

妊婦のカフェイン摂取とCYP1A2遺伝子多型による出生時体格への影響

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

研究要旨

妊婦のカフェイン摂取による流産や出生時体重減少のリスクは結果が一致せず、カフェイン代謝能の個体差が一因として示唆されることから、妊婦のカフェイン摂取とCYP1A2 遺伝子多型が胎児発育に及ぼす影響を検討した。

妊娠中のカフェイン摂取は出生時体格に有意な影響はなかったが、遺伝子多型を考慮すると、CYP1A2 遺伝子多型が CC/CA 型で 100 mg 未満のカフェイン低摂取群と比較して、AA 型で 300 mg 以上のカフェイン高摂取群では、出生時頭囲が有意に減少した。さらに、非喫煙妊婦では出生時体重にも有意な減少があった。日本人妊婦の不育症リスクが高くなった報告では、カフェイン代謝物であるパラキサンチンの関与が示唆されており、母体血や臍帯血中パラキサンチン濃度が増加すると、流産、IUGR、SGA のリスクが上昇することも報告されていることから、胎児に対する影響はカフェインそのものより代謝物であるパラキサンチンの方が大きいことが考えられた。

研究協力者

リンパー マリコ

（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）

小林 澄貴

（北海道大学環境健康科学研究教育センター）

佐田 文宏

（国立保健医療科学院健康危機管理研究部・
東京医科歯科大学難治疾患研究所）

A．研究目的

カフェイン(1,3,7トリメチルキサンチン)は、妊娠可能な女性がコーヒー、紅茶、ソーダなどで広く摂取している物質である。妊婦が摂取したカフェインは胎盤を通過し胎児は直接曝露するが、カフェインの主要な代謝酵素であるCYP1A2は胎盤や胎児には存在しない。カフェイン曝露により、神経伝達物質であるカテコールアミン濃度が増加して胎盤の血管収縮と胎児の低酸素症を引き起こし発育に影響を与えることが示唆されているが、その機序はまだよくわかっていない。

先行研究では妊娠中のカフェイン摂取により、流産リスクの上昇や出生時体重が減少する報告もあるが、結果は一致しておらず、カフェイン代謝能の個体差が一因であると考えられる。CYP1A2 はカフェイン代謝の約 95%を担っていて、CYP1A2 C164A 遺伝子多型が特に関与するとされている。先行研究ではカフェイン摂取については詳細に述べているが、カフェイン代謝の個体差も検討した研究は、CYP1A2 C164A 遺伝子多型では死産や不育症についての報告はあるが胎児発育との関連を検討した報告はまだない。

本研究では、前向きコーホートの妊婦を対象として、妊娠中のカフェイン摂取が胎児発育に及ぼす影響を CYP1A2C164A 遺伝子多型による修飾も考慮して検討する。

B．研究方法

（1）札幌市内一産院コーホートに登録した母児514名について、自記式質問票で母親と配偶者の妊娠中の喫煙・飲酒状況、食生活や教育歴、世帯収入などを調査し、医

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

療診療録から産科既往歴や分娩時所見などに関する情報を入手した。妊婦から母体血を採取して-80C°で保存した。

(2)妊婦の1日当たりのカフェイン摂取量はNagataら(1998)による自己申告質問票を用いて算出した。飲料1杯中のカフェイン含有量は、インスタントコーヒー(60mg)、レギュラーコーヒー(50mg)、ノンカフェインコーヒー(0mg)、缶コーヒー(50mg)、紅茶(60mg)、ウーロン茶(30mg)、抹茶(200mg)、玉露(100mg)、他の茶 [煎茶、番茶、玄米茶、ほうじ茶](30mg)、ココア(5mg)、コーラ(60mg)、ドリンク栄養剤(50mg)である。摂取回数は、全く飲まない(0)、月1-2回(0.05)、週1-2回(0.2)、週3-4回(0.5)、ほとんど毎日(1)の5分類に、また、1回の量は1杯以下(1)、2杯(2)、3杯(3)、4杯以上(4)の4つに分類した。1日当たりのカフェイン摂取量は、各飲料の[カフェイン含有量]×[摂取回数]×[1回の量]の合計で算出し、100mg未満、100-299mg、300mg以上に3分類した。カフェイン摂取が全くない妊婦はいなかったため、100mg未満の群をRef.として解析した。

