

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

妊婦の喫煙が母の遺伝子多型を介して児の出生時体格に及ぼす影響

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 特別招へい教授

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 助教

研究要旨

胎児期の母の喫煙と児の出生時体格の減少との関連の報告があり、これらの関連には芳香族炭化水素受容体 (AHR) やシトクロム P450 (CYP) 1A1 遺伝子多型が関与することも分かっている。しかし、DNA 修復遺伝子である X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) の関与はまだわかっていない。そこで本研究では、AHR (G>A, Arg554Lys, rs2066853), CYP1A1 (A>G, Ile462Val, rs1048943) および XRCC1 (C>T, Arg194Trp, rs1799782) 遺伝子多型について、母の喫煙曝露によるこれらの遺伝子型の違いが出生時体格に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。2003～2007年に前向きコホート研究に参加登録した3,263名が対象者で、妊娠後期の母体血漿コチニン値でカットオフし(カットオフ値=11.48 ng/mL)、非喫煙群(1,998名)と喫煙群(1,265名)に分けた。重回帰分析を使って、胎児期の母の喫煙と児の出生時体格との関連を遺伝要因も含めて検討した。その結果、非喫煙群の児と比較して、喫煙群の児の出生体重は71g 有意に小さかった(95%信頼区間(CI); -103, -40)。遺伝要因を含めると、AHR-GA/AA型、CYP1A1-AA型で、XRCC1-CC型をもつ非喫煙群の児と比較して、AHR-GG型、CYP1A1-AG/GG型で、XRCC1-CT/TT型をもつ喫煙群の児の出生体重は145g 有意に小さかった(95%CI; -241, -50)。これらの結果から、AHR-GG型、CYP1A1-AG/GG型でXRCC1-CT/TT型の組合せをもつ喫煙群の児は、出生時体格の減少により大きな影響が認められた。

研究協力者

小林 澄貴, 宮下ちひろ

(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

A. 研究目的

近年、わが国では低出生体重児の増加が報告されている。妊娠中の栄養状況、妊娠合併症、薬物、喫煙や飲酒といった生活習慣、胎児の性別、出生順位、社会経済要因などが低出生体重に及ぼす要因としてあげられる。特に胎児期の母の喫煙はライフスタイルを変えると止められる要因であることから、本研究では喫煙に着目した。たばこ煙中には約4,000種類の化学物質が含まれ、多環芳香族炭化

水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs) は発がん性が既に認められている。

細胞内に入った PAHs 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 DNA と付加体を形成する。この PAH-DNA 付加体は DNA を修復する遺伝子 X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) によって、DNA が修復されるので、PAHs に対する XRCC1 の関与が示唆される。そこ

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

で本研究では、*AHR* (G>A, Arg554Lys, rs2066853), *CYP1A1* (A>G, Ile462Val, rs1048943) および *XRCC1* (C>T, Arg194Trp, rs1799782) 遺伝子多型について、母の喫煙曝露によるこれらの遺伝子型の違いが出生時体格に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

北海道内 40 産科病院外来を受診し同意を得た妊娠初期の妊婦を対象に、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。妊娠後期に母体血漿を採取し、Enzyme-linked Immunosolvent Assay (ELISA)法でコチニン値を求めた。そして Receiver Operating Characteristic (ROC)曲線を用いてコチニン値による非喫煙群と喫煙群のカットオフ値を算出した（カットオフ値 = 11.48 ng/mL）（Sasaki et al., 2011）。出産時の血液から DNA を抽出し、PAHs の受容体、代謝や DNA 修復に關与する遺伝子多型として、*AHR* (G>A, rs2066853), *CYP1A1* (A>G, rs1048943) および *XRCC1* (C>T, rs1799782) 遺伝子多型はリアルタイム PCR 法で解析した。生後 4 か月時に母から児の出生時体格情報について母子健康手帳からの転記を依頼した。

対象者の選択は図 1 に示した。2003 ~ 2007 年に研究参加協力が得られた 10,731 名のうち、出生記録 (N = 10,720)、血漿コチニン値 (N = 9,011)、およびゲノム DNA (N = 9,647) が全てあったのは、8,257 名であり、双胎 (N = 92)、妊娠高血圧 (N = 120)、妊娠性糖尿病 (N = 39) を除外すると 8,015 名だった。妊娠後期の血漿コチニン値のカットオフ値で二分すると 11.48 ng/mL 以下が 6,730 名、11.49 ng/mL 以上が 1,285 名であった。11.48 ng/mL 以下の 6,730 名からランダムサンプリングで 2,010 名に絞り、このうち出生体重、出

