

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

胎児期 PCB 類濃度と臍帯血中 IGF-2・H19・LINE-1 メチル化との関連

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	宮下 ちひろ	北海道大学環境健康科学研究教育センター	特任准教授
研究分担者	佐田 文宏	中央大学保健センター	医療管理者
研究分担者	石塚 真由美	北海道大学大学院獣医学研究院	教授
研究分担者	堀 就英	福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学課	課長
研究分担者	松村 徹	いであ株式会社環境創造研究所	取締役

研究要旨

胎児期ポリ塩化ビフェニル類(PCBs)濃度と出生体重の減少との関連、およびインスリン様成長因子である(IGF-2/H19)と *Long interspersed nuclear element-1(LINE-1)* の DNA メチル化と出生体重の減少との関連は既に報告されている。しかし、胎児期 PCB 類濃度と IGF-2/H19 および LINE-1 の DNA メチル化との関連はまだ報告されていない。そこで、これらの関連を児の性差を含めて検討することを本研究の目的とした。2002-2005 年に札幌市内 1 参加病院外来を受診し同意を得た妊娠後期の妊婦 169 名を対象に高分解能ガススペクトロメトリー・高分解能マススペクトロメーターを使って母体血中の PCB 類を分析し、出生時の臍帯血 DNA を使って IGF-2/H19 および LINE-1 の DNA メチル化 3 領域をバイサルファイトシークエンス法で解析した。母体血中 PCB 類濃度と IGF-2/H19 および LINE-1 メチル化との関連は交絡因子で調整した重回帰分析で検討した。その結果、母体血中 DecaCB 異性体濃度が 10 倍増えると、H19 メチル化率の Log_{10} 変換値が 0.017 増加(95%信頼区間[CI]: 0.003-0.031)した。また HeptaCB 異性体濃度が 10 倍増えると LINE-1 メチル化率の Log_{10} 変換値が 0.005 増加(95% CI:0.000-0.010)した。男女別では、女兒で DecaCB 異性体濃度と H19 メチル化との関連、および HeptaCB 異性体濃度と LINE-1 メチル化との関連が認められた。本研究の結果から胎児期 PCB 類濃度と H19 および LINE-1 メチル化との関連があり、これらの関連は特に女兒で認められることが示唆された。

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)

A . 研究目的

ポリ塩化ビフェニル(PCBs)類はわが国で 1970 年代に使用禁止になっているものの、現在もまだ残存している。わが国の PCB 類摂取では魚介類からの摂取が最も多く、現在でも一日当たり体重 1kg あたり 0.059 μg 摂取している(厚生労働省, 2014; 東京都, 2014)。先行研究では胎児期の PCB 類曝露によって出生体重に及ぼす報告がある(Casas et al., 2015; Konishi et al., 2009)。そして、児の成長促

進に関わるインスリン様成長因子(IGF)-2/H19, および転移因子の一つである *Long interspersed nuclear element-1(LINE-1)* の DNA メチル化による出生体重に及ぼす影響もまた報告されている(Kappil et al., 2015; Michels et al., 2011; Xiao et al., 2016)。しかし、PCB 類曝露によるこれらの領域の DNA メチル化への影響の報告はほとんどない。そこで本研究では、PCB 類濃度によるこれらの領域の DNA メチル化への影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

B . 研究方法

分担研究報告書

札幌市内 1 産科病院外来を受診し同意を得た妊娠後期の妊婦 169 名を対象に、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。妊娠後期に母体血を採取し、高分解能ガススペクトロメトリー・高分解能マススペクトロメーターを使って PCB 類を分析した。出生時に臍帯血を採取し、DNA を抽出した。バイサルファイト処理した上で、*IGF-2* DMR0 (chr11p15.5, site 1: 2109519; site 2: 2109516), *H19* DMR (chr11p15.5, site 1: 1964257; site 2: 1964259; site 3: 1964257; site 4: 1964254), *LINE-1* の 3 領域を Pyromark Q24 system (Qiagen) を使って、DNA メチル化率を定量した。

