	36.818	4.851 ; 68.786	0.025*				
	Model <sup>3)</sup>	-4.806	-26.080 ; 16.468	0.652	11.113	-13.718 ; 35.944	0.370	13.046	-8.811 ; 34.903	0.236	36.143	3.939 ; 68.347	0.029*				
PCDF log	crude	-6.914	-27.667 ; 13.839	0.507	2.663	-14.656 ; 19.981	0.758	19.818	0.746 ; 38.890	0.042*	21.280	-2.710 ; 45.270	0.081				
	Model <sup>1)</sup>	-6.343	-26.634 ; 13.949	0.533	8.751	-11.065 ; 28.567	0.378	15.191	-4.868 ; 35.249	0.135	24.844	-1.807 ; 51.496	0.067				
	Model <sup>2)</sup>	-2.855	-25.251 ; 19.541	0.799	7.933	-17.778 ; 33.645	0.536	22.241	0.123 ; 44.358	0.049*	15.742	-18.505 ; 49.989	0.358				
	Model <sup>3)</sup>	-1.411	-23.810 ; 20.988	0.900	5.819	-19.675 ; 31.313	0.646	21.755	-0.683 ; 44.192	0.057	14.270	-20.419 ; 48.960	0.410				
NPCB log	crude	-4.765	-17.182 ; 7.652	0.446	4.347	-9.055 ; 17.749	0.517	10.617	-0.893 ; 22.127	0.070	16.279	-2.369 ; 34.928	0.086				
	Model <sup>1)</sup>	-4.304	-16.729 ; 8.122	0.490	9.645	-6.483 ; 25.773	0.234	7.224	-5.175 ; 19.623	0.248	14.748	-7.544 ; 37.041	0.189				
	Model <sup>2)</sup>	-2.586	-16.793 ; 11.620	0.716	5.826	-13.788 ; 25.440	0.551	12.529	-1.518 ; 26.576	0.079	15.005	-11.909 ; 41.920	0.266				
	Model <sup>3)</sup>	-0.215	-14.900 ; 14.470	0.977	3.913	-15.706 ; 23.531	0.688	12.083	-2.649 ; 26.816	0.106	13.462	-13.899 ; 40.822	0.325				
MPCB log	crude	-6.274	-21.349 ; 8.801	0.408	-1.030	-15.659 ; 13.600	0.888	13.170	-0.799 ; 27.139	0.064	16.883	-3.446 ; 37.211	0.101				
	Model <sup>1)</sup>	-3.096	-19.483 ; 13.291	0.706	4.028	-13.755 ; 21.811	0.650	10.204	-6.064 ; 26.472	0.214	14.070	-10.272 ; 38.412	0.250				
	Model <sup>2)</sup>	0.263	-17.949 ; 18.475	0.977	-0.661	-20.675 ; 19.354	0.947	16.176	-1.797 ; 34.149	0.077	10.966	-16.590 ; 38.522	0.425				
	Model <sup>3)</sup>	2.529	-15.907 ; 20.965	0.784	-3.533	-23.648 ; 16.581	0.724	15.545	-2.940 ; 34.029	0.097	8.796	-19.464 ; 37.057	0.532				
Dioxin log	crude	-9.385	-28.720 ; 9.950	0.335	5.536	-10.996 ; 22.067	0.504	16.097	-1.911 ; 34.105	0.079	25.990	3.495 ; 48.486	0.024*				
	Model <sup>1)</sup>	-7.984	-27.126 ; 11.158	0.407	11.727	-7.320 ; 30.775	0.221	11.400	-7.729 ; 30.529	0.237	29.196	3.871 ; 54.522	0.025*				
	Model <sup>2)</sup>	-6.030	-27.770 ; 15.710	0.580	11.847	-13.554 ; 37.248	0.351	17.728	-4.089 ; 39.544	0.109	26.328	-7.008 ; 59.664	0.118				
	Model <sup>3)</sup>	-3.408	-25.522 ; 18.707	0.758	9.573	-15.690 ; 34.835	0.447	17.058	-5.436 ; 39.551	0.134	24.889	-8.981 ; 58.759	0.145				

1)Model1:crude+母親出産時年齢、児の性別、HOME、母親WAIS-R短縮版得点、産後鬱1M.

2)Model2:Model1+出産順(第1子=0)、喫煙状況、採血時期、近海魚摂取頻度または遠洋魚摂取頻度 (PCDD、PCDF、Dioxineは近海魚、他は遠洋海魚)

3)Model3:Model2+母親毛髪水銀log

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

## 妊婦の異物代謝遺伝子多型がダイオキシン類と児の出生時体格との関連に 及ぼす影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

研究分担者 梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学課長

研究分担者 佐田 文宏 東京医科歯科大学難治疾患研究所 非常勤講師

研究分担者 佐々木 成子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野助教

**研究要旨** ダイオキシン類は生体内への蓄積が懸念されている環境化学物質で、現在までに疫学研究で胎児期曝露による児の出生時体格の減少などが報告されている。細胞内に入ったダイオキシン類は芳香族炭化水素受容体(AHR)を介し、シトクロム P450 (CYP) 1A1 および GSTM1 などのグルタチオン S-転移酵素によって代謝され体外へ排泄される。胎児期の非喫煙者と比較して、喫煙者は児の出生時体格に対して AHR (G>A, Arg554Lys), CYP1A1 (T>C, MspI), GSTM1 (Present/Absent) 遺伝子多型によって大きな影響を受けると報告されているものの、ダイオキシン類についての報告はまだない。そこで本研究では、妊婦のダイオキシン類代謝に関わる AHR (G>A, Arg554Lys), CYP1A1 (T>C, MspI) および GSTM1 (Present/Absent) 遺伝子多型がダイオキシン類曝露と児の出生時体格との関連に及ぼす影響について検討することとした。札幌市内 1 産科病院外来を受診し同意を得た妊娠 23~35 週の妊婦 421 名について、独立変数を母体血中ダイオキシン類毒性等価量 (TEQ), 従属変数を児の出生時体格とし、妊婦の AHR, CYP1A1, GSTM1 遺伝子多型で組合せ、交絡因子で調整した後、重回帰分析を行った。母体血中 Total dioxins の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時体重が 204g 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。AHR 遺伝子多型が GA/AA 型, CYP1A1 遺伝子多型が TT/TC 型でかつ GSTM1 遺伝子多型が Absent 型の妊婦では、児の出生時体格が 401g 有意に減少した ( $P = 0.033$ )。児の出生時体重について、PCDF 毒性等価量と GSTM1 遺伝子との間の遺伝環境交互作用が認められた ( $P_{\text{interaction}} = 0.030$ )。さらに、ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ダイオキシン(PCDDs)とポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)の異性体である 2,3,7,8-TetCDD, 1,2,3,7,8-PenCDD, 2,3,7,8-TetCDF, および 2,3,4,7,8-PenCDF でも同様な結果が認められた。児の出生時身長について、2,3,7,8-TetCDD 毒性等価量と GSTM1 遺伝子との間の環境遺伝交互作用も認められた ( $P_{\text{interaction}} = 0.014$ )。本研究の結果から、AHR 遺伝子多型が GA/AA 型, CYP1A1 遺伝子多型が TC/CC 型でかつ GSTM1 遺伝子多型が Absent 型の組合せをもたない妊婦と比較して、これらの組合せをもつ妊婦は、一般環境中の同じダイオキシン類濃度を曝露しても児の出生時体格への影響がより大きく、リスクが高いグループであることがわかった。環境基準を設定するときに予防医学的な個体差への考慮が必要と思われる。

### 研究協力者

小林 澄貴

(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

戸高 尊

(九州大学医学部学術研究員)

### A. 研究目的

ダイオキシン類は生体内への蓄積が懸念されている環境化学物質で、現在までに疫学研究で胎児期曝露による出生時体

格の減少やアレルギー発症などが報告されている。本研究でも、胎児期における低濃度のダイオキシン類曝露が児の出生時体重の減少（Konishi ら，2009），6 か月児の神経発達の遅れ（Nakajima ら，2006），18 か月児の中耳炎のリスク上昇を引き起こしたと報告した（Miyashita ら，2011）。

