

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

妊娠中の母体血漿コチニン値が児の出生時体格に及ぼす

用量依存的な影響は母の *AHR* と *XRCC1* 遺伝子多型によって異なる

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 中央大学保健センター市ヶ谷分室 医療管理者

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、妊婦の喫煙のバイオマーカーであるたばこ煙中に含まれるニコチンの代謝物であるコチニンと出生時体格との間に用量反応関係がある。またこれらの関連には多環芳香族炭化水素（PAHs）の代謝に関わる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、DNA 修復に関わる X-ray cross-complementing gene 1（*XRCC1*）が関与することも分かっている。しかし、これらの遺伝子多型の違いによる用量反応関係に線形があるかについて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）、*CYP1A2*（A>C, *CYP1A2*1F*; rs762551）、*CYP1B1*（C>G, Leu432Val; rs1056836）、*GSTM1*（Non-null/null）、*GSTT1*（Non-null/null）、および *XRCC1*（C>T, Arg194Trp, rs1799782; A>G, Arg399Gln, rs25487）遺伝子多型について、これらの遺伝子型の違いによる妊娠中コチニン値と出生時体格との関連について検討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 = 0.21, 0.55, 11.48, 101.66 ng/mL）、低濃度側から Level 1 から Level 5 に分けた。重回帰分析を使って、母の遺伝子型で層別し、胎児期の母体血漿コチニン値と出生時体格との関連を検討した。その結果、出生体重の減少は妊娠中の母体血漿コチニン値と用量反応関係を示した（*P* for trend < 0.001）。遺伝子型を考慮しない場合、Level 1 の母から生まれた児と比較して、Level 5 から生まれた児の出生体重は 171 g（95% 信頼区間（CI）: -226, -117）有意に小さかった。さらに特定の *AHR*（G>A, Arg554Lys, rs2066853）と *XRCC1*（C>T, Arg194Trp, rs1799782; A>G, Arg399Gln, rs25487）遺伝子型を考慮した場合でも、これらの用量反応関係は認められた。

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）

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）

A. 研究目的

近年、欧米だけでなくわが国でも低出生体重児の増加が報告されている。胎児期の母の喫煙は低出生体重児のリスクファクターの一つであり、ライフスタイルを変えると止められる要因であることが

ら、本研究では喫煙に着目した。妊娠中の能動喫煙が出生体重に及ぼす影響はあると見解が一致しているものの、受動喫煙が出生体重に及ぼす影響は一致した見解がまだ得られていない。そして、受動喫煙から能動喫煙までのたばこ煙の曝露量と出生時体格との間に線形の用量反応関係があるかはまだよくわかっていない。

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

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

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, CYP1A2, CYP1B1 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。また代謝中間体はグルタチオン S-転移酵素 (GSTs)によって抱合反応を受けた後、体外に排泄される。すでに、*AHR*, *CYP1A1*, および *XRCC1* 遺伝子型の組合せによって妊婦の喫煙と出生体重との関連に影響を及ぼす報告はあるものの(Kobayashi et al., 2016), それぞれの遺伝子型の違いが、線形の用量反応関係に影響を及ぼすかはまだ検討されていない。

そこで本研究では、はじめに妊娠中の母体血漿コチニン値と出生時体格との用量反応関係があるかを検討した。次に、*AHR* (G>A, Arg554Lys, rs2066853), *CYP1A1* (A>G, Ile462Val, rs1048943), *CYP1A2* (A>C, *CYP1A2*1F*, rs762551), *CYP1B1* (C>G, Leu432Val, rs1056836), *GSTM1* (Non-null/null), *GSTT1* (Non-null/null) および *XRCC1* (C>T, Arg194Trp, rs1799782; G>A, Arg399Gln, rs25487) 遺伝子多型について、これらの遺伝子型の違いによって、妊娠中の母体血漿コチニン値と出生時体格との用量反応関係に影響を及ぼすかを検討することを本研究の目的とした。