生身長、および出生頭囲のデータがあった 1,998 名を非喫煙群とした。11.49 ng/mL 以上では、人数が限られていたので、ランダムサンプリングを行わなかった。1,285 名のうち、出生体重、出生身長、および出生頭囲のデータがそろった 1,265 名を喫煙群とした。

統計解析では、連続変数間 Spearman の相関係数、カテゴリー変数と連続変数間 Mann-Whitney の *U*-検定で行った。妊娠後期の喫煙状況と出生時体格との関連は *AHR*, *CYP1A1* および *XRCC1* 遺伝子多型で組合せて、母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、妊娠中アルコール摂取、妊娠中喫煙状況、教育歴、世帯収入、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。妊娠後期の喫煙状況と *AHR*, *CYP1A1*, あるいは *XRCC1* 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 つの遺伝子型の組合せによる交互作用もまた検討した。交互作用の *P* 値は、妊娠後期の喫煙状況と遺伝子型との 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。多重比較の場合は、Bonferroni 法で *P* 値を補正した。統計解析には SPSS 22.0J 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、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

母児の属性を表 1 に示した。非喫煙群と喫煙群との間で有意差が認められたのは、児の性別、在胎週数、出生時体格、母の年齢、出産歴、飲酒歴、教育歴、および世帯収入であった(いずれも $P < 0.05$)。

妊娠後期の自己申告による喫煙習慣と母体血漿コチニン濃度との関連を表 2 に示した。自己申告で非喫煙と答えた 1,759 名のうち、母体血漿コチニン値が 11.49 ng/mL 以上だったのは 157 名 (8.9%) だった。また自己申告で喫煙していたと答えた 692 名のうち、母体血漿コチニン値が 11.48 ng/mL 以下だったのは 37 名 (5.3%) だった。

母児の属性と出生時体格との関連を表 3 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、母の年齢、身長、妊娠前体重、出産歴、教育歴および世帯収入であった (いずれも $P < 0.05$)。

妊婦の遺伝子多型の組合せによる妊娠後期の喫煙状況と出生時体格との関連を表 4 に示した。非喫煙群の児と比較して、喫煙群の児の出生体重は 71 g 小さく (95%信頼区間 (CI); -103, -40), 出生身長は 0.23 cm 小さく (95%CI; -0.41, -0.06), 出生頭囲は 0.28 cm 小さかった (95%CI; -0.41, -0.15)。妊娠後期の喫煙状況と *AHR* 遺伝子多型では、*AHR-GA/AA* 型をもつ非喫煙群の児と比較して、*AHR-GG* 型をもつ喫煙群の児の出生体重は 56 g 小さく (95%CI; -91, -20), 出生身長は 0.35 cm 小さかった (95%CI; -0.55, -0.16)。妊娠後期の喫煙状況と *CYP1A1* 遺伝子多型では、*CYP1A1-AA* 型をもつ非喫煙群の児と比較して、*CYP1A1-AG/GG* 型をもつ喫煙群の児の出生体重は 62 g 小さく (95%CI; -95, -30), 出生身長は 0.27 cm 小さく (95%CI; -0.45, -0.09), 出生頭囲は 0.21 cm 小さかった (95%CI; -0.35, -0.08)。妊娠後期の喫煙状況と *XRCCI* 遺伝子多型では、

XRCCI-CC 型をもつ非喫煙群の児と比較して、*XRCCI-CT/TT* 型をもつ喫煙群の児の出生体重は 59 g 小さく (95%CI; -87, -30), 出生頭囲は 0.18 cm 小さかった (95%CI; -0.30, -0.06)。妊娠後期の喫煙状況と *AHR* および *CYP1A1* 遺伝子多型の組合せでは、*AHR-GA/AA* 型で *CYP1A1-AA* 型をもつ非喫煙群の児と比較して、*AHR-GG* 型で *CYP1A1-AG/GG* 型をもつ喫煙群の児の出生体重は 114 g 小さかった (95%CI; -185, -43)。妊娠後期の喫煙状況と *AHR*, *CYP1A1* および *XRCCI* 遺伝子多型の組合せでは、*AHR-GA/AA* 型、*CYP1A1-AA* 型で *XRCCI-CC* 型をもつ非喫煙群の児と比較して、*AHR-GG* 型、*CYP1A1-AG/GG* 型で *XRCCI-CT/TT* 型をもつ喫煙群の児の出生体重は 145 g 小さかった (95%CI; -241, -50)。