細胞内に入ったダイオキシン類は芳香族炭化水素受容体（Aromatic hydrocarbon receptor: AHR）と結合して核内に移行し、AHR 核転写因子（AHR nuclear translocator: ARNT）と結合して異物代謝酵素であるシトクロム P450（Cytochrome P450: CYP）1A1 の発現を誘導し代謝中間体になる。代謝中間体はグルタチオン S-転移酵素（Glutathione S-transferases: GSTs）によって解毒され体外へ排泄される（Vaury ら，1995; Inui ら，2014）。これらの受容体や代謝・解毒酵素は、代謝活性や遺伝子発現に影響を及ぼす遺伝子多型をもっている。本研究で、胎児期の非喫煙者と比較して、喫煙者は児の出生時体格に対して *AHR* (G>A, Arg554Lys)，*CYP1A1* (T>C, *MspI*)，*GSTM1* (Present/Absent) 遺伝子多型によって大きな影響を受けると報告した（Sasaki ら，2006）。しかしながら、ダイオキシン類と児の出生時体格との関連で、ダイオキシン類代謝に関わる遺伝子多型による影響はまだ検討されていない。

そこで本研究では、ダイオキシン類代謝に関わる妊婦の *AHR*、*CYP1A1*、および *GSTM1* 遺伝子多型がダイオキシン類曝露と児の出生時体格との関連に及ぼす影響を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

札幌市内 1 産科病院外来を受診し同意を得た妊娠 23~35 週の妊婦を対象に、出生前向きコホート研究を実施した。対象者の基本的属性は自記式調査票、出

生時所見は病院記録から得た。双胎、妊娠高血圧症候群、糖尿病および胎児心不全は除外した 421 名を解析対象者とした。

福岡県保健環境研究所で母体血中ダイオキシン類濃度（Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) 7 種，Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) 10 種，Non-*ortho* polychlorinated biphenyls (PCBs) 4 種，Mono-*ortho* PCBs 8 種の合計 29 種)を異性体別に高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能マスペクトロメーター（High-resolution gas-chromatography/high-resolution mass spectrometry: HRGC/HRMS）で測定した。この濃度を毒性等価係数（Toxicity equivalency factor: TEF）で毒性等価量（Toxic equivalency quantity: TEQ）に換算した（Van den Berg ら，2006）。

ダイオキシン類の代謝に関与する遺伝子多型として、*AHR* (G>A, Arg554Lys)，*CYP1A1*(T>C, *MspI*)、*GSTM1*

(Present/Absent) 遺伝子多型をそれぞれリアルタイム PCR 法、PCR-RFLP 法、マルチプレックス PCR 法で解析した。

連続変数間は Spearman の相関係数、カテゴリー変数と連続変数間は Mann-Whitney の *U* 検定あるいは Krascall-Wallis 検定で行った。ダイオキシン類の TEQ (Log<sub>10</sub> 変換した連続変数) と出生時体格との関連を *AHR*、*CYP1A1* および *GSTM1* 遺伝子多型で組合せて、母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、妊娠中喫煙状況、教育歴、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期、児の性別および在胎週数で調整し重回帰分析で検討した。ダイオキシン類の TEQ 値 (Log<sub>10</sub> 変換した連続変数) と *AHR*、*CYP1A1*、あるいは *GSTM1* 遺伝子多型との間の交互作用は交互作用項を加えることで検討した。2 つあるいは 3 つの遺伝子多型の組合せ

による交互作用もまた検討した。1～3つの遺伝子多型の組合せによって得られるダイオキシン類の TEQ 値と出生時体格とのモデルで表した。交互作用の  $P$  値は、遺伝子型とダイオキシン類 TEQ 値との2つの交互作用項に対する F-検定を組合せたポスト推定 (Postestimation) を使って計算した。統計解析には SPSS 22.0J と JMP Pro Ver.11 を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。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。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏えいが一切生じないように、研究者によりデータ保管を厳重に行った。採血の方法は日常の一般診療で行われている血液生化学検査の際の採血と同様であり、格段の危険性は伴わなかった。

### C. 研究結果

対象者の属性と出生時体格との関連を表 1 に示した。出生時体格と有意な関連が認められたのは、児の性別、在胎週数、母の身長、妊娠前体重であった ( $P < 0.05$ )。

母体血中ダイオキシン類の TEQ と濃度を表 2 に示した。PCDDs, PCDFs, Non-ortho PCBs, Mono-ortho PCBs および Total dioxins の TEQ の中央値は 6.83, 2.38, 4.21, 0.34, 13.87 (TEQ pg/g lipid) であり、濃度の中央値は 457.27, 18.15, 75.40, 11302.35, そして 11876.73 (pg/g lipid) であった。

母体血中ダイオキシン類の TEQ 値と児の出生時体格との関連を表 3 で示した。PCDDs の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時体重が 190 (95%CI; -378, -2)g 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。さらに異

性体別で検討すると、2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時身長が 0.76 (95%CI; -1.51, -0.02)cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。1,2,3,7,8-PenCDD の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時体重が 213 (95%CI; -374, -51)g 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。PCDFs の TEQ 値が 10 倍増えると、206 (95%CI; -400, -12)g 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。さらに異性体別で検討すると、2,3,7,8-TetCDF の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時頭囲は 0.86 (95%CI; -1.50, -0.21)cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。2,3,4,7,8-PenCDF の TEQ 値が 10 倍増えると、児の出生時体重が 171 (95%CI; -330, -11)g 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。

妊婦の遺伝子多型と児の出生時体格との関連を表 4 に示した。*GSTM1* 遺伝子多型の Present 型と比較して、Absent 型の児の出生時身長は 0.17 (95%CI; -0.35, -0.00) cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。さらに *AHR* 遺伝子多型が GG 型で *GSTM1* 遺伝子多型が Present 型と比較して、*AHR* 遺伝子多型が GA/AA 型で *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型の児の出生時身長は 0.29 (-0.57, -0.00) cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。

妊婦の遺伝子多型の組合せによる PCDFs 毒性等価量と出生時体重との関連を表 5 に示した。*CYP1A1* 遺伝子多型が TT/TC 型、*GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型では、PCDFs 毒性等価量が 10 倍増えると、児の出生時体重はそれぞれ 221 (95%CI; -414, -27) g ( $P < 0.05$ )、430 (95%CI; -691, -168) g 有意に減少した ( $P < 0.001$ )。児の出生時体重について、PCDF 毒性等価量と *GSTM1* 遺伝子との間の遺伝環境交互作用も認められた ( $P_{\text{interaction}} = 0.030$ )。遺伝子多型を組合せると、*AHR* 遺伝子多型が GA/AA 型で *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型、

*CYP1A1* 遺伝子多型が TT/TC 型で *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型, *AHR* 遺伝子多型 GA/AA 型, *CYP1A1* 遺伝子多型が TT/TC 型でかつ *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型では, PCDF の TEQ 値が 10 倍増えると児の出生時体重はそれぞれ 498 (-837, -159) g ( $P < 0.01$ ), 372 (95%CI; -651, -93) g ( $P < 0.01$ ), 471 (95%CI; -820, -121) g ( $P < 0.01$ ) 有意に減少した。PCDDs および Total dioxin TEQ 値でも同様な結果を示した (表なし)。

さらに異性体別で検討した。2,3,7,8-TetCDD 毒性等価量と出生時体格との関連を表 6 に示した。*AHR* 遺伝子多型が GA/AA 型では, 2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると, 児の出生時身長は 1.25 (95%CI; -2.15, -0.35) cm ( $P < 0.01$ ), 出生時頭囲は 0.83 (-1.50, -0.16) cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。 *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型では, 2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると, 児の出生時体重は 214 (95%CI; -413, -16) g ( $P < 0.05$ ), 出生時身長は 1.74 (95%CI; -2.80, -0.69) cm ( $P < 0.01$ ), 出生時頭囲は 1.06 (95%CI; -1.83, -0.29) cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。 児の出生時身長について, 2,3,7,8-TetCDD 毒性等価量と *GSTM1* 遺伝子との環境遺伝相互作用も認められた ( $P_{\text{interaction}} = 0.014$ )。 *AHR* 遺伝子多型が GA/AA 型で *CYP1A1* 遺伝子多型が TT/TC 型では, 2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると, 児の出生時身長は 1.13 (95%CI; -2.08, -0.17) cm ( $P < 0.05$ ), 出生時頭囲は 0.76 (95%CI; -1.40, -0.03) cm 有意に減少した ( $P < 0.05$ )。 *AHR* 遺伝子多型が GA/AA 型で *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型では, 2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると, 児の出生時体重は 308 (95%CI; -553, -64) g ( $P < 0.05$ ), 出生時身長は 2.45 (95%CI; -3.74,