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。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、たばこ煙に曝露された非喫煙群、および喫煙群のカットオフ値を算出した（カットオフ値 = 0.21 および 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 修復に関する遺伝子多型として、*AHR* (G>A, rs2066853), *CYP1A1* (A>G, rs1048943), *CYP1A2* (A>C, *CYP1A2*1F*, rs762551), *CYP1B1* (C>G, Leu432Val, rs1056836), 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、*GSTM1* (Non-null/null) および *GSTT1* (Non-null/null) 遺伝子多型はマルチプレックス 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 に示す。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、8,256 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全てあったのは 1,998 名だった。このうち ≤ 0.21 ng/mL は Low cotinine level と定義し 733 名, 0.22-11.48 ng/mL は Moderate cotinine level と定義し 1,265 名だった。このうち Moderate cotinine level については、中央値である 0.55 ng/mL でカットオフし、

2群に分けた。11.49 ng/mL以上は High cotinine level と定義し、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のは、1,265名だった。High cotinine levelは、中央値である101.66 ng/mLでカットオフし、さらに2群に分けた。最終的に、低濃度側から Level 1 (≤ 0.21 ng/mL; $n = 733$), Level 2 (0.22-0.55 ng/mL; $n = 630$), Level 3 (0.56-11.48 ng/mL; $n = 635$), Level 4 (11.49-101.66 ng/mL; $n = 632$), Level 5 (≥ 101.67 ng/mL; $n = 633$)とした。

統計解析では、カテゴリ変数と連続変数間は Kruskal-Wallis 検定、カテゴリ変数間にはカイ二乗検定で行った。妊娠後期の喫煙状況と出生時体格との関連は、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。さらに各遺伝子型で層別し、上記と同じ交絡因子で調整した重回帰分析で検討した。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

母児の属性を表1に示した。Level 1 から Level 5 の群間で有意差が認められたのは、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 $P < 0.05$ ）。

AHR (G>A, Arg554Lys)・*XRCCI* (C>T, Arg194Trp; G>A, Arg399Gln) 遺伝子型による妊娠後期母体血漿コチニン値が出生時体格に及ぼす影響を表2に示す。

遺伝子型を考慮しない場合、Level 1 の妊婦から生まれた児と比較して、Level 5 の妊婦から生まれた児の出生体重は 171 g (95% CI: -226, -117) 有意に小さく、出生身長は 0.63 cm (95% CI: -0.93, -0.03) 有意に小さく、出生頭囲は 0.53 cm (95% CI: -0.77, -0.07) 有意に小さかった（いずれも P for trend < 0.001 ）。

AHR (G>A, Arg554Lys) 遺伝子型を考慮した場合、GG型では、Level 1 の妊婦から生まれた児と比較して、Level 5 の妊婦から生まれた児の出生体重は 217 g (95% CI: -332, -102) 有意に小さく (P for trend < 0.001)、出生身長は 0.97 cm (95% CI: -1.54, -0.40) 有意に小さく (P for trend < 0.01)、出生頭囲は 0.57 cm (95% CI: -1.01, -0.13) 有意に小さかった (P for trend < 0.01)。一方、AA型では、Level 1 の妊婦から生まれた児と比較して、Level 5 の妊婦から生まれた児の出生体重、出生身長、および出生頭囲で有意な減少を示さなかった。

XRCCI (C>T, Arg194Trp) 遺伝子型を考慮した場合、TT型では、Level 1 の妊婦から生まれた児と比較して、Level 5 の妊婦から生まれた児の出生体重は 387 g (95% CI: -558, -217) 有意に小さく (P for trend < 0.01) 出生頭囲は 1.63 cm (95% CI: -2.91, -0.35) 有意に小さかった (P for trend < 0.05)。一方、CC型では、Level 1 の妊婦から生まれた児と比較して、Level 5 から生まれた児の出生体重は 133 g (95% CI: -213, -53) 有意に小さく (P for trend < 0.01)、出生頭囲は 0.38 cm (95% CI: -0.72, -0.04) 有意に小さかった (P for trend < 0.01)。