統計解析では、男児と女児との属性の違いは *t*-検定、カイ二乗検定、Mann-Whitney の *U*-検定を使った。母体血中 Total PCBs 濃度、臍帯血中 *IGF-2*, *H19*, および *LINE-1* メチル化率は Kolmogorov-Smirnov 検定で検討したところ、全て $p < 0.05$ であり、非正規分布を示した(図 1)。このため、母体血中 PCBs 濃度と *IGF-2*, *H19*, および *LINE-1* メチル化率との関連を検討する際、 Log_{10} 変換することとした。*IGF-2*, *H19*, および *LINE-1* メチル化率と属性との関連は交絡因子を考慮しない重回帰分析で検討した。そして、母体血中 PCB 類濃度と *IGF-2*, *H19*, および *LINE-1* メチル化率との関連は交絡因子で調整した重回帰分析で検討した。交絡因子は、血中 PCBs 濃度あるいは臍帯血中 DNA メチル化率との関連が既に報告されている母の年齢、母の身長、妊娠前体重、妊娠後期喫煙状況、出産歴、教育歴、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、妊娠中アルコール摂取とした(Eguchi et al., 2017; Lee et al., 2014; Miyashita et al., 2015; Todaka et al., 2008)。さらに、*IGF-2* メチル化率と、過去の流産歴および DNA メチ

ル化率分析のバッチ差との関連が認められたので *IGF-2* メチル化率をアウトカムとする時にこれらを交絡因子として追加した。*H19* メチル化率と、妊娠中の練り物摂取、*IGF-2* メチル化率、および DNA メチル化率分析のバッチ差との関連が認められたので、*H19* メチル化率をアウトカムとする時にこれらを交絡因子として追加した。*LINE-1* メチル化率と、*IGF-2* メチル化率と DNA メチル化率分析のバッチ差との関連が認められたので、*LINE-1* メチル化率をアウトカムとする時にこれらを交絡因子として追加した。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

169 名の属性を表 1 で示す。男児の母と女児の母との間に有意な違いはなかった。男児と比較して、女児の出生頭囲は有意に小さかった(33.7 ± 1.1 cm versus 32.9 ± 1.2 cm; $p < 0.001$)。

Non-dioxin-like PCBs 類異性体の濃度分布を表 2 で示す。Non-dioxin-like PCBs 類の全体を 100%とした場合、HeptaCB 異性体は全体の 30.743%、DecaCB 異性体は全体の 0.477%を占めた。HeptaCB 異性体の中央値は 29,622.5 pg/g lipid、DecaCB 異性体の中央値は 454.7 pg/g lipid だった。

PCBs 類と *IGF-2*, *H19*, *LINE-1* メチル化

分担研究報告書

率との関連を表 3 で示す。PCBs 類と *IGF-2* メチル化率との関連はなかった。DecaCB 異性体濃度が 10 倍増えると、*H19* メチル化率の Log_{10} 変換値が全児で 0.017 増加(95% CI: 0.003, 0.031), 女児で 0.029 増加した(95% CI: 0.010, 0.051)。これらの関連は量反応関係性も認められた(表 4)。HeptaCB 異性体濃度が 10 倍増えると、*LINE-1* メチル化率の Log_{10} 変換値が全児で 0.005 増加(95% CI: 0.000, 0.010), 女児で 0.008 増加した (95% CI: 0.002, 0.015)。

HeptaCB 異性体 10 種類と *LINE-1* メチル化率との関連を表 5 で示す。10 種類のうち、2,2',3,3',5,5',6-HeptaCB (#178), 2,2',3,4,4',5,6-HeptaCB (#182), 2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (#180), および 2,2',3,3',4,4',5-HeptaCB (#170)の 4 種類が女児において関連が認められ、量反応関係性も認められた(表 6)。