-1.16) cm 有意に減少した ( $P < 0.001$ )。 *CYP1A1* 遺伝子多型が TT/TC 型で *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型では, 2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると, 児の出生時身長は 1.64 (95%CI; -2.76, -0.53) cm 有意に減少した ( $P < 0.01$ )。 *AHR* 遺伝子多型が GA/AA 型, *CYP1A1* 遺伝子多型が TT/TC 型でかつ *GSTM1* 遺伝子多型が Absent 型では, 2,3,7,8-TetCDD の TEQ 値が 10 倍増えると, 児の出生時体重は 282 (95%CI; -539, -24) g ( $P < 0.05$ ), 出生時身長は 2.31 (95%CI; -3.67, -0.95) cm 有意に減少した ( $P < 0.01$ )。 さらに 1,2,3,7,8-PenCDD, 2,3,7,8-TetCDF, 2,3,4,7,8-PenCDF でも同様な結果が認められた (表なし)。

#### D. 考察

PCDDs や PCDFs の TEQ 値が出生時体重の減少に有意な減少を示した。フィンランドの先行研究では, 母乳中の PCDDs や PCDFs 値が増えると出生時体重は減少したと報告されており (Vartiainen ら, 1998), 本研究の結果と一致した。他の健康な日本人妊婦を対象とした研究では, 母乳中の 2,3,7,8-TetCDD と 2,3,4,7,8-PenCDF 値が増えると出生時頭囲が減少し (Nishijo ら, 2008), OECD の TEQ 値が増えると出生時体重が減少した (Tajimi ら, 2005)。本研究の結果との不一致は先行研究よりもサンプルサイズが小さいこと, 交絡因子の違い, 曝露レベルや母体血や母乳といったサンプルの違いが考えられる。出生時体格に対するこれらの結果の不一致はまだ明確になっていないので, 今後の研究で明らかにしていく必要がある。

ダイオキシン類は毒性を引き起こし, *AHR* によって調整される (Van den Berg ら, 2006)。2,3,7,8-TetCDD, 1,2,3,7,8-PenCDD, 2,3,7,8-TetCDF, お

よび2,3,4,7,8-PenCDFのTEFは0.0003～0.1で他の異性体よりも大きい（Van den Bergら、2006）。また、日本人の血液サンプルから2,3,7,8-TetCDD, 1,2,3,7,8-PenCDD, 2,3,4,7,8-PenCDFは魚介類摂取の日本人集団で比較的高く検出されている（Tsutsumiら、2001）。さらに、1,2,3,7,8-PenCDDや2,3,4,7,8-PenCDFは日本人の女性看護師の胎盤で他のダイオキシン類異性体よりも10-100倍高濃度で検出されている（Suzukiら、2005）。これらのダイオキシン類異性体の代謝に関わる*AHR*（G>A）遺伝子多型のGA/AA型、*CYP1A1*（T>C）遺伝子多型のTT/TC型、そして*GSTM1*（Present/Absent）遺伝子多型のAbsent型では、代謝能が低いことや酵素遺伝子の発現が低いことが報告されている（Landiら、1994; Dalyら、1995; Vauryら、1995; Wongら、2001）。それゆえに、*AHR*遺伝子多型がGA/AA型、*CYP1A1*遺伝子多型がTT/TC型、*GSTM1*遺伝子多型がAbsent型をもった妊婦ではダイオキシン類の代謝能が低い群であると考えられる。我々の過去の本研究でも、*AHR*遺伝子多型のGA/AA型、*CYP1A1*遺伝子多型のTT/TC型をもった妊婦のダイオキシン類濃度は他の遺伝子型をもった妊婦よりも高濃度であった（Kobayashiら、2013）。*AHR*遺伝子多型がGA/AA型、*CYP1A1*遺伝子多型がTT/TC型でかつ*GSTM1*遺伝子多型がAbsent型の組合せをもった妊婦はダイオキシン類に対して最も代謝されにくく、そして体内に残留されやすいと考えられる。一般環境中の同じダイオキシン類濃度を曝露しても児の出生時体格への影響がより大きく、高いリスクをもつ妊婦のグループが存在することがわかったので、環境基準を設定するときに予防医学的な個体差への考慮が必要と思われる。

*AHR*および*CYP1A1*遺伝子多型で遺伝環境交互作用は認められなかったものの、*GSTM1*遺伝子多型ではこの交互作用は認められた。*AHR*および*CYP1A1*遺伝子多型ではHerdy-Weinberg平衡が満たされたのに対し、*GSTM1*遺伝子多型ではこの平衡が満たされなかった（表なし）。*AHR*、*CYP1A1*、および*GSTM1*遺伝子多型での報告はないものの、CHAMACOS研究では、パラオキシナーゼ1型（*PON1*）遺伝子多型と*PON1*活性の指標であるアシルエステラーゼ（*ARYase*）およびパラオキシナーゼ（*POase*）との間に有意な関連があり、ここで関連を示したほとんどの*PON1*遺伝子多型では、連鎖不平衡（Linkage disequilibrium）を認めた（Huenら、2010; Eskenaziら、2012）。本研究では、*GSTM1*遺伝子多型の間にはランダムでない相関がみられ、特定のハプロタイプの頻度が有意に高くなる連鎖不平衡（Linkage disequilibrium）が起こり、*PON1*遺伝子多型と*ARYase*との関連と同じように、*GSTM1*遺伝子多型とその酵素活性に関連があるために、この遺伝子多型のみで遺伝環境交互作用が認められたと考えられる。

生活習慣病胎児期発症起源説（Developmental Origin of Health and Disease; DOHaD）に基づいたライフコースを通して、妊娠中の環境化学物質曝露や出生時体格の減少が児の神経発達や肥満といった疾患のリスクが上昇した報告がある（Barkerら、1989; Suzukiら、2009; Hatchら、2014; Zhuら、2014）。胎児期のダイオキシン類曝露と生後の児の感染症や神経発達との関連について、遺伝的なハイリスク群が存在するかどうかを今後検討していく予定である。

## E. 結論

胎児期のダイオキシン類曝露のうち

PCDDsとPCDFsは児の出生時体格に影響を及ぼし、異性体別でも2,3,7,8-TetCDD、1,2,3,7,8-PenCDD、2,3,7,8-TetCDF、そして2,3,4,7,8-PenCDFで影響が認められた。ダイオキシン類代謝に関わる遺伝子多型で関連が認められたのは *AHR* (G>A, Arg554Lys), *CYP1A1* (T>C, *MspI*), *GSTM1* (Present/Absent) 遺伝子多型の3つであった。*AHR* 遺伝子多型がGA/AA型、*CYP1A1* 遺伝子多型がTT/CC型でかつ *GSTM1* 遺伝子多型がAbsent型の組合せをもたない妊婦と比較して、これらの組合せをもつ妊婦は、ダイオキシン類と児の出生時体格との関連でより大きな影響が認められた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

小林澄貴, 宮下ちひろ, 佐々木成子, 荒木敦子, 佐田文宏, 坂晋, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. ダイオキシン類曝露と胎児発育との関連: 遺伝的なリスクについて—北海道スタディー—. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山市. 2015.3.26.-3.28.