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

XRCCI (G>A, Arg399Gln) 遺伝子型を考慮した場合、AA 型では、Level 1 から生まれた児と比較して、Level 5 から生まれた児の出生体重は 366 g (95% CI: -554, -177) 有意に小さく (P for trend < 0.001), 出生身長は 2.10 cm (95% CI: -3.18, -1.03) 有意に小さかった (P for trend < 0.001)。一方、GG 型では、Level 1 から生まれた児と比較して、Level 5 から生まれた児の出生体重は 169 g (95% CI: -243, -95) 有意に小さく (P for trend < 0.001), 出生身長は 0.57 cm (95% CI: -1.01, -0.13) 有意に小さかった (P for trend < 0.05)。

CYP1A1 (A>G, Ile462Val), *CYP1A2* (A>C, *CYP1A2*1F*), *CYP1B1* (C>G, Leu432Val), および *GSTM1* (Non-null/null), *GSTT1* (Non-null/null) 遺伝子型を考慮した場合、遺伝子型による妊娠後期母体血漿コチニン値と出生時体格との関連に違いはなかった (表なし)。

D. 考察

本研究と同じ対象者を用いた先行研究で、Level 1 から Level 3 まで (Low cotinine levels と Moderate cotinine levels) の妊婦の 91.1% は自記式調査票で非喫煙と回答していた (Kobayashi et al., 2016)。Low cotinine levels と Moderate cotinine levels を受動喫煙者、High cotinine levels を能動喫煙者とみなした場合、Moderate cotinine levels の妊婦から生まれた児の出生体重の減少量と受動喫煙者から生まれた児の出生体重の減少量は類似していた (30 g から 101 g の減少) (Kharrazi et al., 2004; Salmasi et al., 2010)。一方、High cotinine levels の妊婦から生まれた児の出生体重の減少量と能動喫煙者から生まれた児の出生体重の減少量も類似していた (281 g までの減少) (Sasaki et al., 2006; Salmasi et al., 2010; Suzuki et al., 2016)。それゆえに、受動喫煙者から生まれた児は出生体重を減少させる傾向にあり、能動喫煙者から生まれた児はより大きく出生体重を減少

させる傾向があった。本研究から、主流煙と比較して副流煙によるヒトへの影響は小さいという先行研究と結果は一致していた (Behera et al., 2014)。しかし、児の出生体重の減少を予防するために、できるだけ妊婦は受動喫煙を避けるべきだと考える。

AHR (G>A, Arg554Lys) G アレルでは、A アレルよりも *CYP1A1* の誘導がより大きいことが報告されている (Wong et al., 2001)。G アレルをもつ Moderate cotinine levels や High cotinine level の妊婦は、A アレルよりもより多くの PAH 代謝物 (ベンゾ[a]ピレン ジオールエポキシド; BPDE) や BPDE-DNA 付加体が胎盤内でより多く形成されると予想される (Wong et al., 2001; Hodek et al., 2013; Karttunen et al., 2010)。これらの増加は胎児に影響を与え、出生時体格の減少を引き起こしているかもしれない。

XRCCI (C>T, Arg194Trp) T アレルは、C アレルと比較して、染色分体の交換が多くの頻度で起こっていることが報告されている (Au et al., 2003)。*XRCCI* (G>A, Arg399Gln) A アレルは、G アレルと比較して、非放射線特異的 DNA の修復レベルが低く (Vodicka et al., 2007), DNA 付加体レベルが高いことが報告されている (Matullo et al., 2001)。このために、*XRCCI* (C>T, Arg194Trp) T アレルや *XRCCI* (G>A, Arg399Gln) A アレルの妊婦では、出生時体格の減少が大きくなったと考えられる。

CYP1A1 (A>G, Ile462Val), *CYP1A2* (A>C, *CYP1A2*1F*), *CYP1B1* (C>G, Leu432Val), および *GSTM1* (Non-null/null), *GSTT1* (Non-null/null) 遺伝子多型では、DNA 発現の違い、代謝活性、そして代謝物と DNA との付加体形成量の違いが既に報告されている (Lodovici et al., 2004; Hanaoka et al., 2002; Wang et al., 2013; Daly, 1995)。しかし、コチニン