D. 考察

胎児期 PCB 類濃度と *H19* および *LINE-1* メチル化との関連が認められ、男女別では女児で有意な違いがあった。しかし、胎児期ダイオキシン類濃度と *IGF-2*, *H19*, および *LINE-1* メチル化との関連はみられなかった(表なし)。女児では、DecaCB 異性体 (2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-DecaCB [#209]) が 10 倍増えると *H19* メチル化率の Log_{10} 変換値が 0.029 増加し(≈1.07%増加に相当), HeptaCBs 異性体が 10 倍増えると *LINE-1* メチル化率の Log_{10} 変換値が 0.008 増加した(≈1.02%増加に相当)。先行研究では、PCB 類濃度と *H19* 遺伝子発現との関連(Kappil et al., 2016)および *IGF-2/H19* メチル化と胎児発育との関連(Koukoura et al., 2011; 2012)が報告されている。PCB 異性体別で *H19* および *LINE-1* メチル化率との関連で認められた PCB#170 と PCB#180 の生体内における作用の一部は既に報告されているものの (Shin et al.,

2010; Uslu et al., 2013; Wolff et al., 1997), PCB#178, PCB#182, および PCB#209 は疫学研究、動物実験および細胞実験での報告がまだない。

LINE-1 メチル化率が 7-9%増加することにより在胎週数が 3.3 日短くなった報告 (Burris et al., 2014), *H19* メチル化率が約 1.4 倍増えることに妊娠中期から出産までの胎児の体重増加が 0.51g 減少した報告(Bouwland-Both et al., 2013), 臍帯血中 PCB#153 が 100pg/mL 増えることに出生体重が 118g 減少した報告が既にある (Verner et al., 2013)。これらの先行研究と本研究の結果から、胎児期 PCB 類濃度が *H19* および *LINE-1* メチル化を介して、出生体重の減少に及ぼす影響は比較的小さいと予想された。

強い健康影響を示すダイオキシン類では関連が見られず、メチル化変化を介さない健康影響への生物学的機序、あるいは、*IGF2/H19*, および *LINE1* 以外の DNA メチル化変化の関与が示唆されるため、今後、網羅的 DNA メチル化解析により検討する。

本研究の強みは、母体血中に含まれる PCB 類 56 種の異性体を高分解能ガススペクトロメトリー・高分解能マススペクトロメーターを使って測定したことである。さらに、前向きコホートの研究デザインなので、胎児期 PCB 類濃度と臍帯血中 *H19* および *LINE-1* メチル化率との因果関係は強い。しかし、本研究の限界点もまたある。最終的な解析対象者が 169 名とサンプルサイズが限られているものの、コホート全体の妊婦 514 名と属性に大きな違いはなかった。対象者の偏りはなかったと考えられる。

E. 結論

胎児期 PCB 類濃度と *H19* および *LINE-1* メチル化との関連があり、これらの関連は特に女児で認められた。

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

F . 研究発表

1.論文発表

1. Kobayashi S, Sata F, et al. Gender-specific association of exposure to non-dioxin-like polychlorinated biphenyls during pregnancy with methylation levels of H19 and *long interspersed nuclear element-1* in cord blood in the Hokkaido Study. *Toxicology*. 2017; 390: 135-145.

2.学会発表

1. 小林澄貴, 佐田文宏ほか. 胎児期の PCB 類曝露による児の H19・LINE-1 の DNA メチル化への影響:北海道スタディ. 第 88 回日本衛生学会学術総会. 東京都大田区. 2018.03.22.-24.

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. Bouwland-Both MJ, van Mil NH, et al. DNA methylation of IGF2DMR and H19 is associated with fetal and infant growth: the Generation R study. *PLoS One* 2013; 8: e81731.

2. Burris HH, Baccarelli AA, et al. Association between length of gestation and cervical DNA methylation of PTGER2 and LINE-1. *Epigenetics*. 2014; 9: 1083-1091.

3. Casas M, Nieuwenhuijsen M, et al. Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcomes in 9000 mother-child pairs: exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ Int*. 2015; 74: 23-31.

4. Eguchi A, Otake M, et al. Assessment of questionnaire-based PCB exposure

focused on food frequency in birth cohorts in Japan. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017; 24: 3531-3538.

5. Kappil MA, Green BB, et al. Placental expression profile of imprinted genes impacts birth weight. *Epigenetics*. 2015; 10: 842-849.