D . 考察

本研究では、*AHR-GG* 型、*CYP1A1-AG/GG* 型で *XRCCI-CT/TT* 型をもつ喫煙群の児は出生体重の減少に、より大きな影響を及ぼしていたことが分かった。この結果は先行研究の *AHR-GG* 型や *CYP1A1-AG/GG* 型をもつ喫煙者の児が子宮内での発育により大きな影響を被っていたと報告された先行研究と一致していた (Wang et al., 2002; Sasaki et al., 2006)。また、基準とした遺伝子型と比較して、*AHR-GG* 型や *CYP1A1-AG/GG* 型は代謝活性の亢進や代謝酵素のタンパク発現の亢進と関連しており (Wong et al., 2001; Kisselev et al., 2005), *XRCCI-CT/TT* 型は DNA 修復遺伝子のタンパク発現の低下と関連していた (Hanova et al., 2010)。基準とした遺伝子型の組合せをもつ非喫煙群と比較して、*AHR-GG* 型、*CYP1A1-AG/GG* 型で *XRCCI-CT/TT* 型をもつ喫煙群は PAHs の代謝物がより多く、そして PAH-DNA 付加体がより多く生成されると予想された (Maloue et al., 2005; Nevert et al., 2004; Gao et al., 2014; Hecht

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

et al., 1999; Wang et al., 2003; Shen et al., 2005; Indra et al., 2014; Karttunen et al., 2010; Lodovici et al., 2004)。AHR-GG型、CYP1A1-AG/GG型でXRCCI-CT/TT型をもつ喫煙群の児が145g小さかった理由はわからないものの、PAHsの代謝物やPAH-DNA付加体の濃度の増加が児の出生体重の減少に関連している可能性が考えられた。

本研究の対象者で、自己申告で非喫煙と答えた1,759名のうち、157名は母体血漿コチニン値が11.49 ng/mL以上であった。この157名は母体血漿コチニン値が11.49 ng/mL以上である1,265名全体の12.4%を占めていた。血漿コチニン値が11.49 ng/mL以上であっても非喫煙と申告した母は、先行研究から正直に申告していない(Walsh et al., 1996; Lindqvist et al., 2002)、あるいはパートナーや同居喫煙者あるいは職場喫煙者からのたばこ煙に強く曝されている可能性が考えられた。

また、自己申告で喫煙していたと答えた692名のうち、37名は母体血漿コチニン値が11.48 ng/mL以下であった。この37名は、母体血漿コチニン値が11.48 ng/mL以下の1,998名全体の1.9%を占めていた。喫煙していると申告した母であっても血漿コチニン値が11.48 ng/mL以下であった理由は、機会的喫煙であると考えられた。機会的喫煙は、コチニン値を用いると過小評価されることは既に言われている(Jhun et al., 2010; Klebanoff et al., 1998)。これらからコチニン濃度による喫煙状況の分類は、自記式調査票による喫煙状況の分類よりも正確度が高いと考えられた。

本研究の限界は、妊娠後期のコチニン値を1回しか測定していないことである。コチニンの生物学的半減期は17.9時間との報告がある(Dempsey et al., 2013)。しかし、表2より、1日当たり1本以上吸ったと自己申告した686名のうち、血漿コ

チニン値が11.49 ng/mL以上の人は655名であり、95.5%の正確度であった。また、非喫煙と申告した1,759名のうち、血漿コチニン値が11.48 ng/mL以下の人は1,602名であり、91.1%の正確度であった。これらから、この結果の信頼度は高いと考えられた。

本研究の結果から、胎児期の母の喫煙と児の出生時体格の減少との関連が明らかになったものの、これらの量反応関係についてはわからない。今後は、受動喫煙も含めた胎児期の母の喫煙と出生時体格との量反応関係を明らかにした上で、これらの関係に対する遺伝要因の関与についてもさらに検討していく予定である。