(3)先行研究で妊娠初期に禁煙すると胎児発育に影響はないことが報告されていることから、妊娠中の喫煙状況は、妊娠中に全く喫煙がないか妊娠初期に禁煙した妊婦を非喫煙、妊娠中に喫煙を継続したか妊娠中期以降の禁煙者を喫煙と分類した。

(4)CYP1A2C164A遺伝子多型[rs762551]はリアルタイムPCR法で解析した。Cアレルは5'-FAM-TCCTGGGCCACAGA-MGB-3'、Aアレルは5'-VIC-CGTCCTGTGCCAC-MGB-3'でCC、CA、AA型に検出できる。CYP1A2C164A遺伝子多型のCC/CA型は代謝が遅く、AA型は代謝が早い表現型である。

(5)対象者514名のうち、10名は死産、

転居等で脱落した。双胎(7名)、妊娠高血圧症候群(11名)、妊娠性糖尿病(1名)、胎児心疾患(1名)と血液検体が採取できなかった8名を解析から除外して、最終解析は476名で行った。まず、母のカフェイン摂取量で分類した母児の属性をカテゴリー変数は χ^2 乗検定で、連続変数はANOVAまたはKruskal-Wallis検定で解析した。次に、母児の属性と出生時体格(体重・身長・頭囲)との関連はカテゴリー変数はt検定またはANOVA、連続変数はPearsonまたはSpearmanの相関係数で解析した。母のカフェイン摂取量およびCYP1A2遺伝子多型(CC/CA, AA)と出生時体格との関連を母の年齢、妊娠前BMI、教育歴、妊娠中の喫煙状況、飲酒量、出産経歴、新生児性別、在胎週数で調整した重回帰分析で検討した。さらに、CYP1A2遺伝子多型の酵素活性を亢進し、出生時体格と有意に関与するとされる母の喫煙状況との関連も検討した。

最後に、カフェイン摂取量とCYP1A2遺伝子多型を組み合わせ交絡要因で調整した重回帰分析を行い、母の喫煙状況で層別した解析も行った。

(倫理面への配慮)

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および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

(1)母親の平均年齢は30.7+4.9歳、55.9%が高卒以上であった。妊娠中の喫煙者は21.4%、飲酒者は31.1%であった。1日当たりのカフェイン摂取量は中央値で124.5mg(1.5-1242.5mg)であった。母児の属性と3分類したカフェイン摂取量との関連をみると、母の年齢、妊娠前BMI、教育歴、世帯収入、出産経歴、CYP1A2遺伝子

多型，新生児性別，在胎週数，出生時体格はカフェイン摂取量と有意な差はなかった。喫煙者は1日当たりのカフェイン摂取量が多い傾向にあり，300 mg以上の高摂取群は非喫煙者の5.3%に対して10.8%であった。妊娠中の飲酒の有無とカフェイン摂取量には差がみられたが，飲酒者の飲酒量では差はなかった(Table 1)。

(2) 母の属性と出生時体格との関連を検討すると，喫煙妊婦は非喫煙妊婦より出生時体重が低く(2996 +346g vs.3086 +380g)，300 mg以上のカフェイン高摂取群の出生時体重に近かった(2962 +473g)。母の妊娠前BMIは出生時体重と正の相関があった。CYP1A2遺伝子多型と出生時体格に関連はなく，母の年齢，教育歴，世帯収入，飲酒量，出産経歴とも関連はなかった(Table 2)。