6. Kappil MA, Li Q, et al. In utero exposures to environmental organic pollutants disrupt epigenetic marks linked to fetoplacental development. *Environ Epigenet*. 2016; 2: dvv013.

7. Konishi K, Sasaki S, et al. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res*. 2009; 117: 660-667.

8. Koukoura O, Sifakis S, et al. Loss of imprinting and aberrant methylation of IGF2 in placentas from pregnancies complicated with fetal growth restriction. *Int J Mol Med*. 2011; 28: 481-487.

9. Koukoura O, Sifakis S et al. DNA methylation in the human placenta and fetal growth (review). *Mol Med Rep*. 2012; 5: 883-889.

10. Lee HS, Barraza-Villarreal A, et al. Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acid during pregnancy modulates DNA methylation at IGF2/H19 imprinted genes and growth of infants. *Physiol Genomics*. 2014; 46: 851-857.

11. Michels KB, Harris HR, et al. Birthweight, maternal weight trajectories and global DNA methylation of LINE-1 repetitive elements. *PLoS One*. 2011; 6: e25254.

12. Miyashita C, Sasaki S, et al. Demographic, behavioral, dietary, and socioeconomic characteristics related to

分担研究報告書

- persistent organic pollutants and mercury levels in pregnant women in Japan. *Chemosphere*. 2015; 133: 13-21.
13. Shin JY, Choi YY, et al. Low-dose persistent organic pollutants increased telomere length in peripheral leukocytes of healthy Korean. *Mutagenesis*. 2010; 25: 511-516.
 14. Todaka T, Hori T, et al. Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. 2008; 73: 923-931.
 15. Uslu U, Sandal S, et al. Evaluation of estrogenic effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides using immature rat uterotrophic assay. *Hum Exp Toxicol*. 2013; 32: 476-482.
 16. Verner MA, McDougall R, et al., Is the relationship between prenatal exposure to PCB-153 and decreased birth weight attributable to pharmacokinetics? *Environ Health Perspect*. 2013; 121: 1219-1224.
 17. Wolff MS, Camann D, et al. Proposed PCb congener groupings for epidemiological studies. *Environ Health Perspect*. 1997; 105: 13-14.
 18. Xiao X, Zhao Y, et al. Fetal growth restriction and methylation of growth-related genes in the placenta. *Epigenomics*. 2016; 8: 33-42.