E. 結論

胎児期の母の喫煙は児の出生時体格に影響を及ぼし、たばこ煙中のPAHs代謝およびDNA修復に関わる遺伝子多型で有意な関連が認められたのはAHR(G>A, rs2066853)、CYP1A1(A>G, rs1048943)およびXRCCI(C>T, rs1799782)遺伝子多型の3つであった。AHR-GG型、CYP1A1-AG/GG型でXRCCI-CT/TT型をもつ喫煙群の児は、出生時体格の減少により大きな影響が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sumitaka Kobayashi, Fumihiro Sata, Seiko Sasaki, Titilola Serifat Bramoh, Atsuko Araki, Chihiro Miyashita, Houman Goudarzi, Sachiko Kobayashi, Reiko Kishi. Combined effects of AHR, CYP1A1, and XRCC1 genotypes and prenatal tobacco smoking on infant birth size: Biomarker assessment in the Hokkaido Study. Nicotine & Tobacco Research (Submitted)

2. 学会発表

小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, Titilola Serifat Braimoh, 荒木敦子, 宮

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

下ちひろ, Houman Goudarzi, 小林祥子, 岸玲子. 母の喫煙曝露と胎児発育との関連: 遺伝的なハイリスクについて—北海道スタディ. 第86回日本衛生学会学術総会. 北海道旭川市. 2016.5.11.-13.

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) Dempsey DA, Sambol NC, Jacob P 3rd, et al. CYP2A6 genotype but not age determines cotinine half-life in infants and children. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94: 400-406.
- (2) Gao M, Li Y, Xue X, et al. Impact of AhR, CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms on TP53 R273G mutations in individuals exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 2699-2705.
- (3) Hanova M, Stetina R, Vodickova L, et al. Modulation of DNA repair capacity and mRNA expression levels of XRCC1, hOGG1 and XPG genes in styrene-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 248: 194-200.
- (4) Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1194-1210.
- (5) Indra R, Moserova M, Kroftova N, et al. Modulation of human cytochrome P450 1A1-mediated oxidation of benzo[a]pyrene by NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase and cytochrome b5. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35 Suppl 2: 105-113.
- (6) Jhun H, Seo HG, Lee DH, et al. Self-reported smoking and urinary cotinine levels among pregnant women in Korea and factors associated with smoking during pregnancy. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 752-757.
- (7) Karttunen V, Myllynen P, Prochazka G, et al. Placental transfer and DNA binding of benzo(a)pyrene in human placental perfusion. *Toxicol Lett.* 2010; 197: 75-81.
- (8) Kisselev P, Schunck WH, Roots I, et al. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17beta-estradiol and estrone. *Cancer Res.* 2005; 65: 2972-2978.
- (9) Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD, et al. Serum cotinine concentration and self-reported smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 259-262.
- (10) Lindqvist R, Lendahls L, Tollbom Ö, et al. Smoking during pregnancy: comparison of self-reports and cotinine levels in 496 women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 240-244.
- (11) Lodovici M, Luceri C, Guglielmi F, et al. Benzo(a)pyrene diolepoxide (BPDE)-DNA adducts levels in leukocytes of smokers in relation to polymorphism of CYP1A1, GSTM1, GSTP1, GSTT1 and mEH. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* 2004; 13: 1342-1348.
- (12) Marloue JL, Puga A. Aryl hydrocarbon receptor, cell cycle regulation, toxicity, and tumorigenesis. *J Cell Biochem.* 2005; 96: 1174-1184.
- (13) Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, et al. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J Biol Chem.* 2004; 279: 23847-23850.
- (14) 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.

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

- (15) Sasaki S, Braimoh TS, Yila TA, et al. Self-reported tobacco smoke exposure and plasma cotinine levels during pregnancy—a validation study in Northern Japan. *Sci Total Environ.* 2011; 412-413: 114-118.
- (16) Shen J, Gammon MD, Terry MB, et al. Polymorphisms in XRCC1 modify the association between polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, cigarette smoking, dietary antioxidants, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 336-342.
- (17) Walsh RA, Redman S, Adamson L. The accuracy of self-report of smoking status in pregnant women. *Addict Behav.* 1996; 21: 675-679.
- (18) Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA.* 2002; 287: 196-202.
- (19) Wang Y, Spitz MR, Zhu Y, et al. From genotype to phenotype: correlating XRCC1 polymorphisms with mutagen sensitivity. *DNA Repair.* 2003; 2: 901-908.
- (20) Wong JM, 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. *Pharmacogenesis.* 2001; 11: 85-94.