(3) 母の1日当たりのカフェイン摂取量，喫煙状況とCYP1A2遺伝子多型それぞれが出生時体格に及ぼす影響を検討すると，100mg未満のカフェイン低摂取群と比較すると，300 mg以上のカフェイン高摂取群でも出生時体格に影響はみられなかった。カフェイン摂取量を連続変数で解析しても有意な関連はなかった。CYP1A2遺伝子多型も出生時体格と関連はなかった。喫煙状況では非喫煙妊婦と比較して喫煙妊婦の出生時体重は87g減少したが(p=0.019)，出生時身長，頭囲に影響はみられなかった(Table 3)。

(4) 母のCYP1A2遺伝子多型と1日当たりのカフェイン摂取量を組み合わせて検討すると，CYP1A2遺伝子多型がCC/CA型で100 mg未満のカフェイン低摂取群と比較して，AA型で300 mg以上のカフェイン高摂取群では，出生時体重および出生時身長に関連は認められなかったが，出生時頭囲は有意に減少した(p=0.023)。さらに，母の喫煙状況で層別すると非喫煙妊婦でCYP1A2遺伝子多型がAA型の300 mg以上

のカフェイン高摂取群では，出生時体重が276g(p=0.024)，出生時頭囲は1.0cm減少した(p=0.027)。出生時体重では交互作用も有意であった(p=0.023)。一方，出生時身長への影響は喫煙状況で層別しても認められなかった(Table 4,5,6)。

D．考察

本研究では，妊娠中のカフェイン摂取は出生時体格に有意な影響はなかったが，CYP1A2遺伝子多型を考慮した場合は，カフェイン代謝が速いAA型の妊婦では1日当たりのカフェイン摂取量が300mg以上になると出生時頭囲が交絡要因で調整しても有意に減少した。さらに，非喫煙妊婦では出生時体重と頭囲に有意な減少が認められた。CYP1A2G3858A遺伝子多型とSGAとの関連を検討した研究でも，1日当たりのカフェイン摂取量との関連はなかったが，喫煙状況で層別するとAA型でカフェイン高摂取(300 mg以上)の非喫煙妊婦のリスクが高くなった。

CYP1A2C164A遺伝子多型AA型で1日当たりのカフェイン摂取量が300 mg以上の日本人妊婦では不育症のリスクが高くなり，カフェイン代謝物であるパラキサンチンの関与が示唆されている。また，母体血や臍帯血中パラキサンチン濃度が増加すると，流産，IUGR，SGAのリスクが上昇することも報告されていることから，胎児に対する影響はカフェインそのものより代謝物であるパラキサンチンの方が大きいことが考えられるが，そのメカニズムはまだ明らかではない。

たばこ煙中に含まれる多環芳香族炭化水素もCYP1A2遺伝子多型により活性化されるため，喫煙妊婦では喫煙とカフェインの影響を区別することが難しい。さらに，本研究ではCYP1A2遺伝子多型AA型で妊娠中の1日当たりカフェイン摂取量が300 mg以上の群と喫煙群のサンプル数が少なかつ

たことから，喫煙妊婦で有意な影響が認められなかったことが考えられるため，今後はより大きなサンプルでの検証が必要である。また，カフェイン摂取量を血清や尿などのバイオマーカーでの測定をしていないが，先行研究では自己申告と生体試料のカフェイン摂取の相関は強かったので，自己申告によるカフェイン摂取でも評価できたと考える。

合衆国では，1980年代に妊娠中のカフェイン摂取に警告を出しており，近年，1日当たりのカフェイン摂取量を300mg以下か200mgにするように推奨している。これらのガイドラインは先行研究のカフェイン摂取により妊娠出産へのリスクは増加しない，出生時体重が減少した，IUGRリスクが増加したという結果に基づいている。一方，わが国では妊婦のカフェイン摂取についてのガイドラインはない。日本人女性の1日当たりのカフェイン摂取量は256.2mgと報告されている(欧米の成人は173.9-490.0mg)。しかし，1日当たりのカフェイン摂取量400mg以上が11%，31-49歳の56%が200mg以上摂取している。本研究の妊婦は，1日当たりのカフェイン摂取量は22.7%が200mg以上，6.5%は300mg以上であった。また，日本人は約39%がCYP1A2遺伝子多型AA型であることから，今後はより大きな集団で検討してガイドライン策定に繋げることは意義があると考えられる。