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

値と出生時体格との間の用量反応関係は、これらの遺伝子型ではほとんど同じだった。それゆえに、これらの代謝に関わる遺伝子型による出生時体格への影響は、コチニン値による出生時体格への影響よりも小さいと考えられる。

本研究の結果から、妊娠中の母体血漿コチニン値と出生時体格との関連は線形の用量反応関係にあることがわかった。そして、*AHR*（G>A, Arg554Lys）GG型、*XRCC1*（C>T, Arg194Trp）TT型、および*XRCC1*（G>A, Arg399Gln）AA型では、これらの関係が、より顕著に示すことを明らかにした。本研究の結果は、化学物質の代謝やDNA修復遺伝子がたばこ煙の化合物との反応で、胎児発育の際に大きな役割を果たすことを示唆するものである。

先行研究では、ニトロソアミン類代謝酵素の遺伝子多型によって、母の喫煙と児の出生時体格との関連に影響を及ぼすことが明らかになっている（Sasaki et al., 2008）。今後は、妊婦の受動喫煙と出生時体格との関係に、ニトロソアミン類代謝酵素の遺伝子多型によって影響が異なるかについてさらに検討していく予定である。

E . 結論

妊娠中の母体血漿コチニン値と出生時体格との関連は線形の用量反応関係にあった。そして、*AHR*（G>A, Arg554Lys）GG型、*XRCC1*（C>T, Arg194Trp）TT型、および*XRCC1*（G>A, Arg399Gln）AA型では、これらの関係が、より顕著に示した。

F . 研究発表

1.論文発表

(1) Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, et al. Combined effects of *AHR*, *CYP1A1*, and *XRCC1* genotypes and prenatal tobacco smoking on infant birth size: Biomarker

assessment in the Hokkaido Study. *Reprod Toxicol.* 2016; 65: 295-306.

(2) Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, et al. Modification of adverse health effects of maternal active and passive smoking by genetic susceptibility: dose-dependent association of plasma cotinine with infant birth size among Japanese women—The Hokkaido Study. *Int J Epidemiol.* (submitted).

2.学会発表

(1) Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, et al. Combined effects of *AHR*, *CYP1A1* and *XRCC1* genetic polymorphisms and prenatal maternal smoking on infant birth size: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science – Asia Chapter 2016 (ISEE-ISES 2016AC). Sapporo, Japan. June 26-29, 2016.

(2) 小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, 他. 妊婦のコチニン値と出生体重との濃度依存的な関係に影響を及ぼす *AHR* と *XRCC1* 遺伝子: 北海道スタディ. 第27回日本疫学会学術総会. 甲府市. 2017.1.25-27.

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) Au WW, Salama SA, Sierra-Torres CH. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1843-1850.

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

- (2) Behera SN, Xian H, Balasubramanian R. Human health risk associated with exposure to toxic elements in mainstream and sidestream cigarette smoke. *Sci Total Environ.* 2014; 472: 947-956.
- (3) Daly AK. Molecular basis of polymorphic drug metabolism. *J Mol Med.* 1995; 73: 539-553.
- (4) 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.
- (5) Hanaoka T, Yamano Y, Pan G, et al. Cytochrome P450 1B1 mRNA levels in perinatal blood cells and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Chinese coke oven workers. *Sci Total Environ.* 2002; 296: 27-33.
- (6) Hodek P, Koblihoová J, Kizek R, et al. The relationship between DNA adduct formation by benzo[a]pyrene and expression of its activation enzyme cytochrome P450 1A1 in rat. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 36: 989-996.
- (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) Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology.* 2004; 15: 660-670.
- (9) 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.
- (10) Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, et al. Combined effects of *AHR*, *CYP1A1*, and *XRCC1* genotypes and prenatal tobacco smoking on infant birth size: Biomarker assessment in the Hokkaido Study. *Reprod Toxicol.* 2016; 65: 295-306.
- (11) Matullo G, Palli D, Peluso M, et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and ³²P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis.* 2001; 22: 1437-1445.
- (12) Salmasi G, Grady R, Jones J, et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol.* 2010; 89: 423-441.
- (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) Sasaki S, Sata F, Katoh S, et al. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the N-nitrosamine-metabolizing enzyme genes NQO1 and CYP2E1. *Am J Epidemiol.* 2008; 167: 719-726.
- (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) Suzuki K, Shinohara R, Sato M, et al. Association between maternal smoking during pregnancy and birth weight: an appropriately adjusted model from the Japan Environment and Children's study. *J Epidemiol.* 2016; 26: 371-377.
- (17) Vodicka P, Stetina R, Polakova V, et al. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects. *Carcinogenesis.* 2007; 28: 657-664.