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

## 参考文献

- 1) Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580.
- 2) Daly AK. Molecular basis of polymorphic drug metabolism. *J Mol Med* 1995; 73: 539-553.
- 3) Eskenazi B, Huen K, Marks A et al. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS Study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environ Health Perspect* 2010; 111: 1775-1781.
- 4) Hatch B, Healey DM, Halperin JM et al. Evolution of DOHaD: the impact of environmental health sciences. *J Dev Orig Health Dis* 2014; 4: 1-10.
- 5) Huen K, Harley K, Bradman A et al. Longitudinal changes in PON1 enzymatic activities in Mexican-American mothers and children with different genotypes and haplotypes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244: 181-189.
- 6) Inui H, Itoh T, Yamamoto K et al. Mammalian cytochrome P450-dependent metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and coplanar polychlorinated biphenyls. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 14044-14057.
- 7) Kobayashi S, Sata F, Sasaki S et al. Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women. *Toxicol Lett* 2013; 219: 269-278.
- 8) Konishi K, Sasaki S, Kato S et al. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 2009; 109: 906-913.
- 9) Landi MT, Bertazzi PA, Shields PG et al. Association between CYP1A1 genotype, mRNA expression and enzymatic activity in human. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 242-246.
- 10) Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y et al.



- Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res* 2011; 111: 551-558.
- 11) Nakajima S, Saijo Y, Kato S et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 773-778.
- 12) Nishijo M, Tawara K, Nakagawa H et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in maternal breast milk and newborn head circumference. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008; 18: 246-251.
- 13) Sasaki S, Kondo T, Sata F et al. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 77-83.
- 14) Suzuki G, Nakano M, Nakano S. Distribution of PCDDs/PCDFs and Co-PCBs in human maternal blood, cord blood, placenta, milk, and adipose tissue: dioxins showing high toxic equivalency factor accumulate in the placenta. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 1836-1847.
- 15) Suzuki K, Ando D, Sato M et al. The association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9-10 years. *J Epidemiol* 2009; 19: 1836-1847.
- 16) Tajimi M, Uehara R, Watanabe M et al. Relationship of PCDD/F and Co-PCB concentrations in breast milk with infant birthweights in Tokyo, Japan. *Chemosphere* 2005; 61: 383-388.
- 17) Tsutsumi T, Yanagi T, Nakamura M et al. Update of daily intake of PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs from food in Japan. *Chemosphere* 2001; 45: 1129-1137.
- 18) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2006; 93: 223-241.
- 19) Vartiainen T, Jaakkola JJ, Saarikoski S et al. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 61-66.
- 20) Vaury C, Lainé R, Noguez P et al. Human glutathione S-transferase M1 null genotype is associated with a high inducibility of cytochrome P450 1A1 gene transcription. *Cancer Res* 1995; 55: 5520-5523.
- 21) Wong JMY, Harper PA, Meyer UA et al. Ethnic variability in the allelic distribution of human aryl hydrocarbon receptor codon 554 and assessment of variant receptor function in vitro. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 85-94.
- 22) Zhu JL, Olsen J, Liew Z et al. Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish national cohort. *Pediatrics* 2014; 134: e382-e388.

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. 母児の属性と出生時体格 (N = 421)

属性	N (%)	出生時体重 (g)	出生時身長 (cm)	出生時頭囲 (cm)
	平均 ± SD	平均 ± SD	平均 ± SD	平均 ± SD
<b>児</b>				
性別****				
男	201 (47.7)	3117 ± 393	48.4 ± 2.1	33.7 ± 1.3
女	220 (52.3)	3017 ± 366	47.8 ± 1.7	32.9 ± 1.2
在胎週数 (週)****	38.9 ± 1.4	r = 0.416 <sup>b</sup>	r = 0.393 <sup>b</sup>	r = 0.153 <sup>b</sup>
出生時体重 (g)****	3065 ± 382	-	r = 0.701 <sup>b</sup>	r = 0.502 <sup>b</sup>
出生時身長 (cm)****	48.1 ± 2.0	r = 0.701 <sup>b</sup>	-	r = 0.390 <sup>b</sup>
出生時頭囲 (cm)**	33.3 ± 1.3	r = 0.502 <sup>b</sup>	r = 0.390 <sup>b</sup>	-
<b>妊婦</b>				
年齢 (歳)	30.8 ± 4.7	r = -0.037 <sup>b</sup>	r = -0.058 <sup>b</sup>	r = -0.001 <sup>b</sup>
身長 (cm)****	158 ± 5	r = 0.108 <sup>b</sup>	r = 0.118 <sup>b</sup>	r = 0.124 <sup>b</sup>
妊娠前体重 (kg)****	53 ± 9	r = 0.156 <sup>b</sup>	r = 0.140 <sup>b</sup>	r = 0.105 <sup>b</sup>
<b>出産歴</b>				
初産	204 (48.5)	3045 ± 380	48.1 ± 2.0	33.2 ± 1.3
経産	217 (51.5)	3083 ± 384	48.1 ± 1.9	33.4 ± 1.3
<b>妊娠中喫煙</b>				
なし	349 (82.9)	3070 ± 394	48.1 ± 2.0	33.3 ± 1.4
あり	72 (17.1)	3040 ± 322	47.9 ± 1.9	33.1 ± 1.2
<b>妊娠中アルコール摂取</b>				
なし	293 (69.6)	3047 ± 399	48.0 ± 2.1	33.2 ± 1.4
あり	128 (30.4)	3106 ± 339	48.3 ± 1.7	33.4 ± 1.3
飲酒者のアルコール 摂取量 (g/日)	1.2 (0.3-51.8) <sup>a</sup>	r = -0.003 <sup>b</sup>	r = -0.071 <sup>b</sup>	r = -0.090 <sup>b</sup>
妊娠中カフェイン 摂取量 (mg/日)	117.3 (1.5-646.3) <sup>a</sup>	r = -0.075 <sup>b</sup>	r = -0.053 <sup>b</sup>	r = 0.005 <sup>b</sup>
<b>妊娠中魚摂取</b>				
<b>近海魚</b>				
一度もない	20 (4.8)	3104 ± 417	47.6 ± 2.1	33.3 ± 1.0
1-2 回/月	210 (49.9)	3085 ± 347	48.2 ± 1.7	33.4 ± 1.3
1-2 回/週	167 (39.7)	3028 ± 423	48.0 ± 2.2	33.1 ± 1.4
3-4 回/週	23 (5.5)	3139 ± 329	48.3 ± 1.5	33.5 ± 1.3
ほぼ毎日	1 (0.2)	2604 ± 0	47.1 ± 0	32.5 ± 0
<b>遠洋魚</b>				
一度もない	12 (2.9)	3096 ± 508	47.8 ± 2.5	33.3 ± 0.9
1-2 回/月	182 (43.2)	3066 ± 380	48.0 ± 1.8	33.4 ± 1.3
1-2 回/週	201 (47.7)	3060 ± 393	48.1 ± 2.1	33.2 ± 1.4
3-4 回/週	25 (5.9)	3083 ± 251	48.1 ± 1.6	33.5 ± 1.2
ほぼ毎日	1 (0.2)	3098 ± 0	47.5 ± 0	33.0 ± 0
<b>教育歴</b>				
9 年以下	9 (2.1)	3209 ± 417	48.7 ± 1.8	33.1 ± 1.8
10-12 年	168 (39.9)	3040 ± 390	47.9 ± 1.9	33.2 ± 1.4
13-16 年	235 (23.5)	3073 ± 380	48.1 ± 2.0	33.3 ± 1.3
17 年以上	9 (2.1)	3161 ± 233	49.3 ± 1.3	33.3 ± 0.5
<b>世帯収入</b>				
300 万円以下	68 (16.2)	3071 ± 404	47.9 ± 2.1	33.1 ± 1.4
300-500 万円	209 (49.6)	3083 ± 367	48.1 ± 2.0	33.4 ± 1.3
500-700 万円	93 (22.1)	3008 ± 382	48.1 ± 1.8	33.1 ± 1.3
700-1000 万円	44 (10.5)	3034 ± 385	47.8 ± 2.1	33.4 ± 1.5
1000 万円以上	7 (1.7)	3409 ± 474	49.5 ± 0.9	34.0 ± 0.8
<b>血液採取時期</b>				
妊娠中	293 (69.6)	3072 ± 389	48.2 ± 2.0	33.3 ± 1.3
出産後	128 (30.4)	3049 ± 366	47.9 ± 1.9	33.3 ± 1.4

SD: Standard deviation (標準偏差). a: 中央値 (最小値-最大値). b: Spearman の相関係数.

\*, \*\*, \*\*\*\*; 出生時体重 (\*), 身長 (\*\*), 頭囲 (\*\*\*\*) に対して Spearman の相関係数, Mann-Whitney の U 検定あるいは Kruskal-Wallis 検定を使った場合に有意差あり (P < 0.05).