E．結論

妊婦のカフェイン摂取と CYP1A2 遺伝子多型が胎児発育に及ぼす影響を検討したところ，妊娠中のカフェイン摂取は出生時体格に有意な影響はなかったが，遺伝子多型を考慮すると出生時頭囲に有意に減少が認められた。さらに，非喫煙妊婦では出生時体重にも有意な減少があった。

今後は生後の発育への影響についても

検討する。

F．研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

佐々木成子, リンパーマリコ, 佐田文宏, 小林澄貴, 岸玲子. 妊婦のカフェイン摂取とCYP1A2遺伝子多型による出生時体格への影響. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山市. Mar. 26-28, 2015.

G．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- Bakker R, Steegers EAP, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VWV. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1691-1698.
- Bech B, Autrup H, Nohr E, Henriksen T, Olsen J. Stillbirth and slow metabolizers of caffeine: comparison by genotypes. *Int J Epidemiol*. 2006;4: 948-953.
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Leaderer B. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol*. 2003;157:456-466.
- Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92:152-187.
- CARE Study Group. Maternal caffeine

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

- intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* . 2008;337:a2332.
- Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res*. 1999;9:899-902.
- Clausson B, Granath F, Ekblom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello L, Cnattingius S. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol*. 2002;5:429-436.
- David R. Plowchalk & Karen Rowland Yeo. Prediction of drug clearance in a smoking population: modeling the impact of variable cigarette consumption on the induction of CYP1A2. *Eur J Clin Pharmacol* . 2012;68:951-960.
- Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade J E, Charvill J, Chipps K C, Cooke M S, Dolby VA, Hay A WM, Kassam S, Kirk S F L, Konje JC, Potdar N, Shires S , Simpson N, Taub N, Thomas J D, Walker J, White KLM, Wild CP. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* . 2010;25:275-280.
- Grosso LM, Rosenberg KD, Belanger K, Saftlas AF, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine intake and intrauterine growth retardation. *Epidemiology*. 2001;12:447-455.
- Grosso L, Triche E, Benowitz N, Bracken M. Prenatal caffeine assessment: fetal and maternal biomarkers or self-reported intake? *Ann Epidemiol*. 2008;3:172-178.
- Hoyt AT , Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C; The National Birth Defects Prevention Study. Maternal Caffeine Consumption and Small for Gestational Age Births: Results from a Population- Based Case-Control Study. *Matern Child Health J*. In press.
- Infante-Rivard C. Caffeine intake and small-for-gestational-age birth: modifying effects of xenobiotic-metabolising genes and smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:300-309.
- Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biolo* 2012;160 :156-160.
- Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):611-618.
- Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Sasaki S, Okada E, Kobayashi S, Kashino I, Itoh K, Nakajima S; Members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile--updated 2013. *Environ Health Prev Med*. 2013;18(6):429-450.
- Maslova E, Bhattacharya S, Lin, SW,

