



|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | 妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連   |
| Author(s)        | 小林, 澄貴; 佐田, 文宏; 佐々木, 成子; 坂, 晋; 宮下, ちひろ; 岡田, 恵美子; Limpar, Mariko; 吉岡, 英治; 梶原, 淳睦; 戸高, 尊; 西條, 泰明; 岸, 玲子 |
| Citation         | 北海道医学雑誌, 88(4-5), 145   |
| Issue Date       | 2013-09   |
| Doc URL          | <a href="http://hdl.handle.net/2115/53160">http://hdl.handle.net/2115/53160</a>                       |
| Type             | article (author version)  |
| File Information | h88(4-5)_145(2013).pdf  |



[Instructions for use](#)

1 論著の種類  
2 Best articles of the year  
3  
4 和文題名  
5 妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度  
6 との関連  
7  
8 和文著者名  
9 小林澄貴<sup>1</sup>、佐田文宏<sup>2</sup>、佐々木成子<sup>1</sup>、坂晋<sup>3</sup>、宮下ちひろ<sup>4</sup>、岡田恵美子<sup>1</sup>、  
10 Mariko Limpar<sup>1</sup>、吉岡英治<sup>5</sup>、梶原淳睦<sup>6</sup>、戸高尊<sup>7</sup>、西條泰明<sup>5</sup>、岸玲子<sup>4</sup>  
11  
12 和文所属  
13 1. 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野  
14 2. 国立保健医療科学院生活環境研究部  
15 3. 鈴鹿医療科学大学薬学部  
16 4. 北海道大学環境健康科学研究教育センター  
17 5. 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野  
18 6. 福岡県保健環境研究所  
19 7. 九州大学大学院医学研究院外科学講座皮膚科学分野  
20  
21 雑誌名  
22 Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, Ban S, Miyashita C, Okada E, Limpar M,  
23 Yoshioka E, Kajiwara J, Todaka T, Saijo Y, Kishi R. Genetic association  
24 of aromatic hydrocarbon receptor (*AHR*) and cytochrome P450, family 1,  
25 subfamily A, polypeptide 1 (*CYP1A1*) polymorphisms with dioxin blood  
26 concentrations among pregnant Japanese women. *Toxicol Lett* 2013; 219:  
27 269-278.

1 本文

2 **【背景と目的】**ダイオキシン類は難分解性の物質で 1970 年代以降排出規制  
3 が行われている。しかし、これらは未だに一般生活環境中に残存しヒトの体  
4 内から広く検出される。ダイオキシン類は血液胎盤関門を通過し胎児へ移行  
5 する。妊娠期における曝露は出生体格に影響を及ぼす報告がある一方  
6 (Konishi 2009)、及ぼさない報告もあり(Nishijo 2008)、ヒトの妊娠期以降  
7 の児の発育遅延に対して結果が一致していない。結果が異なる理由の一つと  
8 して、ダイオキシン類の代謝に関与する遺伝的感受性の影響が考えられた。  
9 ダイオキシン類は多環芳香族炭化水素受容体(AHR)を介しシトクロム P450  
10 (CYP) 1 系代謝酵素によって代謝され、これらの遺伝子多型は疾患リスクの  
11 調整に影響を及ぼすことが知られているが(Berwick 2004)、一般生活環境レ  
12 ベルのダイオキシン類濃度との関連を検討した報告はまだない。そこで本研  
13 究の目的は妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキ  
14 シン類濃度との関連を検討することとした。

15 **【対象と方法】**対象者は 2002 年 7 月～2005 年 10 月に札幌市内の 1 産科病  
16 院で実施した前向きコホート研究(環境と子どもの健康に関する北海道スタ  
17 ディ)で参加同意が得られた妊婦 514 名である。自記式質問票で妊婦の教  
18 育歴、世帯収入、飲酒状況、喫煙状況を調査し、出産時には医療診療録から  
19 妊婦の分娩情報を収集した。妊娠中～後期に採血を行い、母体血中ダイオキ  
20 シン類濃度を異性体別に高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能マススペク  
21 トロメーターで測定した。また、出産時に母体血を採取した後 DNA を抽出  
22 し、*AHR*(db SNP ID: rs2066853)、*AHR* リプレッサー(*AHRR*) (rs2292596)、  
23 *CYP1A1* (rs4646903 および rs1048963)、*CYP1A2* (rs762551)、および  
24 *CYP1B1* 遺伝子型 (rs1056836) をリアルタイム-PCR 法で解析した。妊婦  
25 の遺伝子型とダイオキシン類濃度のデータがそろった対象者 421 名につい  
26 て、一般化線形モデルで交絡因子を調整し統計解析した。

27 **【結果】**母体血中ダイオキシン類濃度について、PCDDs、Non-*ortho* PCBs、  
28 および Mono-*ortho* PCBs 濃度は *AHR* (rs2066853) GA + AA 型と比べて  
29 GG 型で有意に低かった (PCDDs, 521.7 対 478.5 pg/g lipid; Non-*ortho*  
30 PCBs, 84.2 対 74.6 pg/g lipid; Mono-*ortho* PCBs, 13,087.0 対 11,266.3 pg/g

1 lipid) (表 1)。また母体血中ダイオキシン類毒性等価量について、PCDDs  
2 および PCDFs 毒性等価量は *CYP1A1* (rs4646903) TT + TC 型と比べて  
3 CC 型で有意に低かった (PCDDs, 7.408 対 6.480 TEQ pg/g lipid; PCDFs,  
4 2.596 対 2.267 TEQ pg/g lipid) (図 1)。しかし、*AHRR*、*CYP1A1*  
5 (rs1048963)、*CYP1A2*、および *CYP1B1* 遺伝子型について有意差は示さ  
6 なかった (表なし)。