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

- (18) Wang L, Hu Z, Deng X, et al.
Association between common CYP1A2 polymorphisms and theophylline metabolism in non-smoking healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013; 112: 257-263.
- (19) 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. *Pharmacogenetics*. 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

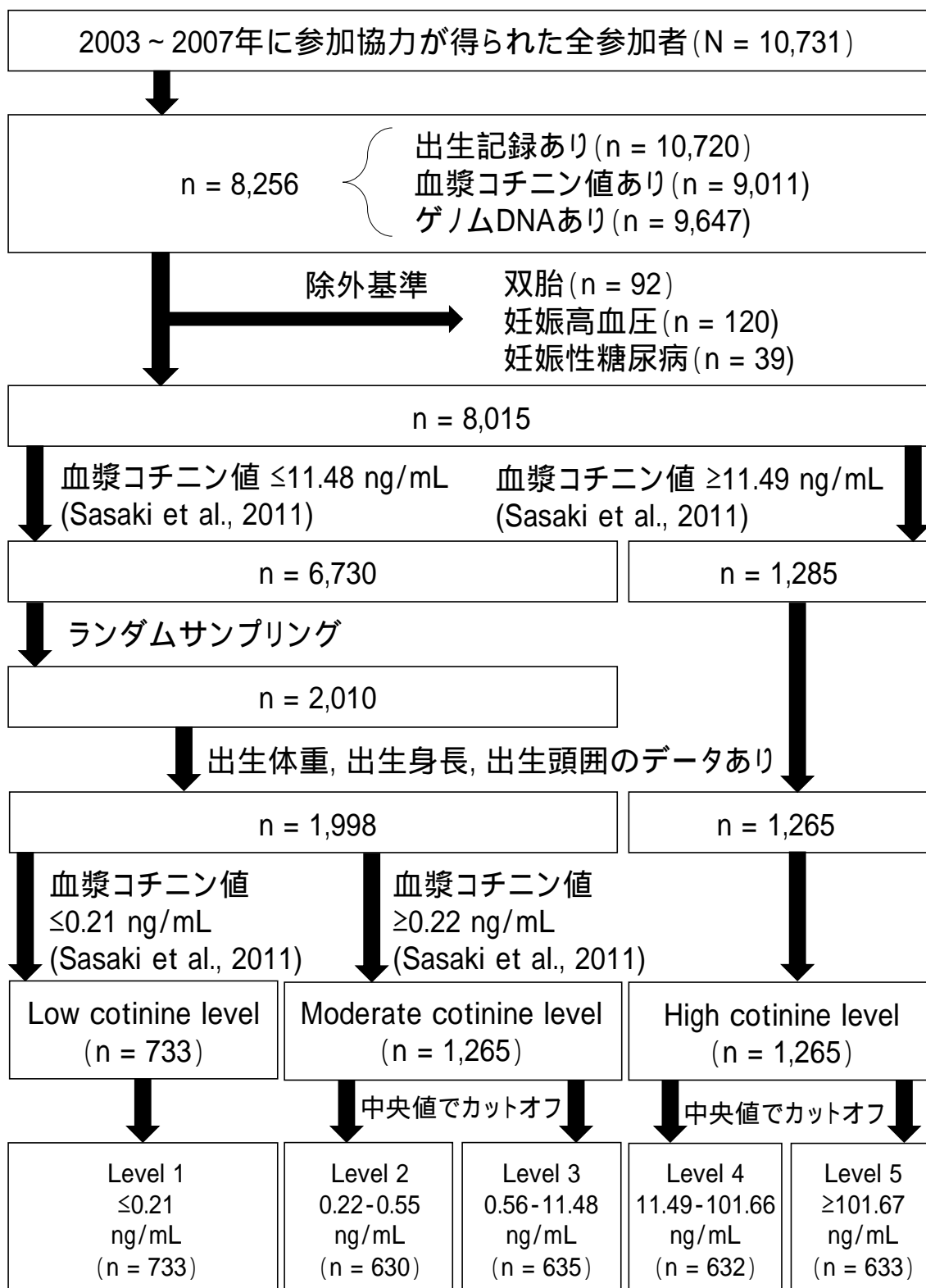


図 1. 対象者の選択フローチャート

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)

	母体血漿コチニン値					P value
	Low	Moderate		High		
	Level 1 (n = 733)	Level 2 (n = 630)	Level 3 (n = 635)	Level 4 (n = 632)	Level 5 (n = 633)	
児						
性別 ^a						
男	358 (48.8)	314 (49.8)	287 (45.2)	317 (50.2)	335 (52.9)	0.089
女	375 (51.2)	316 (50.2)	348 (54.8)	315 (49.8)	297 (46.9)	
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	
出生体重 (g) ^b	3,093 (394)	3,081 (384)	3,065 (373)	3,055 (374)	2,948 (378)	<0.001***
出生身長 (cm) ^b	49.2 (2.1)	49.1 (2.1)	49.0 (2.0)	49.1 (2.0)	48.5 (3.1)	<0.001***
出生頭囲 (cm) ^b	33.4 (1.7)	33.3 (1.4)	33.1 (1.4)	33.1 (1.3)	33.0 (1.7)	<0.001***
在胎週数 (週) ^b	38.8 (1.3)	39.1 (1.3)	39.1 (1.2)	39.0 (1.2)	38.8 (1.3)	<0.001***
妊婦						
年齢 (歳) ^b	31.4 (4.2)	30.2 (4.5)	29.3 (4.5)	29.0 (4.8)	28.9 (4.6)	<0.001***