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

- Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1120-1132.
- Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer.* 1998;1:21-24.
- Ohmi H, Hirooka K, Mochizuki Y. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. *Pediatr Int.* 2002;1:55-59.
- Parazzini F, Chiaffarino F, Chatenoud L, Tozzi L, Cipriani S, Chiantera V, Fedele L. Maternal coffee drinking in pregnancy and risk of small for gestational age birth. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:299-330.
- Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: A 2000–2009 update. *Food and Chemical Toxicology.* 2010; 48:2549-2576.
- Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato E, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2005; 5: 357-360.
- Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, Jacobsson B, Brantsæter AL. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med.* 2013;11:42.
- Signorello LB, McLaughlin J. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion. A review of epidemiologic evidence. *Epidemiology.* 2004;15:229-239.
- Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009;4: 660-667.
- Xue F, Willett WC, Rosner BA, Forman MR, Michels KB. Parental characteristics as predictors of birthweight. *Hum Reprod.* 2008;23:168-177.
- Yamada M, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui A, Date C. Estimation of caffeine intake in Japanese adults using 16 d weighed diet records based on a food composition database newly developed for Japanese populations. *Public Health Nutr.* 2010;13:663-672.

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

Table1 Characteristics of mother -infant pairs in relation to maternal caffeine intake levels during pregnancy, Sapporo, Japan, 2002-2005 (n=476)

Characteristics		Maternal caffeine intake during pregnancy			p-value
		<100mg/day n=180	100-299mg/day n=265	≥300mg/day n=31	
Maternal characteristics					
Maternal age (years)	30.7 (4.9)	30.1 (4.9)	31.2 (4.9)	30.7 (4.9)	0.063
Pre pregnancy BMI (kg/m ²)	21.1 (3.0)	21.3 (3.2)	21.0 (2.8)	21.0 (3.3)	0.692
Education level (years)					
≤12	210	73 (34.8)	122 (58.1)	15 (7.1)	
≥13	266	107 (40.2)	143 (53.8)	16 (6.0)	0.460
Annual household income (million yen)					
<5	324	124 (38.3)	179 (55.2)	21 (6.5)	
≥5	149	55 (36.9)	84 (56.4)	10 (6.7)	0.960
Maternal smoking status during pregnancy					
Nonsmoker	374	160 (42.8)	194 (51.9)	20 (5.3)	
Smoker	102	20 (19.6)	71 (69.6)	11 (10.8)	<0.001
Alcohol intake during pregnancy					
No	328	136 (41.5)	169 (51.5)	23 (7.0)	
Yes	148	44 (29.7)	96 (64.9)	8 (5.4)	0.025
Alcohol intake among drinkers during pregnancy (g/day)	1.4 (0.3-152.0) ^a	1.2 (0.3-14.0) ^a	1.9 (0.4-98.2) ^a	1.6 (0.4-152.0) ^a	0.094
Parity					
0	226	93 (41.2)	120 (53.1)	13 (5.8)	
≥1	250	87 (34.8)	145 (58.0)	18 (7.2)	0.340
CYP1A2 genotype					
CC	64	26 (40.6)	33 (51.6)	5 (7.8)	
CA	225	85 (37.8)	127 (56.4)	13 (5.8)	
AA	187	69 (36.9)	105 (56.1)	13 (7.0)	0.937
CC/CA	289	111 (38.4)	160 (55.4)	18 (6.2)	0.917
Infant characteristics					
Gender					
Male	226	81 (35.8)	129 (57.1)	16 (7.1)	
Female	250	99 (39.6)	136 (54.4)	15 (6.0)	0.667
Gestational age (wks)	39.0 (1.4)	39.1 (1.4)	39.0 (1.4)	38.4 (1.8)	0.080
Birth weight (g)	3067 (374)	3087 (363)	3066 (368)	2962 (473)	0.228
Birth length (cm)	48.1 (1.9)	48.1 (2.1)	48.1 (1.8)	47.5 (1.9)	0.198
Birth head circumference (cm)	33.3 (1.3)	33.3 (1.3)	33.3 (1.3)	33.0 (1.5)	0.383

Mean (SD) / n (%)

^aMedian (minimum-maximum)

the chi-squared test, ANOVA, Kruskal-Wallis test

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

Table2 Characteristics of mother-infant pairs in relation to mean infant birth size, Sapporo, Japan, 2002-2005 (n=476)