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

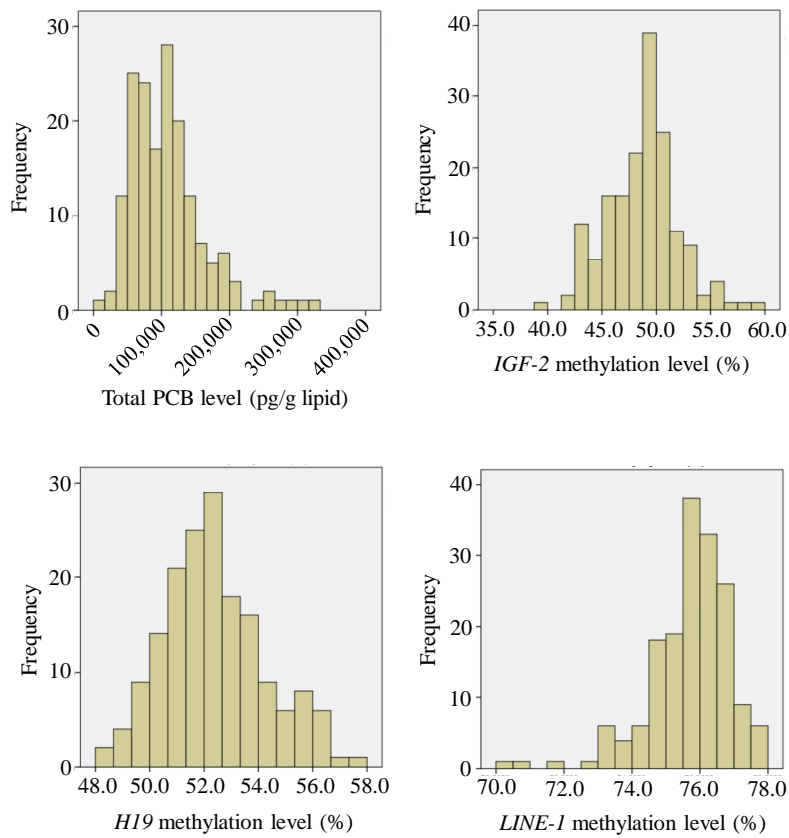


図 1. 母体血中 Total PCB 類濃度と臍帯血中 IGF-2, H19, LINE-1 メチル化率の分布

表 1. 対象者（母児）の属性

	全児 (n = 169) n (%)	男児 (n = 77) n (%)	女児 (n = 92) n (%)	<i>p</i> ^f
母				
年齢(歳) ^{a,d}	30.3 ± 4.8	30.5 ± 5.0	30.1 ± 4.6	0.626
身長(cm) ^{a,d}	158.7 ± 5.1	158.2 ± 5.1	158.9 ± 4.9	0.349
妊娠前体重(kg) ^{a,d}	53.6 ± 8.3	52.6 ± 8.0	54.3 ± 8.3	0.163
教育歴(≤12 年) ^b	72 (42.6)	29 (37.7)	43 (46.7)	0.235
妊娠中労働者 ^b	14 (8.3)	6 (7.8)	8 (8.7)	0.832
世帯収入(<500 万円) ^b	118 (69.8)	53 (68.8)	65 (70.7)	0.797
妊娠中食品摂取(≥1 回/週)				
近海魚摂取 ^b	84 (49.7)	38 (49.4)	46 (50.0)	0.933
遠洋魚摂取 ^b	94 (55.6)	42 (54.5)	52 (56.5)	0.797
妊娠後期喫煙者				
母 ^b	31 (18.3)	10 (13.0)	21 (22.8)	0.988
同居者 ^b	31 (18.3)	11 (14.3)	20 (21.7)	0.259
職場での受動喫煙者(母) ^b	(n = 14) 6 (42.9)	(n = 6) 3 (50.0)	(n = 8) 3 (37.5)	0.640
妊娠中アルコール摂取(g/day) ^{c,e}	0.0 (0.0-51.8)	0.0 (0.0-51.8)	0.0 (0.0-14.8)	
妊娠中カフェイン摂取(mg/day) ^{c,e}	117.1 (3.0-425.5)	114.0 (10.5-356.5)	108.3 (3.0-425.5)	0.856
出産歴(経産婦) ^b	73 (43.2)	31 (40.3)	42 (45.7)	0.481
過去の流産歴あり ^b	31 (18.3)	61 (16.9)	18 (19.6)	0.642
児				
出生体重(g) ^{a,d}	3,141.6 ± 322.7	3,167.8 ± 280.3	3,119.6 ± 354.6	0.335
出生身長(cm) ^{a,d}	48.4 ± 1.9	48.7 ± 2.3	48.2 ± 1.5	0.106
出生頭囲(cm) ^{a,d}	33.3 ± 1.2	33.7 ± 1.1	32.9 ± 1.2	<0.001
出生胸囲(cm) ^{a,d}	31.8 ± 1.3	31.9 ± 1.1	31.7 ± 1.5	0.254
在胎週数(週) ^{a,d}	39.5 ± 1.0	39.3 ± 0.9	39.6 ± 1.1	0.072

^a *t*-検定; ^b カイ二乗検定; ^c Mann-Whitney の *U*-検定; ^d 平均 ± 標準偏差; ^e 中央値(最小値-最大値); ^f 男児 versus 女児.