身長 (cm) ^b	158.0 (5.2)	158.1 (5.2)	158.1 (5.0)	158.6 (5.5)	157.9 (6.0)	0.224
妊娠前体重 (kg) ^b	53.0 (8.5)	52.9 (8.3)	52.5 (8.1)	53.8 (11.3)	53.1 (10.0)	0.179
出産歴 ^a						
初産	296 (40.4)	283 (44.9)	316 (49.8)	259 (41.0)	187 (29.5)	<0.001***
経産	437 (59.6)	347 (55.1)	319 (50.2)	350 (55.4)	434 (68.6)	
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (3.6)	12 (1.9)	
妊娠中飲酒 ^a						
なし	313 (42.7)	245 (38.9)	249 (39.2)	208 (32.9)	223 (35.2)	0.089
あり	420 (57.3)	385 (61.1)	386 (60.8)	413 (65.3)	399 (63.0)	
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.7)	10 (1.6)	
教育歴 ^a						
中学卒業	10 (1.4)	14 (2.2)	25 (3.9)	80 (12.7)	96 (15.2)	<0.001***
高校卒業	280 (38.2)	244 (38.7)	309 (48.7)	357 (56.0)	372 (58.8)	
短大卒業	336 (45.8)	291 (46.2)	253 (39.8)	175 (27.7)	141 (22.3)	
大学卒業	107 (14.6)	80 (12.7)	48 (7.6)	14 (2.2)	9 (1.4)	
不明	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (1.4)	15 (2.4)	
世帯収入 (万円) ^a						
<300	111 (15.1)	119 (18.9)	189 (29.8)	148 (23.4)	162 (25.6)	<0.001***
300-<500	346 (47.2)	291 (46.2)	263 (41.4)	248 (39.2)	251 (39.7)	
500-<800	216 (29.5)	168 (26.7)	143 (22.5)	96 (15.2)	90 (14.2)	
≥800	60 (8.2)	52 (8.3)	40 (6.3)	27 (4.3)	30 (4.7)	
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	113 (17.9)	100 (15.8)	

カイ二乗検定, Kruskal-Wallis 検定. 不明は除外した.