Characteristics	Infant birth weight (g)		Infant birth length (cm)		Infant birth head circumference (cm)	
	Mean (SD)	p-value	Mean (SD)	p-value	Mean (SD)	p-value
Maternal characteristics						
Maternal age (years)	r=-0.026 ^a	0.573	r=-0.029 ^a	0.534	r=0.029 ^a	0.528
Pre pregnancy BMI (kg/m ²)	r=0.100 ^a	0.030	r=0.050 ^a	0.272	r=0.061 ^a	0.182
Education level (years)						
≤12	3049 (377)		48.0 (1.9)		33.2 (1.3)	
≥13	3081 (372)	0.349	48.2 (2.0)	0.258	33.3 (1.3)	0.400
Annual household income (million yen)						
<5	3076 (370)		48.1 (2.0)		33.3 (1.3)	
≥5	3053 (384)	0.526	48.1 (1.8)	0.755	33.3 (1.3)	0.891
Maternal smoking status during pregnancy						
Nonsmoker	3086 (380)		48.1 (2.0)		33.3 (1.3)	
Smoker	2996 (346)	0.032	47.8 (1.6)	0.142	33.1 (1.2)	0.078
Alcohol intake during pregnancy						
No	3056 (389)		48.0 (2.0)		33.3 (1.3)	
Yes	3091 (338)	0.340	48.2 (1.7)	0.242	33.3 (1.3)	0.695
Alcohol intake among drinkers during pregnancy (g)	ρ=0.002 ^b	0.983	ρ=-0.030 ^b	0.719	ρ=-0.114 ^b	0.167
Parity						
0	3048 (376)		48.1 (2.0)		33.2 (1.3)	
≥1	3084 (372)	0.282	48.1 (1.8)	0.930	33.4 (1.3)	0.072
CYP1A2 genotype						
CC	3058 (398)		48.0 (2.0)		33.3 (1.5)	
CA	3062 (359)		48.0 (2.0)		33.3 (1.2)	
AA	3076 (385)	0.911	48.1 (1.8)	0.909	33.2 (1.4)	0.642
CC/CA	3061 (367)	0.671	48.0 (2.0)	0.663	33.3 (1.3)	0.384
Infant characteristics						
Gender						
Male	3110 (381)		48.4 (2.1)		33.6 (1.3)	
Female	3028 (364)	0.017	47.8 (1.7)	0.002	33.0 (1.2)	<0.001
Gestational age (wks)	r=0.472 ^a	<0.001	r=0.406 ^a	<0.001	r=0.208 ^a	<0.001

^aPearson correlation coefficient. ^bSpearman correlation coefficient
the t-test, ANOVA, Pearson, Spearman correlation test

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

Table3 Individual associations of maternal caffeine intake during pregnancy, maternal smoking status, and maternal CYP1A2 genotype with infant birth size, Sapporo, Japan, 2002-2005 (n=476)

	n	Infant birth weight						Infant birth length						Infant birth head circumference					
		Crude			Adjusted ^{a,β}			Crude			Adjusted ^{a,β}			Crude			Adjusted ^{a,β}		
		Δbw (g)	95% CI	p-value	Δbw (g)	95% CI	p-value	Δbl (cm)	95% CI	p-value	Δbl (cm)	95% CI	p-value	Δbl (cm)	95% CI	p-value	Δbl (cm)	95% CI	p-value
Caffeine Intake																			
<100mg/day	180	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
100-299mg/day	265	-21	-92, 50	0.558	-3	-63, 62	0.993	0.1	-0.3, 0.5	0.609	0.2	-0.2, 0.5	0.296	-0.002	-0.3, 0.3	0.987	0.02	-0.2, 0.3	0.900
≥300mg/day	31	-125	-268, 18	0.086	-33	-158, 92	0.607	-0.6	-1.3, 0.2	0.134	-0.2	-0.8, 0.5	0.609	-0.3	-0.8, 0.2	0.184	-0.2	-0.7, 0.3	0.379
Smoking Status																			
Non-smoker	374	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
Smoker	102	-90	-172, -8	0.032	-87	-160, -15	0.019	-0.3	-0.7, 0.1	0.142	-0.3	-0.7, 0.1	0.173	-0.3	-0.6, 0.03	0.078	-0.2	-0.5, 0.1	0.173
CYP1A2 Genotype																			
CC/CA	289	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
AA	187	15	-54, 84	0.671	24	-35, 84	0.422	0.1	-0.3, 0.4	0.663	0.1	-0.2, 0.4	0.489	-0.1	-0.3, 0.1	0.384	-0.04	-0.3, 0.2	0.714