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

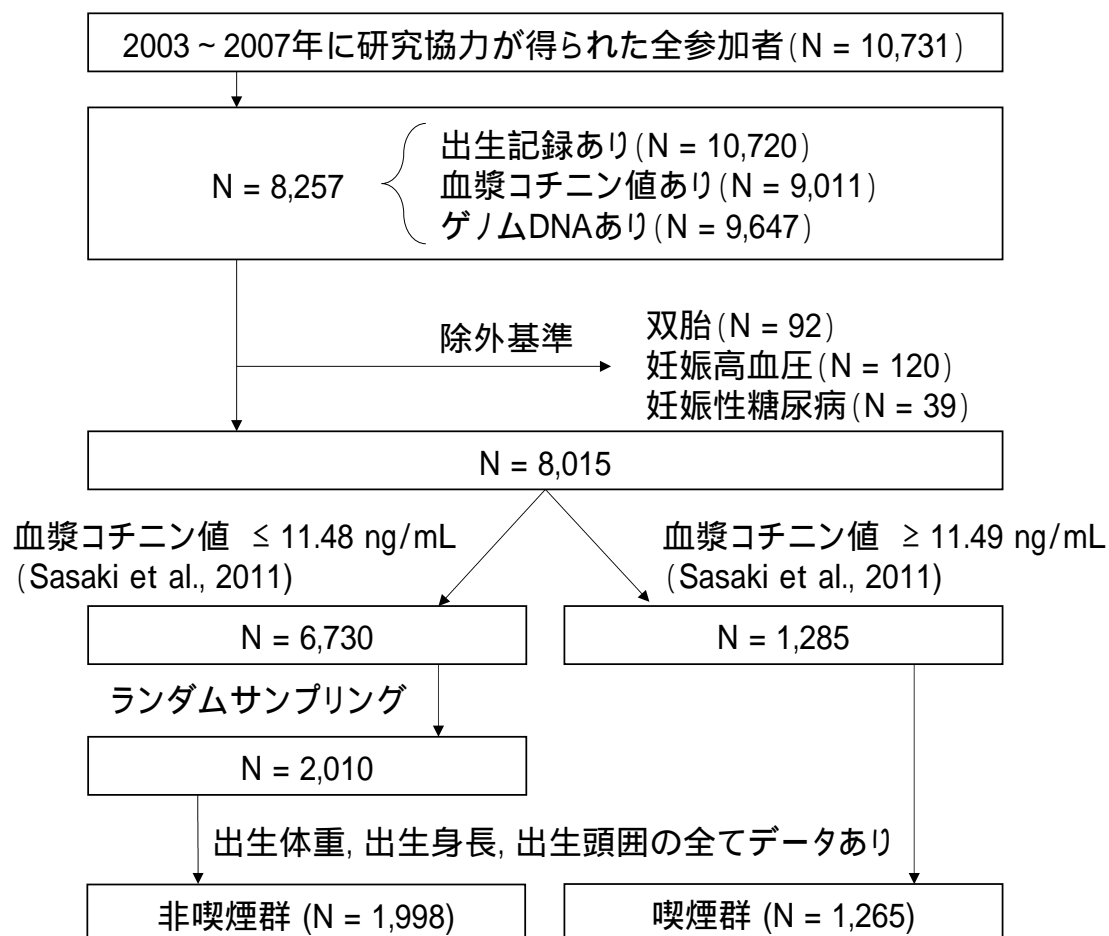


図 1. 対象者の選択フローチャート

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 (N = 3,263)