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. 母児の属性と出生時体格（N = 421）（続き）

属性	N (%)	出生時体重 (g)	出生時身長 (cm)	出生時頭囲 (cm)
	平均 ± SD	平均 ± SD	平均 ± SD	平均 ± SD
遺伝子多型				
<i>AHR</i> (G>A, Arg554Lys)				
GG	142 (33.7)	3049 ± 414	48.1 ± 1.8	33.3 ± 1.4
GA	195 (46.3)	3078 ± 364	48.1 ± 2.1	33.3 ± 1.3
AA	84 (20.0)	3061 ± 370	48.1 ± 1.9	33.3 ± 1.3
<i>CYP1A1</i> (T>C, <i>MspI</i> )				
TT	176 (41.8)	3086 ± 339	48.2 ± 1.8	33.3 ± 1.3
TC	201 (47.7)	3029 ± 404	47.9 ± 2.1	33.2 ± 1.3
CC	44 (10.5)	3145 ± 430	48.2 ± 1.7	33.3 ± 1.3
<i>GSTM1</i> (Present/Absent)				
Present	209 (49.6)	3062 ± 372	48.1 ± 1.8	33.3 ± 1.4
Absent	212 (50.4)	3068 ± 392	48.0 ± 2.1	33.3 ± 1.3

SD: Standard deviation (標準偏差) . a; 中央値 (最小値-最大値) . b; Spearman の相関係数.

\*, \*\*, \*\*\*; 出生時体重 (\*), 身長 (\*\*), 頭囲 (\*\*\*) に対して Spearman の相関係数, Mann-Whitney の *U* 検定あるいは Kruskal-Wallis 検定を使った場合に有意差あり ( $P < 0.05$ ) .

表 2. 母体血中ダイオキシン類毒性等価量と濃度 (N = 421)

	平均	最小値	パーセンタイル			最大値
			25th	50th	75th	
<b>毒性等価量 TEQ (TEQ pg/g lipid)</b>						
PCDDs	7.31	1.65	5.01	6.83	9.05	29.32
PCDFs	2.56	0.64	1.79	2.38	3.05	7.77
Non- <i>ortho</i> PCBs	4.57	0.65	2.64	4.21	5.89	23.17
Mono- <i>ortho</i> PCBs	0.37	0.05	0.23	0.34	0.47	1.49
Total dioxins	14.82	3.17	9.89	13.87	18.18	42.93
<b>濃度 (pg/g lipid)</b>						
PCDDs	507.12	92.69	370.94	457.27	611.21	1602.40
PCDFs	20.26	9.50	14.30	18.15	22.66	192.40
Non- <i>ortho</i> PCBs	81.00	20.00	52.62	75.40	99.94	553.62
Mono- <i>ortho</i> PCBs	12472.89	1724.33	7559.09	11302.35	15571.79	49632.02
Total dioxins	13081.28	11876.73	8120.81	11876.73	16247.67	50477.45

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 3. 母体血中ダイオキシン類毒性等価量と出生時体格との関連 (N = 421)

Log <sub>10</sub> -transformed TEQ (TEQ pg/g lipid)	出生時体重 (g)	出生時身長 (cm)	出生時頭囲 (cm)
	β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)
<b>PCDDs</b>	<b>-190 (-378, -2)*</b>	-0.02 (-1.03, 0.99)	-0.27 (-0.99, 0.45)
2,3,7,8-TetCDD	-77 (216, 63)	<b>-0.76 (-1.51, -0.02)*</b>	-0.49 (-1.02, 0.04)
1,2,3,7,8-PenCDD	<b>-213 (-374, -51)*</b>	0.04 (-0.84, 0.91)	-0.26 (-0.88, 0.36)
1,2,3,4,7,8-HexCDD	9 (-154, 171)	0.48 (-0.39, 1.35)	0.16 (-0.46, 0.78)
1,2,3,6,7,8-HexCDD	-102 (-270, 67)	0.25 (-0.66, 1.15)	0.06 (-0.58, 0.70)
1,2,3,7,8,9-HexCDD	-41 (-172, 90)	0.37 (-0.33, 1.08)	0.02 (-0.48, 0.52)
1,2,3,4,6,7,8-HepCDD	-93 (-290, 104)	0.47 (-0.59, 1.53)	0.13 (-0.62, 0.88)
OCDD	-28 (-215, 159)	0.72 (-0.28, 1.72)	0.07 (-0.65, 0.78)
<b>PCDFs</b>	<b>-206 (-400, -12)*</b>	-0.45 (-1.49, 0.60)	-0.29 (-1.03, 0.45)
2,3,7,8-TetCDF	-152 (-323, 19)	-0.74 (-1.66, 0.18)	<b>-0.86 (-1.50, -0.21)*</b>
1,2,3,7,8-PenCDF	—	—	—
2,3,4,7,8-PenCDF	<b>-171 (-330, -11)*</b>	-0.32 (-1.18, 0.54)	-0.10 (-0.71, 0.51)
1,2,3,4,7,8-HexCDF	-70 (-211, 71)	-0.33 (-1.09, 0.43)	-0.18 (-0.72, 0.36)
1,2,3,6,7,8-HexCDF	-100 (-237, 38)	-0.18 (-0.92, 0.56)	-0.22 (-0.74, 0.31)
2,3,4,6,7,8-HexCDF	—	—	—
1,2,3,7,8,9-HexCDF	—	—	—
1,2,3,4,6,7,8-HepCDF	-72 (-178, 33)	-0.14 (-0.71, 0.43)	-0.03 (-0.44, 0.37)
1,2,3,4,7,8,9-HepCDF	—	—	—
OCDF	—	—	—
<b>Non-ortho PCBs</b>	<b>-115 (-250, 20)</b>	-0.20 (-0.92, 0.53)	-0.15 (-0.66, 0.37)
3,4,4',5'-TetCB (#81)	—	—	—
3,3',4,4'-TetCB (#87)	38 (-97, 173)	0.07 (-0.66, 0.79)	-0.28 (-0.79, 0.24)
3,3',4,4',5'-PenCB (#126)	-104 (-228, 21)	-0.17 (-0.84, 0.50)	-0.12 (-0.60, 0.36)
3,3',4,4',5,5'-HexCB (#169)	-84 (-234, 66)	-0.16 (-0.97, 0.65)	-0.25 (-0.82, 0.32)
<b>Mono-ortho PCBs</b>	<b>-114 (-268, 40)</b>	-0.07 (-0.89, 0.76)	-0.33 (-0.92, 0.25)
2',3,4,4',5'-PenCB (#123)	-75 (-183, 33)	-0.04 (-0.62, 0.55)	-0.13 (-0.55, 0.28)
2,3',4,4',5'-PenCB (#118)	-108 (-248, 32)	-0.03 (-0.78, 0.73)	-0.28 (-0.81, 0.26)
2,3,4,4',5'-PenCB (#114)	-64 (-175, 48)	0.12 (-0.48, 0.72)	-0.25 (-0.68, 0.17)
2,3,3',4,4'-PenCB (#105)	-90 (-229, 49)	0.05 (-0.70, 0.80)	-0.24 (-0.77, 0.29)
2,3',4,4',5,5'-HexCB (#167)	-89 (-224, 46)	-0.09 (-0.81, 0.64)	-0.37 (-0.88, 0.15)
2,3,3',4,4',5'-HexCB (#156)	-88 (-258, 82)	-0.21 (-1.12, 0.71)	-0.39 (-1.03, 0.26)
2,3,3',4,4',5'-HexCB (#157)	-53 (-195, 90)	-0.00 (-0.77, 0.76)	-0.21 (-0.75, 0.34)
2,3,3',4,4',5,5'-HepCB (#189)	-26 (-160, 107)	-0.08 (-0.80, 0.63)	-0.32 (-0.83, 0.19)
<b>Total dioxins</b>	<b>-204 (-390, -17)*</b>	-0.20 (-1.20, 0.81)	-0.25 (-0.96, 0.47)

βは母体血中ダイオキシン類毒性等価量 (TEQ) が 10 倍増えるごとの出生時体格の変化量を表す。

母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、妊娠中喫煙状況、教育歴、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期、児の性別、在胎週数で調整した重回帰分析。

\*;  $P < 0.05$ .