母体血漿コチニン値: Level 1 (0.12-0.21 ng/mL), Level 2 (0.22-0.55 ng/mL), Level 3 (0.56-11.48 ng/mL), Level 4 (11.49-101.66 ng/mL), Level 5 (101.67-635.25 ng/mL).

^a; N (%).

^b; Mean (SD)..

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

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 2.妊娠後期母体血漿コチニン値が出生時体格との関連（*AHR*（G>A, rs2066853）・*XRCC1*（C>T, rs1799782; G>A, rs25487）遺伝子型別）

遺伝子型	コチニン値	n	出生体重 (g)	出生身長 (cm)	出生頭囲 (cm)
			β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
All					
(-)	Level 1	733	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
(-)	Level 2	630	-57 (-104, -10)*	-0.36 (-0.62, -0.09)**	-0.26 (-0.47, -0.05)*
(-)	Level 3	635	-55 (-103, -8)*	-0.31 (-0.58, -0.05)*	-0.27 (-0.49, -0.06)*
(-)	Level 4	632	-93 (-147, -39)**	-0.34 (-0.64, -0.03)*	-0.40 (-0.64, -0.16)**
(-)	Level 5	633	-171 (-226, -117)***	-0.63 (-0.93, -0.03)***	-0.53 (-0.77, -0.07)***
			<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend < 0.001***
<i>AHR</i> (G>A, Arg554Lys; rs2066853)					
GG					
	Level 1	219	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	183	-76 (-175, 23)	-0.35 (-0.84, 0.15)	-0.24 (-0.62, 0.14)
	Level 3	200	-63 (-163, 37)	-0.28 (-0.78, 0.22)	-0.26 (-0.65, 0.13)
	Level 4	193	-182 (-297, -67)**	-0.74 (-1.31, -0.16)*	-0.63 (-1.07, -0.18)**
	Level 5	194	-217 (-332, -102)***	-0.97 (-1.54, -0.40)**	-0.57 (-1.01, -0.13)*
			<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend < 0.01**	<i>P</i> for trend < 0.01**
GA					
	Level 1	364	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	317	-72 (-134, -10)*	-0.37 (-0.71, -0.02)*	-0.42 (-0.71, -0.12)**
	Level 3	290	-82 (-146, -18)*	-0.44 (-0.80, -0.08)*	-0.34 (-0.64, -0.03)*
	Level 4	300	-90 (-164, -16)*	-0.22 (-0.64, 0.19)	-0.42 (-0.77, -0.07)*
	Level 5	315	-177 (-249, -104)***	-0.46 (-0.86, -0.05)*	-0.58 (-0.93, -0.24)**
			<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend > 0.05	<i>P</i> for trend < 0.01**
AA					
	Level 1	150	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	130	8 (-98, 114)	-0.35 (-1.04, 0.33)	0.06 (-0.43, 0.55)
	Level 3	145	-7 (-112, 97)	-0.18 (-0.86, 0.49)	-0.26 (-0.74, 0.22)
	Level 4	139	9 (-103, 122)	-0.09 (-0.82, 0.63)	-0.19 (-0.70, 0.33)
	Level 5	124	-102 (-224, 21)	-0.53 (-1.32, 0.26)	-0.52 (-1.08, 0.05)
			<i>P</i> for trend > 0.05	<i>P</i> for trend > 0.05	<i>P</i> for trend > 0.05
<i>XRCC1</i> (C>T, Arg194Trp; rs1799782)					
CC					
	Level 1	337	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	297	-56 (-125, 13)	-0.38 (-0.76, 0.00)*	-0.35 (-0.65, -0.06)*
	Level 3	303	-65 (-136, 6)	-0.32 (-0.71, 0.07)	-0.40 (-0.70, -0.09)*
	Level 4	298	-96 (-175, -17)*	-0.36 (-0.80, 0.07)	-0.53 (-0.86, -0.19)**
	Level 5	317	-133 (-213, -53)**	-0.57 (-1.01, -0.13)*	-0.38 (-0.72, -0.04)*
			<i>P</i> for trend < 0.01**	<i>P</i> for trend < 0.05*	<i>P</i> for trend < 0.01**
CT					
	Level 1	320	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	273	-52 (-126, 23)	-0.37 (-0.78, 0.05)	-0.10 (-0.39, 0.18)
	Level 3	264	-19 (-95, 57)	-0.23 (-0.65, 0.19)	-0.04 (-0.33, 0.24)
	Level 4	276	-100 (-185, -15)*	-0.29 (-0.77, 0.18)	-0.14 (-0.47, 0.18)
	Level 5	265	-172 (-258, -87)***	-0.59 (-1.07, -0.12)*	-0.45 (-0.77, -0.12)**
			<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend < 0.05*	<i>P</i> for trend < 0.05*
TT					
	Level 1	76	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	60	-61 (-196, 74)	-0.20 (-1.10, 0.69)	-0.48 (-1.49, 0.53)
	Level 3	68	-139 (-264, -14)*	-0.52 (-1.35, 0.31)	-0.49 (-1.43, 0.45)
	Level 4	58	-5 (-167, 157)	-0.31 (-1.39, 0.76)	-0.89 (-2.11, 0.32)
	Level 5	51	-387 (-558, -217)***	-0.88 (-2.02, 0.25)	-1.63 (-2.91, -0.35)*
			<i>P</i> for trend < 0.01**	<i>P</i> for trend > 0.05	<i>P</i> for trend < 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（続き）