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. PCBs 類異性体の濃度分布

	寄与率 (%)	異性体濃度(pg/g lipid)					
		平均	最小値	25 パーセンタイル	中央値	75 パーセンタイル	最大値
Total PCBs	100.000	107,773.8	16,016.9	67,666.1	101,278.2	132,403.8	326,821.0
TriCBs	1.144	1,540.1	238.9	893.7	1,189.8	1,662.7	17,655.2
TetraCBs	6.134	6,796.8	1,692.9	4,610.2	6,278.5	8,130.6	24,037.5
PentaCBs	6.134	6,796.8	1,692.9	4,610.2	6,278.5	8,130.6	24,037.5
HexaCBs	47.262	49,210.1	6,120.2	30,847.8	45,523.0	60,376.2	159,214.1
HeptaCBs	30.743	34,316.8	3,658.7	19,423.4	29,622.5	43,184.4	167,252.1
OctaCBs	6.454	6,976.2	1,108.1	4,268.3	6,224.6	8,891.0	22,737.6
NonaCBs	0.876	968.5	203.6	608.9	881.3	1,206.1	3,463.2
DecaCBs	0.477	507.0	93.5	333.2	454.7	565.6	3,300.5

表 3. PCBs 類異性体と IGF-2, H19, および LINE-1 メチル化率との関連

PCBs 類異性体	IGF-2 ^a	H19 ^b	LINE-1 ^c
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
全児 (n = 169)			
HeptaCBs	0.003 (-0.018, 0.023)	0.009 (-0.002, 0.021)	0.005 (0.000, 0.010)*
DecaCBs	-0.007 (-0.032, 0.018)	0.017 (0.003, 0.031)*	0.003 (-0.003, 0.009)
Total PCBs	-0.002 (-0.025, 0.020)	0.010 (-0.003, 0.023)	0.004 (-0.002, 0.009)
男児 (n = 77)			
HeptaCBs	-0.001 (-0.035, 0.034)	0.007 (-0.013, 0.026)	0.001 (-0.007, 0.009)
DecaCBs	-0.004 (-0.038, 0.030)	0.005 (-0.014, 0.024)	0.002 (-0.006, 0.010)
Total PCBs	0.002 (-0.033, 0.038)	0.004 (-0.016, 0.024)	0.000 (-0.008, 0.009)
女児 (n = 92)			
HeptaCBs	-0.003 (-0.030, 0.024)	0.010 (-0.006, 0.025)	0.008 (0.002, 0.015)*
DecaCBs	-0.009 (-0.046, 0.028)	0.029 (0.010, 0.051)*	0.005 (-0.005, 0.014)
Total PCBs	-0.011 (-0.041, 0.020)	0.013 (-0.005, 0.031)	0.007 (0.000, 0.014)

^a 母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 妊娠後期喫煙状況, 出産歴, 教育歴, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取状況, 妊娠中遠洋魚摂取状況, 過去の流産歴, 妊娠中アルコール摂取状況, 児の性別, DNA メチル化解析のバッチ差で調整した重回帰分析.

^b 母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 妊娠後期喫煙状況, 出産歴, 教育歴, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取状況, 妊娠中遠洋魚摂取状況, 妊娠中練り物摂取状況, 妊娠中アルコール摂取状況, IGF-2 メチル化率, DNA メチル化解析のバッチ差で調整した重回帰分析.

^c 母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 妊娠後期喫煙状況, 出産歴, 教育歴, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取状況, 妊娠中遠洋魚摂取状況, 妊娠中アルコール摂取状況, IGF-2 メチル化率, 児の性別, DNA メチル化解析のバッチ差で調整した重回帰分析.

β は PCB 類濃度が 10 倍増加するごとの IGF-2, H19, および LINE-1 メチル化率の Log₁₀ 変換値の変化量を表す.

* p < 0.05.

表 4. DecaCB 異性体 (2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-DecaCB [#209]) と H19 メチル化との量反応関係

	n	全児 (n = 169)	男児 (n = 77)	女児 (n = 92)
		β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
第一四分位(93.5-<333.2 pg/g lipid)	42	Reference	Reference	Reference
第二四分位(333.2-<454.7 pg/g lipid)	43	0.005 (-0.002, 0.012)	0.006 (-0.005, 0.016)	0.008 (-0.003, 0.018)
第三四分位(454.7-<565.6 pg/g lipid)	42	0.006 (-0.002, 0.013)	0.012 (0.000, 0.022)	0.001 (-0.009, 0.011)
第四四分位(565.6-<3,305.5 pg/g lipid)	42	0.012 (0.004, 0.020)**	0.006 (-0.006, 0.019)	0.017 (0.005, 0.028)**
		p for trend = 0.007	p for trend = 0.253	p for trend = 0.040