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 4. 妊婦の *AHR* (G>A, Arg554Lys)、*CYP1A1* (T>C, *MspI*)、*GSTM1* (Present/Absent) 遺伝子多型による児の出生時体格への影響

遺伝子多型			N (%)	出生時体重 (g)	出生時身長 (cm)	出生時頭囲 (cm)
<i>AHR</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>GSTM1</i>		$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)
GG	—	—	142 (33.7)	Referent	Referent	Referent
GA/AA	—	—	279 (66.3)	-13 (-47, 22)	0.01 (-0.18, 0.19)	0.01 (-0.13, 0.14)
—	CC	—	44 (10.5)	Referent	Referent	Referent
—	TT/TC	—	377 (89.5)	-29 (-81, 23)	0.01 (-0.27, 0.29)	-0.01 (-0.21, 0.20)
—	—	Present	209 (49.6)	Referent	Referent	Referent
—	—	Absent	212 (50.4)	-20 (-52, 12)	<b>-0.17 (-0.35, -0.00)*</b>	-0.09 (-0.21, 0.04)
GG	CC	—	14 (3.3)	Referent	Referent	Referent
	TT/TC	—	128 (30.4)	-36 (-106, 33)	0.06 (-0.31, 0.43)	-0.04 (-0.32, 0.24)
GA/AA	CC	—	30 (7.1)	52 (-51, 155)	0.10 (-0.45, 0.65)	-0.10 (-0.51, 0.31)
	TT/TC	—	249 (59.1)	-15 (-79, 48)	0.01 (-0.33, 0.36)	-0.02 (-0.28, 0.23)
GG	—	Present	66 (15.7)	Referent	Referent	Referent
	—	Absent	76 (18.1)	-14 (-78, 50)	0.04 (-0.31, 0.38)	0.00 (-0.25, 0.26)
GA/AA	—	Present	143 (34.0)	40 (-12, 92)	0.27 (-0.01, 0.55)	0.12 (-0.09, 0.32)
	—	Absent	136 (32.3)	-16 (-69, 37)	<b>-0.29 (-0.57, -0.00)*</b>	-0.14 (-0.35, 0.08)
—	CC	Present	21 (5.0)	Referent	Referent	Referent
		Absent	23 (5.5)	28 (-82, 139)	0.03 (-0.56, 0.62)	0.06 (-0.38, 0.50)
—	TT/TC	Present	188 (44.7)	-7 (-69, 56)	0.21 (-0.12, 0.54)	0.10 (-0.15, 0.35)
		Absent	189 (44.9)	-51 (-113, 11)	-0.19 (-0.52, 0.14)	-0.11 (-0.35, 0.14)
GG	CC	Present	4 (1.0)	Referent	Referent	Referent
		Absent	10 (2.4)	112 (-81, 304)	0.17 (-0.87, 1.20)	0.38 (-0.39, 1.15)
	TT/TC	Present	62 (14.7)	-0 (-94, 93)	0.12 (-0.38, 0.62)	0.04 (-0.33, 0.42)
		Absent	66 (15.7)	-34 (-127, 59)	0.12 (-0.38, 0.62)	-0.04 (-0.41, 0.33)
GA/AA	CC	Present	17 (4.0)	116 (-36, 267)	0.22 (-0.59, 1.03)	0.01 (-0.60, 0.61)
		Absent	13 (3.1)	5 (-166, 177)	0.05 (-0.86, 0.97)	-0.17 (-0.86, 0.52)
	TT/TC	Present	126 (29.9)	28 (-51, 107)	0.37 (-0.06, 0.79)	0.14 (-0.17, 0.46)
		Absent	123 (29.2)	-21 (-100, 59)	-0.23 (-0.66, 0.19)	-0.12 (-0.44, 0.20)

$\beta$  は出生時体格の変化量を表す。

母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、妊娠中喫煙状況、教育歴、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期、児の性別、在胎週数で調整した重回帰分析。

\*;  $P < 0.05$ .

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. 妊婦の異物代謝遺伝子多型の組合せによる出生体重への影響: PCDFs 毒性等価量

遺伝子多型			出生時体重 (g)
<i>AHR</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>GSTM1</i>	$\beta$ (95%CI)
GG	—	—	-200 (-487, 87)
GA/AA	—	—	-215 (-452, 23)
			$P_{\text{interaction}} = 0.932$
—	CC	—	-90 (-419, 239)
—	TT/TC	—	-221 (-414, -27)*
			$P_{\text{interaction}} = 0.992$
—	—	Present	-29 (-280, 223)
—	—	Absent	-430 (-691, -168)***
			$P_{\text{interaction}} = 0.030^*$
GG	CC	—	-759 (-1773, 254)
	TT/TC	—	-141 (-447, 164)
GA/AA	CC	—	-33 (-671, 606)
	TT/TC	—	-238 (-494, 17)
			$P_{\text{interaction}} = 0.761$
GG	—	Present	-108 (-512, 297)
	—	Absent	-302 (-699, 95)
GA/AA	—	Present	-6 (-324, 312)
	—	Absent	-498 (-837, -159)**
			$P_{\text{interaction}} = 0.118$
—	CC	Present	109 (-565, 783)
—		Absent	-790 (-1694, 114)
—	TT/TC	Present	-68 (-340, 205)
—		Absent	-372 (-651, -93)**
			$P_{\text{interaction}} = 0.605$
GG	CC	Present	-16 (-2186, 2153)
		Absent	-774 (-2022, 474)
	TT/TC	Present	-116 (-529, 298)
		Absent	-194 (-636, 247)
GA/AA	CC	Present	80 (-638, 798)
		Absent	-872 (-2414, 670)
	TT/TC	Present	-35 (-391, 320)
		Absent	-471 (-820, -121)**
			$P_{\text{interaction}} = 0.492$

$\beta$  は母体血中ダイオキシン類毒性等価量 (TEQ) が 10 倍増えるごとの出生時体格の変化量を表す。

母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、妊娠中喫煙状況、教育歴、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期、児の性別、在胎週数で調整した重回帰分析。

交互作用の  $P$  値は、遺伝子型とダイオキシン類 TEQ 値との 2 つの交互作用項に対する F 検定を組合せたポスト推定 (Postestimation) を使って計算した。

\*;  $P < 0.05$ , \*\*;  $P < 0.01$ ; \*\*\*;  $P < 0.001$ .