Δbw (g): mean difference in birth weight (grams) in multiple linear regression model

Δbl (cm): mean difference in birth length or birth head circumference (centimeter) in multiple linear regression model

^aCaffeine intake and CYP1A2 genotype was adjusted for: maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), maternal smoking status, alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^βSmoking status was adjusted for: maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

Table4 Combined association of maternal caffeine intake during pregnancy and maternal CYP1A2 genotype with infant birth weight by maternal smoking status, Sapporo, Japan, 2002-2005

CYP1A2 Genotype	Caffeine Intake	All (n=476)												Non-smokers (n=374)				Smokers (n=102)																			
		Crude				Adjusted ^a				Adjusted ^β				Adjusted ^β																							
		n	Δbw (g)	95% CI	p-value	Δbw (g)	95% CI	p-value	n	Δbw (g)	95% CI	p-value	n	Δbw (g)	95% CI	p-value																					
	<100mg/day	111			Ref.			Ref.				100			Ref.			Ref.																			
CC/CA	100-299mg/day	160	-37	-128, 53	0.416	-23	-102, 56	0.569	115	-24	-113, 65	0.594	45	-15	-214, 185	0.883																					
	≥300mg/day	18	25	-161, 210	0.795	54	-108, 217	0.510	12	95	-103, 292	0.346	6	-49	-362, 265	0.759																					
	<100mg/day	69	17	-95, 129	0.762	8	-89, 105	0.870	60	-3	-109, 103	0.955	9	113	-166, 392	0.423																					
AA	100-299mg/day	105	20	-79, 120	0.689	40	-47, 127	0.363	79	52	-47, 151	0.305	26	10	-205, 225	0.928																					
	≥300mg/day	13	-316	-531, -102	0.004	-146	-333, 40	0.124	8	-276	-516, -36	0.024	5	70	-249, 389	0.664																					
	Interaction ^γ		-358	-647, -70	0.015	-209	-460, 42	0.103		-367	-684, -51	0.023		6	-454, 465	0.981																					

Δbw (g): mean difference in birth weight (grams) in multiple linear regression model

^aAdjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), maternal smoking status, alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^βAdjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^γTest of interaction: tests the null hypothesis that Δbw (g)=0 in the multiple linear regression model for the product term, maternal caffeine intake ≥300mg/day x CYP1A2 AA genotype

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

Table5 Combined association of maternal caffeine intake during pregnancy and maternal CYP1A2 genotype with infant birth length by maternal smoking status, Sapporo, Japan, 2002-2005