属性	非喫煙群 (N = 1,998)	喫煙群 (N = 1,265)
	N (%) 平均 ± SD	N (%) 平均 ± SD
児		
性別		
男	959 (48.0)	652 (51.5)
女	1,039 (52.0)	613 (48.5)
不明	0 (0.0)	1 (0.1)
在胎週数 (週)	39.0 ± 1.3	38.9 ± 1.3
出生体重 (kg)	3,081 ± 384	3,002 ± 379
出生身長 (cm)	49.1 ± 2.1	48.8 ± 2.6
出生頭囲 (cm)	33.3 ± 1.5	33.0 ± 1.5
母		
年齢 (歳)	30.3 ± 4.5	29.4 ± 4.7
身長 (cm)	158 ± 5	158 ± 6
妊娠前体重 (kg)	53 ± 8	53 ± 11
出産歴		
初産	895 (44.8)	431 (34.1)
経産	1,103 (59.6)	784 (62.0)
不明	0 (0.0)	50 (4.0)
妊娠初期の飲酒歴		
なし	807 (40.4)	431 (34.1)
あり	1,191 (59.6)	812 (64.2)
不明	0 (0.0)	22 (1.7)
教育歴 (卒業)		
中学	49 (2.5)	176 (13.9)
高校	833 (41.7)	726 (57.4)
短大・専門学校	880 (44.0)	316 (25.0)
大学	235 (11.8)	23 (1.8)
不明	1 (0.1)	24 (1.9)
世帯収入 (万円)		
300 未満	419 (21.0)	310 (24.5)
300-500	900 (45.0)	499 (39.4)
500-800	527 (26.4)	186 (14.7)
800 以上	152 (7.6)	57 (4.5)
不明	0 (0.0)	213 (16.8)
妊娠後期の 1 日当たりの喫煙本数 (本)		
0-4	15 (0.8)	97 (7.7)
5-9	14 (0.7)	196 (15.5)
10-14	5 (0.3)	247 (19.5)
15-19	3 (0.2)	51 (4.0)
20 以上	0 (0.0)	58 (4.6)
不明	—	616 (48.7)

カイ二乗検定, Mann-Whitney の U-検定. 不明は除外した.

SD; 標準偏差.

太字: $P < 0.05$.

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 2. 妊娠後期の自己申告による喫煙習慣と母体血漿コチニン濃度との関連

妊娠後期	自己申告による喫煙習慣 (4か月時調査票の回答)		妊娠後期母体血漿コチニン値 (ng/mL)		
	N (%)	中央値(25%-75%)	N (%)		
			≤0.21	0.22-11.48	≥11.49
非喫煙	1,759 (53.9)	0.34 (0.15-0.91)	607 (34.5)	995 (56.6)	157 (8.9)
喫煙 (本/日)					
1-4	112 (3.4)	55.1 (26.6-95.4)	0 (0.0)	15 (13.4)	97 (86.6)
5-9	210 (6.4)	88.9 (52.4-128.9)	2 (1.0)	12 (5.7)	196 (93.3)
10-14	252 (7.7)	117.3 (79.5-155.9)	0 (0.0)	5 (2.0)	247 (98.0)
15-19	54 (1.7)	140.0 (104.2-190.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	51 (94.4)
20以上	58 (1.8)	128.5 (101.6-175.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (100.0)
不明	6 (1.4)	76.0 (58.0-92.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
4か月時に脱落	812 (24.9)	62.5 (0.41-111.0)	124 (15.3)	235 (28.9)	453 (55.8)
全員	3,263 (100.0)	1.01 (0.25-79.2)	733 (22.5)	1,265 (38.8)	1,265 (38.8)

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. 母児の属性と出生時体格との関連（N = 3,263）