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

表 6. 妊婦の異物代謝遺伝子多型の組合せによる出生時体格への影響: 2,3,7,8-TetCDD 毒性等価量

遺伝子多型			出生時体重 (g)	出生時身長 (cm)	出生時頭囲 (cm)
<i>AHR</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>GSTM1</i>	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)	$\beta$ (95%CI)
GG	—	—	26 (-216, 268)	0.17 (-1.13, 1.46)	-0.11 (-1.07, 0.86)
GA/AA	—	—	-152 (-321, 16)	<b>-1.25 (-2.15, -0.35)**</b>	<b>-0.83 (-1.50, -0.16)*</b>
			$P_{\text{interaction}} = 0.222$	$P_{\text{interaction}} = 0.071$	$P_{\text{interaction}} = 0.211$
—	CC	—	-147 (-557, 262)	-1.10 (-3.29, 1.09)	-1.46 (-3.04, 0.13)
—	TT/TC	—	-62 (-209, 85)	-0.73 (-1.52, 0.06)	-0.40 (-0.97, 0.17)
			$P_{\text{interaction}} = 0.698$	$P_{\text{interaction}} = 0.753$	$P_{\text{interaction}} = 0.215$
—	—	Present	38 (-149, 224)	0.03 (-0.96, 1.02)	-0.07 (-0.79, 0.66)
—	—	Absent	<b>-214 (-413, -16)*</b>	<b>-1.74 (-2.80, -0.69)**</b>	<b>-1.06 (-1.83, -0.29)**</b>
			$P_{\text{interaction}} = 0.063$	$P_{\text{interaction}} = 0.014*$	$P_{\text{interaction}} = 0.058$
GG	CC	—	26 (-1092, 1143)	0.99 (-4.97, 6.96)	<b>-5.64 (-9.93, -1.35)*</b>
	TT/TC	—	28 (-220, 275)	0.10 (-1.22, 1.42)	0.19 (-0.77, 1.14)
GA/AA	CC	—	-204 (-663, 255)	-1.59 (-4.04, 0.86)	-0.60 (-2.36, 1.17)
	TT/TC	—	-107 (-285, 71)	<b>-1.13 (-2.08, -0.17)*</b>	<b>-0.71 (-1.40, -0.03)*</b>
			$P_{\text{interaction}} = 0.992$	$P_{\text{interaction}} = 0.607$	$P_{\text{interaction}} = 0.070$
GG	—	Present	40 (-297, 377)	0.44 (-1.34, 2.22)	0.41 (-0.89, 1.71)
	—	Absent	-24 (-359, 311)	-0.17 (-1.94, 1.60)	-0.67 (-1.97, 0.62)
GA/AA	—	Present	31 (-188, 251)	-0.17 (-1.33, 0.99)	-0.26 (-1.11, 0.59)
	—	Absent	<b>-308 (-553, -64)*</b>	<b>-2.45 (-3.74, -1.16)***</b>	-1.21 (-2.15, -0.26)
			$P_{\text{interaction}} = 0.992$	$P_{\text{interaction}} = 0.607$	$P_{\text{interaction}} = 0.069$
—	CC	Present	32 (-502, 567)	-0.10 (-2.94, 2.74)	-0.03 (-2.09, 2.03)
	—	Absent	-392 (-1034, 250)	-2.41 (-5.83, 1.00)	<b>-3.41 (-5.89, -0.94)**</b>
—	TT/TC	Present	38 (-161, 238)	0.01 (-1.05, 1.07)	-0.11 (-0.88, 0.66)
	—	Absent	-186 (-395, 24)	<b>-1.64 (-2.76, -0.53)**</b>	-0.80 (-1.60, 0.01)
			$P_{\text{interaction}} = 0.916$	$P_{\text{interaction}} = 0.781$	$P_{\text{interaction}} = 0.196$
GG	CC	Present	-97 (-1643, 1448)	1.41 (-6.77, 9.59)	<b>-7.52 (-13.4, -1.61)*</b>
	—	Absent	605 (-1099, 2309)	1.67 (-7.35, 10.7)	-3.60 (-10.1, 2.92)
	TT/TC	Present	34 (-313, 381)	0.34 (-1.49, 2.18)	0.71 (-0.62, 2.03)
	—	Absent	-1 (-354, 352)	-0.25 (-2.11, 1.62)	-0.44 (-1.79, 0.92)
GA/AA	CC	Present	20 (-555, 596)	-0.30 (-3.35, 2.74)	1.07 (-1.13, 3.27)
	—	Absent	-588 (-1353, 178)	-3.74 (-7.79, 0.32)	<b>-3.51 (-6.44, -0.58)*</b>
	TT/TC	Present	35 (-203, 274)	-0.15 (-1.42, 1.11)	-0.52 (-1.43, 0.40)
	—	Absent	<b>-282 (-539, -24)*</b>	<b>-2.31 (-3.67, -0.95)**</b>	-0.95 (-1.94, 0.03)
			$P_{\text{interaction}} = 0.382$	$P_{\text{interaction}} = 0.167$	$P_{\text{interaction}} = 0.099$

$\beta$  は母体血中ダイオキシン類毒性等価量 (TEQ) が 10 倍増えるごとの出生時体格の変化量を表す。

母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、妊娠中喫煙状況、教育歴、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期、児の性別、在胎週数で調整した重回帰分析。

交互作用の  $P$  値は、遺伝子型とダイオキシン類 TEQ 値との 2 つの交互作用項に対する F 検定を組合せたポスト推定 (Postestimation) を使って計算した。

\*;  $P < 0.05$ , \*\*;  $P < 0.01$ ; \*\*\*;  $P < 0.001$ .



## 胎児期ダイオキシン PCBs 曝露が児の臍帯血 DNA メチル化に及ぼす影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授  
研究分担者 荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 准教授  
研究分担者 梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所保健科学部 生活化学課長  
研究分担者 佐々木 成子 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 助教  
研究分担者 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教室 教授

### 研究要旨

胎児期のダイオキシン PCBs 曝露は出生体重の減少などといった児の健康への有害な影響が報告されている。また、成人の疫学横断研究により、これらの曝露による DNA メチル化への影響が報告されているが、エピゲノムの面からも脆弱な胎児期の曝露影響を検討した研究はまだない。そこで本研究では、胎児期のダイオキシン PCBs 曝露が、児の臍帯血 *IGF2/H19*, および *LINE1* メチル化への影響の評価を行った。

札幌の一産科病院でリクルートし同意を得た妊婦のうち、初期調査票・出産時カルテ情報・臍帯血・ダイオキシン PCBs 濃度の得られた 238 名を対象とし、パイロシークエンス法を用いて *IGF2/H19*, *LINE1* 遺伝子領域の臍帯血 DNA メチル化について定量を行った。胎児期の曝露要因として、母体血中ダイオキシン・PCBs 濃度との関連を重回帰分析で検討を行った。

交絡因子を調整後、NoCBs, 特に 22'33'455'66'-NoCB (PCB-208) と *H19* メチル化との間に正の関連が認められた ( $\beta=0.87$ , 95%CI: 0.08 to 1.67)。また、男女で層別にして解析を行ったところ、男児において PCDFs と *IGF2* メチル化との間に有意な負の関連が ( $\beta=-4.21$ , 95%CI: -7.60 to -0.83), 女児において *H19* メチル化と NoCBs ( $\beta=2.60$ , 95%CI: 0.82 to 4.38), DeCB ( $\beta=2.77$ , 95%CI: 0.76 to 4.78) と間に有意な正の関連が認められた。

### 研究協力者

小林 祥子, 安住 薫, 小林 澄貴  
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)  
蜂谷 紀之  
(環境省国立水俣病総合研究センター)  
安武 章  
(熊本大学大学院自然科学研究科)  
戸高 尊  
(九州大学医学部学術研究員)

娠中においてはこれらの物質は胎盤を透過するため、胎児期の曝露が懸念される。現在までに、日常生活レベルの曝露によっても、ダイオキシンの胎児期曝露による出生体重の減少(Konishi et al. 2009)といった、児の健康への有害な影響が報告されている。

さらに成人での疫学横断研究において、これらの曝露とゲノム全体の DNA メチル化との関連が報告されている(Rusiecki et al. 2008; Kim et al. 2010; Lind et al. 2013)。これらの研究では、PCBs を含む POPs 曝露によるレトロトランスポズン

### A. 研究目的

ダイオキシン, PCBs は難分解性, 高蓄積性の性質を持つ化学物質で, 主に生物濃縮により食物を介して曝露される。特に妊

型の *Alu* 配列の低メチル化、ゲノム全体のシトシン部位の高メチル化が報告されているが、対象集団が高濃度曝露のイヌイットのものや、70才の集団のものなど、結果の一般化が難しいものが多い。さらに、胎児期はエピゲノムへの影響といった点からも外的刺激に脆弱な時期であるにも関わらず、胎児期のダイオキシン PCBs 曝露のエピゲノムへの影響について評価した疫学研究は未だない。DNA メチル化等のエピジェネティックな機構は、ゲノム配列の変化を伴わず遺伝子発現調節を行う機構で、エピゲノムの状態は細胞分裂後も引き継がれていく (Hackett and Surani 2013)。また、DNA メチル化は環境影響からの可塑性をもっており、胎児期の環境と生後の表現型を結ぶ因子だと考えられており (Baccarelli and Bollati 2009)、胎児期のダイオキシン PCBs 曝露が生後の児の健康にどのような影響を及ぼす可能性があるのかを探る、重要な手がかりとなる。

そこで本研究では、胎児期のダイオキシン PCBs 曝露が、児の臍帯血 *IGF2/H19*、および *LINE1* メチル化への影響の評価を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

札幌の一産科病院で 2002 年 7 月から 2005 年 10 月までにリクルートし、同意を得た妊婦 514 名のうち、初期調査票・出産時カルテ情報がそろった母児から、臍帯血 DNA、の得られた 238 名を対象とした。