		All (n=476)						Non-smokers (n=374)				Smokers (n=102)				
		Crude			Adjusted ^a			Adjusted ^b				Adjusted ^b				
		n	Δbl (cm)	95% CI	p-value	Δbl (cm)	95% CI	p-value	n	Δbl (cm)	95% CI	p-value	n	Δbl (cm)	95% CI	p-value
CYP1A2 Genotype	Caffeine Intake															
	<100mg/day	111		Ref.			Ref.		100		Ref.		11		Ref.	
CC/CA	100-299mg/day	160	0.1	-0.4, 0.5	0.716	0.2	-0.3, 0.6	0.460	115	0.2	-0.3, 0.7	0.410	45	0.1	-0.9, 1.1	0.790
	≥300mg/day	18	0.1	-0.9, 1.0	0.883	0.1	-0.7, 1.0	0.752	12	0.4	-0.7, 1.5	0.456	6	-0.5	-2.1, 1.0	0.507
	<100mg/day	69	0.2	-0.4, 0.7	0.554	0.1	-0.4, 0.7	0.584	60	0.1	-0.5, 0.6	0.821	9	0.8	-0.6, 2.2	0.238
AA	100-299mg/day	105	0.3	-0.2, 0.8	0.290	0.3	-0.1, 0.8	0.153	79	0.3	-0.2, 0.9	0.212	26	0.5	-0.6, 1.6	0.363
	≥300mg/day	13	-1.3	-2.4, -0.2	0.024	-0.5	-1.5, 0.5	0.348	8	-0.7	-2.0, 0.6	0.296	5	-0.1	-1.7, 1.5	0.881
	Interaction ^γ		-1.5	-3.0, -0.03	0.045	-0.8	-2.1, 0.6	0.266		-1.2	-2.9, 0.6	0.184		-0.4	-2.7, 1.9	0.713

Δbl (cm): mean difference in birth length (centimeter) in multiple linear regression model

^aAdjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), maternal smoking status, alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^bAdjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^γTest of interaction: tests the null hypothesis that Δbl (cm)=0 in the multiple linear regression model for the product term, maternal caffeine intake ≥300mg/day x CYP1A2 AA genotype

Table6 Combined association of maternal caffeine intake during pregnancy and maternal CYP1A2 genotype with infant birth head circumference by maternal smoking status, Sapporo, Japan, 2002-2005

		All (n=476)						Non-smokers (n=374)				Smokers (n=102)				
		Crude			Adjusted ^a			Adjusted ^b				Adjusted ^b				
		n	Δbl (cm)	95% CI	p-value	Δbl (cm)	95% CI	p-value	n	Δbl (cm)	95% CI	p-value	n	Δbl (cm)	95% CI	p-value
CYP1A2 Genotype	Caffeine Intake															
	<100mg/day	111		Ref.			Ref.		100		Ref.		11		Ref.	
CC/CA	100-299mg/day	160	-0.1	-0.4, 0.2	0.489	-0.1	-0.4, 0.2	0.654	115	-0.1	-0.4, 0.3	0.615	45	0.02	-0.8, 0.8	0.952
	≥300mg/day	18	0.1	-0.5, 0.8	0.671	0.2	-0.5, 0.8	0.590	12	0.1	-0.7, 0.8	0.862	6	0.5	-0.7, 1.7	0.413
	<100mg/day	69	-0.2	-0.6, 0.2	0.348	-0.1	-0.5, 0.3	0.611	60	-0.1	-0.5, 0.3	0.624	9	0.2	-0.9, 1.3	0.758
AA	100-299mg/day	105	-0.02	-0.4, 0.3	0.925	0.1	-0.3, 0.4	0.792	79	0.02	-0.4, 0.4	0.936	26	0.1	-0.7, 1.0	0.776
	≥300mg/day	13	-1.2	-2.0, -0.4	0.002	-0.8	-1.5, -0.1	0.023	8	-1.0	-1.9, -0.1	0.027	5	-0.4	-1.6, 0.9	0.563
	Interaction ^γ		-1.1	-2.0, -0.1	0.029	-0.9	-1.9, 0.06	0.065		-1.0	-2.2, 0.2	0.105		-1.1	-2.9, 0.8	0.253

Δbl (cm): mean difference in birth head circumference (centimeter) in multiple linear regression model

^aAdjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), maternal smoking status, alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^bAdjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, education (≤12, ≥13), alcohol intake during pregnancy, parity (0, ≥1), infant gender, gestational age

^γTest of interaction: tests the null hypothesis that Δbl (cm)=0 in the multiple linear regression model for the product term, maternal caffeine intake ≥300mg/day x CYP1A2 AA genotype