

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、出生前向きコー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 Kruskal-Wallis 検定で行った。ダイオキシン類の TEQ（Log₁₀ 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（Log₁₀ 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、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

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

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

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

～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 Hardy-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

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

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; 11: 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 di-

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

- oxin-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
児				
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 ^b	r = 0.393 ^b	r = 0.153 ^b
出生時体重 (g)****	3065 ± 382	-	r = 0.701 ^b	r = 0.502 ^b
出生時身長 (cm)****	48.1 ± 2.0	r = 0.701 ^b	-	r = 0.390 ^b
出生時頭囲 (cm)***	33.3 ± 1.3	r = 0.502 ^b	r = 0.390 ^b	-
妊婦				
年齢 (歳)	30.8 ± 4.7	r = -0.037 ^b	r = -0.058 ^b	r = -0.001 ^b
身長 (cm)****	158 ± 5	r = 0.108 ^b	r = 0.118 ^b	r = 0.124 ^b
妊娠前体重 (kg)****	53 ± 9	r = 0.156 ^b	r = 0.140 ^b	r = 0.105 ^b
出産歴				
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
妊娠中喫煙				
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
妊娠中アルコール摂取				
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) ^a	r = -0.003 ^b	r = -0.071 ^b	r = -0.090 ^b
妊娠中カフェイン 摂取量 (mg/日)	117.3 (1.5-646.3) ^a	r = -0.075 ^b	r = -0.053 ^b	r = 0.005 ^b
妊娠中魚摂取				
近海魚				
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
遠洋魚				
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
教育歴				
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
世帯収入				
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
血液採取時期				
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	パーセンタイル				最大値
		最小値	25th	50th	75th	
毒性等価量 TEQ (TEQ pg/g lipid)						
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-ortho PCBs	4.57	0.65	2.64	4.21	5.89	23.17
Mono-ortho 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
濃度 (pg/g lipid)						
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-ortho PCBs	81.00	20.00	52.62	75.40	99.94	553.62
Mono-ortho 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)

	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)
Log₁₀-transformed TEQ (TEQ pg/g lipid)			
PCDDs	-190 (-378, -2)*	-0.02 (-1.03, 0.99)	-0.27 (-0.99, 0.45)
2,3,7,8-TetCDD	-77 (216, 63)	-0.76 (-1.51, -0.02)*	-0.49 (-1.02, 0.04)
1,2,3,7,8-PenCDD	-213 (-374, -51)*	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)
PCDFs	-206 (-400, -12)*	-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)	-0.86 (-1.50, -0.21)*
1,2,3,7,8-PenCDF	—	—	—
2,3,4,7,8-PenCDF	-171 (-330, -11)*	-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	—	—	—
Non-ortho PCBs	-115 (-250, 20)	-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)
Mono-ortho PCBs	-114 (-268, 40)	-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)
Total dioxins	-204 (-390, -17)*	-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 倍増えるこ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>		(95%CI)	(95%CI)	(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)	-0.17 (-0.35, -0.00)*	-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)	-0.29 (-0.57, -0.00)*	-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)

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>	(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)**
			$P_{\text{interaction}} = 0.492$

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)	出生時頭圍 (cm)
<i>AHR</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>GSTM1</i>	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
GG			26 (-216, 268)	0.17 (-1.13, 1.46)	-0.11 (-1.07, 0.86)
GA/AA			-152 (-321, 16)	-1.25 (-2.15, -0.35)**	-0.83 (-1.50, -0.16)*
			$P_{\text{interaction}} = 0.222$	$P_{\text{interaction}} = 0.071$	$P_{\text{interaction}} = 0.211$
	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	-214 (-413, -16)*	-1.74 (-2.80, -0.69)**	-1.06 (-1.83, -0.29)**
			$P_{\text{interaction}} = 0.063$	$P_{\text{interaction}} = 0.014*$	$P_{\text{interaction}} = 0.058$
GG	CC		26 (-1092, 1143)	0.99 (-4.97, 6.96)	-5.64 (-9.93, -1.35)*
	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)	-1.13 (-2.08, -0.17)*	-0.71 (-1.40, -0.03)*
			$P_{\text{interaction}} = 0.992$	$P_{\text{interaction}} = 0.607$	$P_{\text{interaction}} = 0.070$
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	-308 (-553, -64)*	-2.45 (-3.74, -1.16)***	-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)	-3.41 (-5.89, -0.94)**
	TT/TC	Present	38 (-161, 238)	0.01 (-1.05, 1.07)	-0.11 (-0.88, 0.66)
		Absent	-186 (-395, 24)	-1.64 (-2.76, -0.53)**	-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)	-7.52 (-13.4, -1.61)*
		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)	-3.51 (-6.44, -0.58)*
	TT/TC	Present	35 (-203, 274)	-0.15 (-1.42, 1.11)	-0.52 (-1.43, 0.40)
		Absent	-282 (-539, -24)*	-2.31 (-3.67, -0.95)**	-0.95 (-1.94, 0.03)
			$P_{\text{interaction}} = 0.382$	$P_{\text{interaction}} = 0.167$	$P_{\text{interaction}} = 0.099$

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。

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