### 2. 方法

臍帯血 400  $\mu$ L から Maxwell® 16 DNA Purification Kit (Promega 社) を用いて DNA 抽出を行った。抽出した DNA を

Epitect Plus Bisulfite Kit (Qiagen 社) にてバイサルファイト処理を行い、*IGF2* DMR0 (chr11p15.5, site 1: 2,109,519; site 2: 2,109,516; NCBI Human Genome Build 37.1), *H19* DMR (chr11p15.5, site 1: 1,964,261; site 2: 1,964,259; site 3: 1,964,257; site 4: 1,964,254), *LINE1* の 3 遺伝子領域について、Pyromark Q24 system (Qiagen 社) にて DNA メチル化の定量を行った。

母体血中ダイオキシン・PCBs 濃度は HRGC/HRMS により測定された。曝露影響評価の統計解析には重回帰分析を用い、曝露濃度は  $\log_{10}$  変換した値を用い、また濃度が検出下限値以下の場合はその半値を代入した。

ダイオキシン総量は毒性等量 (TEQ) に従い算出した (Van den Berg et al. 2005)。 $\Sigma$ Dioxin-TEQ は PCDDs 7 異性体, PCDFs 10 異性体, Non-ortho PCBs 4 異性体, Mono-ortho PCBs 10 異性体の総量,  $\Sigma$ PCBs は 58 種類の PCB 異性体の総量から計算した。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保する方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

## C. 研究結果

本研究の対象者、238 組の母児の臍帯血 DNA メチル化レベル ( $\pm$ SD) は *IGF2*

DMR が 48.7% ( $\pm 3.0$ ), *H19* DMR が 52.4% ( $\pm 1.9\%$ ), *LINE1* が 75.9% ( $\pm 1.1$ ) であった。また、母体血中ダイオキシン・PCBs 濃度の中央値(最小値, 最大値)は、ダイオキシン総量(TEQ)が 14.2 pg/g lipid (3.2 to 42.9), PCBs 総量が 100.8 ng/g lipid (16.0 to 326.8)であった(表 1)。母児の属性と曝露との関連を表 2 に示した。ダイオキシン・PCB 総量と関連が見られたものは、母年齢, 出産歴, 世帯収入であった。

表 3 にダイオキシン・PCBs 曝露と *H19* メチル化との関連を重回帰分析で解析した結果を示した。Crude モデルでは OcCBs, NoCBs, DeCB と *H19* メチル化との間に有意な関連が見られたが、世帯収入, 母妊娠中喫煙・飲酒, 採血時期, 児の性別, 母年齢で調整をした結果, total NoCBs と *H19* メチル化との間に正の関連が認められた( $\beta=1.37$ , 95%CI: 0.11 to 2.62)。そのほか、ダイオキシン PCBs 曝露と *IGF2*・*LINE1* メチル化との間に有意な関連は認められなかった。

表 4 に PCBs について異性体別で解析を行った結果を示した。HpCBs, OcPBs, NoCBs, DeCB の異性体のいくつかで Crude モデルで *H19* との間に有意な正の関連が認められたが、世帯収入, 母妊娠中喫煙・飲酒, 採血時期, 児の性別, 母年齢で調整をしたモデル 2 ではそれら異性体での有意な関連は認められなかった。唯一、22'33'455'66'-NoCB(PCB208)との間で調整後も有意な関連が認められた( $\beta=0.87$ , 95%CI: 0.08 to 1.67)。異性体別の解析でも *IGF2*・*LINE1* メチル化への顕著な影響は認められなかった。

表 5 にダイオキシン PCBs 曝露と *IGF2/H19*・*LINE1* メチル化との関連を男女別に解析した結果を示した。男児におい

て PCDF 総量(TEQ)と *IGF2* メチル化との間に有意な負の関連が見られ、曝露濃度 10 倍ごとに 4.21%の低下が観察された( $\beta=-4.21$ , 95%CI: -7.60 to -0.83)。PCDD/PCDF 総量(TEQ)においても *IGF2* メチル化との間に有意な負の関連が認められた( $\beta=-3.47$ , -6.75 to -0.18)。また *H19* メチル化は女児において NoCB 総量( $\beta=2.60$ , 95%CI: 0.82 to 4.38), DeCB( $\beta=2.77$ , 95%CI: 0.76 to 4.78)と有意な正の関連が認められたが、男児ではその傾向は認められなかった。

#### D. 考察

本研究により、胎児期のダイオキシン PCBs 曝露の影響は児のエピゲノムレベルにまで及ぶ可能性が明らかになった。また、その影響には性差が見られ、ダイオキシンである PCDF 曝露の影響は男児でより強く、PCBs のうち NoCBs・DeCB の影響は女児でより顕著であった。ダイオキシンの曝露影響には性差があり、本研究と同じ集団で行った小西らの報告によると、ダイオキシン、特に PCDDs・PCDFs の出生体重への影響は男児でより顕著に見られ、PCDDs/PCDFs 総量 (TEQ)が 10 倍ごとに 338.7 g の出生体重の減少が観察された( $p=0.022$ ) (Konishi et al. 2009)。本研究においても、PCDFs の影響は男児で顕著に見られ、曝露濃度が 10 倍となるごとに *IGF2* メチル化の 4.21%の減少が認められた。*IGF2* は胎児発育に重要なペプチドホルモンであり、この領域のメチル化は出生時の体重との関連が示されている (St-Pierre et al. 2012)。また、筆者らの研究でも、*IGF2* メチル化と出生時の体格指数との有意な正の相関が観察されており (Kobayashi et al. submitted), PCDFs 曝

露による *IGF2* 低メチル化は出生時の体格指数の減少へつながることが示唆される。

また、*H19*領域は、*in vitro*での報告によると、メチル化されることによりクロマチン構造を大きく変化させ *IGF2* の発現を調節するといわれている(Gabory et al. 2010)。今回観察された NoCBs, DeCB 曝露による *H19* 高メチル化がどのような表現型につながるか、今後検討していく必要がある。

また、調整後のモデルではその影響はほとんどが有意ではなくなったが、高塩素化 PCB 異性体で、*H19*メチル化との間に正の関連が認められた。これら高塩素化 PCBs の健康影響についても今後検討を行う必要がある。

本研究の限界として、曝露評価を行った母体血の採血時期が妊娠 24 週目から産後と人によって幅があり、測定値への影響が考えられる点が挙げられる。重回帰分析の際、採血時期を共変量に投入して解析したもののその影響は調整しきれていない可能性は考えられる。また、本研究では臍帯血の DNA メチル化を測定しており、*IGF2* が実際に発現している肝臓等の組織のメチル化とは異なる可能性も考えられる。さらに、サンプルサイズが小さく十分なパワーが得られていないため、今回の結果には偽陰性のものも含まれていることが考えられるため、今後十分なサンプルサイズでの検討が必要である。

## E. 結論

本研究により、胎児期のダイオキシン PCDFs 曝露による男児での *IGF2* 低メチル化、および PCBs のうち NoCBs, DeCB 曝露による女児での *H19* 高メチル化が示

された。また、*IGF2* 低メチル化は PCDFs の胎児発育への影響を介在している可能性が示されたが、その他のダイオキシン曝露による健康影響についても DNA メチル化が介在している可能性が考えられる。今後はそれら他の遺伝子領域のメチル化への影響についても評価していく必要がある。

## F. 研究発表

- 論文発表
  - (1) Kobayashi S, Azumi K, Itoh S, Goudarzi H, Sasaki S, Ishizuka M et al. Effects of Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Acids on Cord Blood *IGF2*/*H19* Methylation and Associations with Birth Size: The Hokkaido Study. *Environ Int* (submitted)
  - (2) 安住薫, 小林祥子, 岸玲子; 環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクス研究. 北海道公衆衛生学雑誌. 26(2):29-38, 2012.
- 学会発表
  - (1) Kobayashi S., Azumi K., Sasaki S., Ishizuka M., Nakazawa H., Okada E., Kobayashi S., Goudarzi H., Itoh S., Miyashita C., Ikeno T., Araki A., Kishi R.; The effects of perfluoroalkyl acids (PFAAs) exposure in utero on *IGF2*/*H19* DNA methylation in cord blood. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
  - (2) 小林祥子, 安住薫, 宮下ちひろ, 小林