遺伝子型	コチニン値	n	出生体重 (g)	出生身長 (cm)	出生頭圍 (cm)
			β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
<i>XRCC1</i> (G>A, Arg399Gln; rs25487)					
GG	Level 1	413	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	346	-60 (-123, 3)	-0.30 (-0.68, 0.07)	-0.31 (-0.61, -0.02)*
	Level 3	363	-50 (-114, 14)	-0.17 (-0.55, 0.21)	-0.41 (-0.71, -0.11)**
	Level 4	348	-55 (-129, 18)	-0.15 (-0.58, 0.29)	-0.48 (-0.83, -0.13)**
	Level 5	348	-169 (-243, -95)***	-0.57 (-1.01, -0.13)*	-0.76 (-1.11, -0.41)***
			<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend > 0.05	<i>P</i> for trend < 0.001***
GA	Level 1	265	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	232	-37 (-117, 44)	-0.41 (-0.81, -0.01)*	-0.17 (-0.48, 0.15)
	Level 3	237	-53 (-133, 28)	-0.51 (-0.91, -0.10)*	-0.11 (-0.42, 0.21)
	Level 4	245	-111 (-200, -21)*	-0.47 (-0.91, -0.02)*	-0.23 (-0.58, 0.12)
	Level 5	237	-126 (-218, -34)**	-0.39 (-0.85, 0.07)	-0.15 (-0.51, 0.21)
			<i>P</i> for trend < 0.01**	<i>P</i> for trend > 0.05	<i>P</i> for trend > 0.05
AA	Level 1	55	0 (Reference)	0.00 (Reference)	0.00 (Reference)
	Level 2	52	-112 (-269, 44)	-0.67 (-1.56, 0.23)	-0.36 (-1.03, 0.31)
	Level 3	35	-31 (-218, 156)	-0.59 (-1.66, 0.48)	0.32 (-0.47, 1.12)
	Level 4	39	-278 (-498, -59)*	-1.18 (-2.43, 0.08)	-0.68 (-1.62, 0.26)
	Level 5	48	-366 (-554, -177)***	-2.10 (-3.18, -1.03)***	-0.85 (-1.62, 0.26)
			<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend < 0.001***	<i>P</i> for trend > 0.05

95% CI, 95% 信頼区間.

母体血漿コチニン値: Level 1 (0.12-0.21 ng/mL), Level 2 (0.22-0.55 ng/mL), Level 3 (0.56-11.48 ng/mL), Level 4 (11.49-101.66 ng/mL), Level 5 (101.67-635.25 ng/mL).

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.

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