属性	平均 ± SD	出生体重(g)	出生身長 (cm)	出生頭囲 (cm)
	N (%)	平均 ± SD	平均 ± SD	平均 ± SD
児				
性別				
男	1,611 (49.4)	3,111 ± 386	49.3 ± 2.5	33.4 ± 1.7
女	1,651 (50.6)	3,002 ± 376	48.7 ± 2.0	33.0 ± 1.3
不明	1 (0.0)			
在胎週数 (週)	39.0 ± 1.3	$\rho = 0.421^a$	$\rho = 0.421^a$	$\rho = 0.202^a$
出生体重 (kg)	3,055 ± 384		$\rho = 0.759^a$	$\rho = 0.568^a$
出生身長 (cm)	49.0 ± 2.3	$\rho = 0.759^a$		$\rho = 0.384^a$
出生頭囲 (cm)	33.2 ± 1.5	$\rho = 0.568^a$	$\rho = 0.384^a$	
母				
年齢 (歳)	30.0 ± 4.6	$\rho = 0.005^a$	$\rho = -0.035^a$	$\rho = 0.104^a$
身長 (cm)	158.1 ± 5.4	$\rho = 0.186^a$	$\rho = 0.214^a$	$\rho = 0.139^a$
妊娠前体重 (kg)	53.0 ± 9.3	$\rho = 0.249^a$	$\rho = 0.196^a$	$\rho = 0.176^a$
出産歴				
初産	1,341 (4.6)	3,044 ± 365	49.1 ± 2.5	33.0 ± 1.4
経産	1,887 (57.8)	3,064 ± 400	48.9 ± 2.1	33.3 ± 1.5
不明	35 (1.1)			
妊娠初期の飲酒歴				
なし	1,238 (37.9)	3,056 ± 389	49.0 ± 2.1	33.2 ± 1.6
あり	2,003 (61.4)	3,056 ± 382	49.0 ± 2.4	33.2 ± 1.5
不明	22 (0.7)			
教育歴 (卒業)				
中学	225 (6.9)	3,042 ± 381	49.0 ± 2.0	33.1 ± 1.4
高校	1,559 (47.8)	3,036 ± 385	49.0 ± 2.2	33.1 ± 1.4
短大・専門学校	1,196 (36.7)	3,066 ± 388	49.0 ± 2.0	33.3 ± 1.6
大学	258 (7.9)	3,127 ± 361	49.4 ± 1.8	33.5 ± 1.5
不明	25 (0.8)			
世帯収入 (万円)				
300 未満	729 (22.3)	3,050 ± 378	49.1 ± 1.8	33.1 ± 1.4
300-500	1,399 (42.9)	3,050 ± 391	49.0 ± 2.1	33.1 ± 1.5
500-800	713 (21.9)	3,091 ± 388	49.1 ± 2.2	33.4 ± 1.5
800 以上	209 (6.4)	2,999 ± 361	48.6 ± 1.9	33.3 ± 1.3
不明	213 (6.5)			

カイ二乗検定, Spearman の相関係数. 不明は除外した.

SD; 標準偏差. ^a; Spearman の相関係数.

太字; $P < 0.05$.

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, rs2066853), CYP1A1 (A>G, rs1048943), XRCC1 (C>T, rs1799782) 遺伝子多型による児の出生時体格への影響