母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 妊娠後期喫煙状況, 出産歴, 教育歴, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取状況, 妊娠中遠洋魚摂取状況, 妊娠中練り物摂取状況, 妊娠中アルコール摂取状況, IGF-2 メチル化率, DNA メチル化解析のバッチ差で調整した重回帰分析.

β は PCB 類濃度が第一四分位と比較した H19 メチル化率の Log₁₀ 変換値の変化量を表す.

* 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. HeptaCBs 異性体と *LINE-1* メチル化との関連

HeptaCBs 異性体	全児 (n = 169) β (95% CI)	男児 (n = 77) β (95% CI)	女児 (n = 92) β (95% CI)
2,2',3,3',5,6,6'-HeptaCB (#179)	0.002 (0.000, 0.004)	0.002 (-0.001, 0.005)	0.002 (-0.001, 0.005)
2,2',3,3',5,5',6-HeptaCB (#178)	0.004 (-0.001, 0.008)	0.001 (-0.007, 0.008)	0.007 (0.001, 0.013)*
2,2',3,4,4',5,6-HeptaCB (#182)	0.005 (0.000, 0.009)*	0.002 (-0.005, 0.009)	0.007 (0.001, 0.013)*
2,2',3,4,4',5',6-HeptaCB (#183)	0.004 (-0.001, 0.008)	0.002 (-0.005, 0.009)	0.006 (0.000, 0.012)
2,2',3,4,4',5,6-HeptaCB (#181)	0.001 (-0.002, 0.003)	0.000 (-0.004, 0.003)	0.002 (-0.001, 0.005)
2,2',3,3',4',5,6-HeptaCB (#177)	0.003 (-0.001, 0.007)	0.001 (-0.005, 0.008)	0.006 (0.000, 0.012)
2,2',3,3',4,5,5'-HeptaCB (#172)	0.001 (-0.002, 0.005)	0.002 (-0.005, 0.010)	0.001 (-0.002, 0.005)
2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (#180)	0.005 (0.000, 0.010)*	0.000 (-0.008, 0.009)	0.009 (0.002, 0.015)**
2,3,3',4,4',5',6-HeptaCB (#191)	0.001 (-0.002, 0.003)	-0.001 (-0.006, 0.004)	0.002 (-0.002, 0.005)
2,2',3,3',4,4',5-HeptaCB (#170)	0.005 (0.000, 0.010)	0.000 (-0.008, 0.008)	0.008 (0.002, 0.015)*

母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 妊娠後期喫煙状況, 出産歴, 教育歴, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取状況, 妊娠中遠洋魚摂取状況, 妊娠中アルコール摂取状況, *IGF-2* メチル化率, 児の性別, DNA メチル化解析のバッチ差で調整した重回帰分析.

β は PCB 類濃度が 10 倍増加することの *LINE-1* メチル化率の Log_{10} 変換値の変化量を表す.

* $p < 0.05$.