7 **【考察】** 妊婦の *AHR* (rs2066853) および *CYP1A1* (rs4646903) 遺伝子  
8 型は母体血中ダイオキシン類濃度との関連があった。日本人妊婦の遺伝子型  
9 によるダイオキシン類濃度の違いは最大 1.1 倍だったので、ダイオキシン類  
10 の代謝に関わる遺伝子型による濃度差は小さいことが示唆された。しかしな  
11 がら、妊婦の遺伝子型に依存して児の発育に負の健康影響をもたらす可能性  
12 は否定できなかった。さらに長期的な前向きコホート研究によって解明  
13 する必要がある。本研究は一般生活環境レベルのダイオキシン類濃度と  
14 CYP 1 系代謝酵素遺伝子多型との関連を疫学研究で検討した初めての報告  
15 であり、今後、代謝に続く抱合反応に関わる遺伝子多型についても検討する  
16 予定である。

## 図表の題と説明

### 表 1. 札幌市妊婦の *AHR* (rs2066853) 遺伝子型における母体血中ダイオキシン類濃度と毒性等価量

表の下欄に以下の説明を記載。

妊娠年齢、妊婦の身長、妊娠前体重、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、出産歴、妊娠中喫煙状況、教育レベル、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期で調整した一般化線形モデル

### 図 1. 札幌市妊婦の *CYP1A1* (rs4646903) 遺伝子型における母体血中ダイオキシン類 (PCDDs と PCDFs) 毒性等価量

図の下欄に以下の説明を記載。

点は調整平均、縦棒は 95% 信頼区間

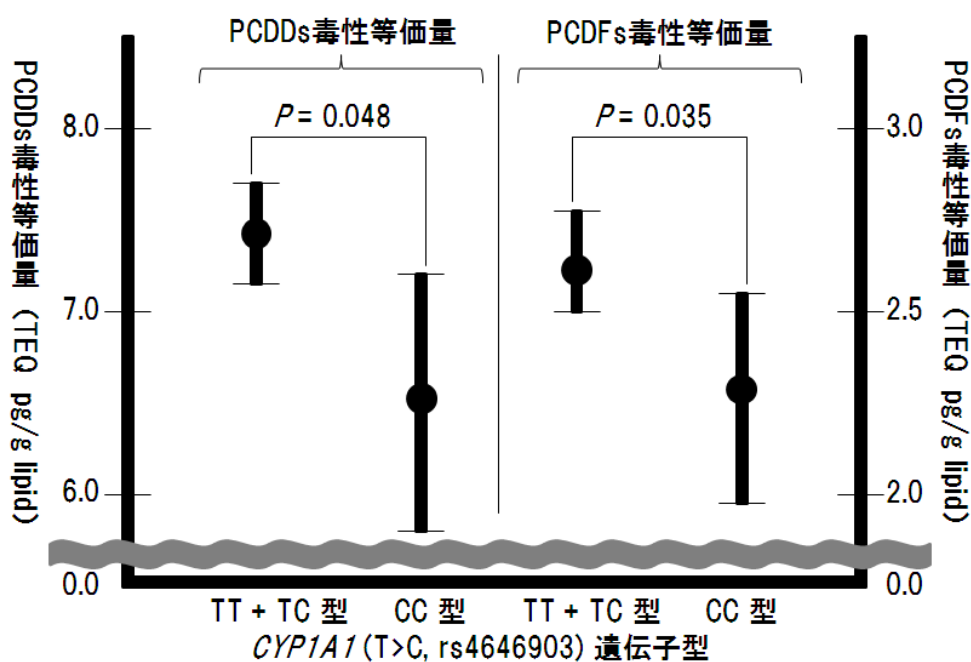
妊娠年齢、妊婦の身長、妊娠前体重、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、出産歴、妊娠中喫煙状況、教育レベル、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期で調整した一般化線形モデル

図表

表 1

| AHR (rs2066853) 遺伝子型              | GA + AA 型 (95% 信頼区間)         | GG 型 (95% 信頼区間)              | P 値   |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| <b>母体血中濃度 (pg/g lipid)</b>        |                              |                              |       |
| PCDDs 濃度                          | 521.7 (497.3-546.0)          | 478.5 (444.1-512.9)          | 0.047 |
| PCDFs 濃度                          | 20.8 (19.4-22.1)             | 19.2 (17.3-21.1)             | 0.189 |
| Non-ortho PCBs 濃度                 | 84.2 (79.4-89.1)             | 74.6 (67.7-81.5)             | 0.028 |
| Mono-ortho PCBs 濃度                | 13,087.0 (12,379.6-13,794.4) | 11,266.3 (10,265.9-12,266.8) | 0.004 |
| 全ダイオキシン類濃度                        | 13,713.7 (12,993.7-14,433.7) | 11,838.7 (10,820.5-12,856.9) | 0.004 |
| <b>母体血中毒性等価量 (TEQ pg/g lipid)</b> |                              |                              |       |
| PCDDs 毒性等価量                       | 7.467 (7.121-7.814)          | 7.003 (6.513-7.493)          | 0.132 |
| PCDFs 毒性等価量                       | 2.590 (2.475-2.705)          | 2.505 (2.342-2.668)          | 0.410 |
| Non-ortho PCBs 毒性等価量              | 4.774 (4.484-5.064)          | 4.179 (3.769-4.590)          | 0.022 |
| Mono-ortho PCBs 毒性等価量             | 0.393 (0.371-0.414)          | 0.338 (0.308-0.368)          | 0.004 |
| 全ダイオキシン類毒性等価量                     | 15.224 (14.538-15.910)       | 14.025 (13.056-14.995)       | 0.050 |

図 1



(文責者所属氏名)

北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野

小林澄貴