喫煙 状況	遺伝子多型			N	出生体重 (g)	出生身長 (cm)	出生頭囲 (cm)
	AHR	CYP1A1	XRCC1		β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)
非喫煙	—	—	—	1,998	Reference	Reference	Reference
喫煙	—	—	—	1,265	-71 (-103, -40)	-0.23 (-0.41, -0.06)	-0.28 (-0.41, -0.15)
非喫煙	GA/AA			1,396	Reference	Reference	Reference
非喫煙	GG			602	57 (30, 83)	0.21 (0.07, 0.36)	0.19 (0.07, 0.30)
喫煙	GA/AA			878	-32 (-52, -6)	0.00 (-0.14, 0.15)	-0.17 (-0.29, -0.06)
喫煙	GG			387	-56 (-91, -20)	-0.35 (-0.55, -0.16)	-0.12 (-0.27, 0.03)
					$P_{int} = 0.130$	$P_{int} = 0.016$	$P_{int} = 0.858$
非喫煙		AA		1,255	Reference	Reference	Reference
非喫煙		AG/GG		743	39 (15, 63)	0.09 (-0.04, 0.22)	0.19 (0.08, 0.29)
喫煙		AA		807	-20 (-47, 7)	-0.01 (-0.16, 0.14)	-0.09 (-0.21, 0.03)
喫煙		AG/GG		458	-62 (-95, -30)	-0.27 (-0.45, -0.09)	-0.21 (-0.35, -0.08)
					$P_{int} = 0.206$	$P_{int} = 0.364$	$P_{int} = 0.154$
非喫煙			CC	937	Reference	Reference	Reference
非喫煙			CT/TT	1,061	38 (17, 60)	0.07 (-0.04, 0.20)	0.16 (0.06, 0.25)
喫煙			CC	615	-19 (-48, 10)	-0.09 (-0.25, 0.08)	-0.10 (-0.23, 0.02)
喫煙			CT/TT	650	-59 (-87, -30)	-0.18 (-0.34, -0.02)	-0.18 (-0.30, -0.06)
					$P_{int} = 0.188$	$P_{int} = 0.886$	$P_{int} = 0.384$
非喫煙	GA/AA	AA		858	Reference	Reference	Reference
非喫煙	GA/AA	AG/GG		538	31 (0, 63)	0.08 (-0.10, 0.25)	0.15 (0.02, 0.29)
非喫煙	GG	AA		397	58 (23, 94)	0.24 (0.04, 0.43)	0.17 (0.02, 0.32)
非喫煙	GG	AG/GG		205	68 (21, 115)	0.24 (-0.02, 0.50)	0.24 (0.04, 0.44)
喫煙	GA/AA	AA		540	-16 (-54, 22)	0.15 (-0.06, 0.36)	-0.13 (-0.29, 0.03)
喫煙	GA/AA	AG/GG		338	-43 (-87, 0)	-0.14 (-0.38, 0.10)	-0.21 (-0.40, -0.03)
喫煙	GG	AA		267	-22 (-72, 27)	-0.23 (-0.51, 0.04)	-0.05 (-0.26, 0.17)
喫煙	GG	AG/GG		120	-114 (-185, -43)	-0.54 (-0.93, -0.15)	-0.26 (-0.56, 0.05)
					$P_{int} = 0.970$	$P_{int} = 0.608$	$P_{int} = 0.732$
非喫煙	GA/AA	AA	CC	144	Reference	Reference	Reference
非喫煙	GA/AA	AA	CT/TT	174	34 (-1, 69)	0.13 (-0.07, 0.32)	0.07 (-0.08, 0.22)
非喫煙	GA/AA	AG/GG	CC	96	19 (-24, 63)	0.04 (-0.20, 0.29)	0.10 (-0.08, 0.29)
非喫煙	GA/AA	AG/GG	CT/TT	100	43 (0, 86)	0.10 (-0.14, 0.34)	0.19 (0.00, 0.37)
非喫煙	GG	AA	CC	72	81 (31, 131)	0.44 (0.16, 0.71)	0.18 (-0.03, 0.40)
非喫煙	GG	AA	CT/TT	74	36 (-14, 86)	0.03 (-0.25, 0.31)	0.14 (-0.08, 0.35)
非喫煙	GG	AG/GG	CC	25	28 (-46, 102)	0.08 (-0.34, 0.49)	0.10 (-0.22, 0.42)
非喫煙	GG	AG/GG	CT/TT	48	97 (32, 162)	0.35 (-0.01, 0.71)	0.33 (0.05, 0.60)
喫煙	GA/AA	AA	CC	250	22 (-32, 76)	0.25 (-0.05, 0.55)	-0.10 (-0.34, 0.13)
喫煙	GA/AA	AA	CT/TT	290	-56 (-111, -2)	0.04 (-0.26, 0.34)	-0.18 (-0.41, 0.05)
喫煙	GA/AA	AG/GG	CC	164	-70 (-136, -4)	-0.21 (-0.57, 0.16)	-0.24 (-0.52, 0.04)
喫煙	GA/AA	AG/GG	CT/TT	178	-22 (-83, 39)	-0.09 (-0.43, 0.25)	-0.21 (-0.47, 0.05)
喫煙	GG	AA	CC	122	0 (-72, 72)	-0.29 (-0.69, 0.11)	-0.10 (-0.40, 0.21)
喫煙	GG	AA	CT/TT	129	-47 (-121, 26)	-0.19 (-0.60, 0.22)	-0.01 (-0.33, 0.31)
喫煙	GG	AG/GG	CC	64	-64 (-186, 58)	-0.28 (-0.96, 0.40)	0.19 (-0.34, 0.71)
喫煙	GG	AG/GG	CT/TT	68	-145 (-241, -50)	-0.70 (-1.24, -0.17)	-0.53 (-0.94, -0.13)
					$P_{int} = 0.199$	$P_{int} = 0.346$	$P_{int} = 0.487$

母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 出産歴, 妊娠中アルコール摂取, 教育歴, 世帯収入, 在胎週数, 児の性別で調整した重回帰分析.

β は Reference と比較したときの出生時体格の変化量 (g あるいは cm) を表す.

交互作用の P 値 (P_{int}) は, 遺伝子型と喫煙状況との 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 (例, AHR-GG 型×喫煙; AHR-GG 型×CYP1A1-AG/GG 型×喫煙).

太字; Bonferroni の補正後有意が認められたところ (1 つの遺伝子型の場合, $P < 0.013$ (0.05/4); 2 つの遺伝子型の組合せの場合, $P < 0.006$ (0.05/8); 3 つの遺伝子型の組合せの場合, $P < 0.003$ (0.05/16)).