表 6 . HeptaCBs 異性体と *LINE-1* メチル化との量反応関係

	n	全児 (n = 169) β (95% CI)	男児 (n = 77) β (95% CI)	女児 (n = 92) β (95% CI)
Total heptaCBs				
第一四分位(3,658.7-<19,423.4 pg/g lipid)	42	Reference	Reference	Reference
第二四分位(19,423.4-<29,622.5 pg/g lipid)	42	-0.001 (-0.004, 0.002)	-0.004 (-0.007, 0.000)	0.001 (-0.004, 0.004)
第三四分位(29,622.5-<43,184.4 pg/g lipid)	43	0.002 (-0.001, 0.005)	0.001 (-0.007, 0.006)	0.003 (-0.001, 0.006)
第四四分位(43,184.4-167,252.1 pg/g lipid)	42	0.003 (0.000, 0.016)	-0.001 (-0.006, 0.004)	0.005 (0.001, 0.010)*
		p for trend = 0.019	p for trend = 0.705	p for trend = 0.015
2,2',3,3',5,5',6-HeptaCB (#178)				
第一四分位(111.1-<907.8 pg/g lipid)	42	Reference	Reference	Reference
第二四分位(907.8-<1,334.7 pg/g lipid)	43	0.000 (-0.003, 0.002)	-0.002 (-0.006, 0.002)	0.001 (-0.003, 0.005)
第三四分位(1,334.7-<1,968.3 pg/g lipid)	42	0.002 (-0.001, 0.005)	0.002 (-0.003, 0.006)	0.003 (-0.001, 0.006)
第四四分位(1,968.3-7,130.4 pg/g lipid)	42	0.002 (-0.001, 0.005)	-0.001 (-0.006, 0.004)	0.005 (0.000, 0.009)*
		p for trend = 0.065	p for trend = 0.853	p for trend = 0.031
2,2',3,4,4',5,6-HeptaCB (#182)				
第一四分位(741.3-<4,082.7 pg/g lipid)	42	Reference	Reference	Reference
第二四分位(4,082.7-<6,321.4 pg/g lipid)	43	0.000 (-0.003, 0.002)	-0.002 (-0.006, 0.002)	0.002 (-0.003, 0.006)
第三四分位(6,321.4-<8,726.6 pg/g lipid)	42	0.002 (-0.001, 0.005)	0.000 (-0.004, 0.005)	0.003 (-0.001, 0.007)
第四四分位(8,727.6-36,847.7 pg/g lipid)	42	0.003 (0.000, 0.006)	0.000 (-0.004, 0.005)	0.005 (0.001, 0.010)*
		p for trend = 0.028	p for trend = 0.624	p for trend = 0.022
2,2',3,4,4',5,5'-HeptaCB (#180)				
第一四分位(1,475.7-<8,652.3 pg/g lipid)	42	Reference	Reference	Reference
第二四分位(8,652.3-<12,976.4 pg/g lipid)	43	-0.001 (-0.003, 0.002)	-0.002 (-0.006, 0.002)	0.001 (-0.003, 0.004)
第三四分位(12,976.4-<19,913.8 pg/g lipid)	42	0.002 (-0.001, 0.005)	0.002 (-0.003, 0.006)	0.003 (-0.001, 0.007)
第四四分位(19,913.8-75,056.0 pg/g lipid)	42	0.003 (0.000, 0.007)*	0.000 (-0.006, 0.005)	0.006 (0.001, 0.011)*
		p for trend = 0.015	p for trend = 0.689	p for trend = 0.005
2,2',3,3',4,4',5-HeptaCB (#170)				
第一四分位(615.2-<2,999.1 pg/g lipid)	42	Reference	Reference	Reference
第二四分位(2,999.1-<4,491.8 pg/g lipid)	42	-0.002 (-0.004, 0.001)	-0.002 (-0.007, 0.002)	-0.001 (-0.005, 0.002)
第三四分位(4,491.8-<6,462.8 pg/g lipid)	43	0.002 (-0.001, 0.005)	0.001 (-0.003, 0.006)	0.003 (-0.002, 0.007)
第四四分位(6,462.8-24,488.3 pg/g lipid)	42	0.003 (-0.001, 0.006)	-0.001 (-0.006, 0.005)	0.004 (0.000, 0.009)
		p for trend = 0.031	p for trend = 0.837	p for trend = 0.018

母の年齢, 身長, 妊娠前体重, 妊娠後期喫煙状況, 出産歴, 教育歴, 世帯収入, 妊娠中近海魚摂取状況, 妊娠中遠洋魚摂取状況, 妊娠中アルコール摂取状況, *IGF-2* メチル化率, 児の性別, DNA メチル化解析のバッチ差で調整した重回帰分析.

β は PCB 類濃度が第一四分位と比較した *LINE-1* メチル化率の Log_{10} 変換値の変化量を表す.

* $p < 0.05$.