



Title	妊婦の受動喫煙と多環芳香族炭化水素（PAHs）代謝関連遺伝子多型が児の出生時体格に及ぼす影響 [全文の要約]
Author(s)	小林, 澄貴
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第11212号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/56164
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。; 配架番号 : 2084
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Sumitaka_Kobayashi_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文（要約）

妊婦の受動喫煙と多環芳香族炭化水素（PAHs）代謝関連遺伝子多型が
児の出生時体格に及ぼす影響

(Adverse Effects of Maternal Passive Smoking during Pregnancy and
Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-metabolizing Genes on Birth Size)

2014年3月

北海道大学

小林 澄貴

Sumitaka KOBAYASHI

【背景と目的】たばこ煙には約 4,000 種類の化学物質が含まれ、このうち 60 種類は発がん性物質で、多環芳香族炭化水素 (PAHs) やニトロソアミン類などがある。たばこ煙は主流煙と先端から立ち上る副流煙に分けられ、含まれる化学物質は変わらないものの、PAHs やニトロソアミン類などは主流煙よりも副流煙に多く含まれる化学物質がある。受動喫煙による健康影響として、成人では肺腺がんや乳がんの発症リスクの増加、小児では喘鳴や中耳炎の発症リスクの増加、妊婦では早産や流産で、非喫煙妊婦と比較して、受動喫煙妊婦のリスクは高いと報告されている。しかし、妊娠中の受動喫煙曝露が児の出生時体格に及ぼす影響の結果は一致しておらず、一致しない理由の一つに妊婦の遺伝要因が示唆されている。妊婦の喫煙に関しては遺伝要因との交互作用により児の出生時体格に影響することが報告されているが、主にシトクロム P450 (CYP) 1A1 およびグルタチオン S-転移酵素 (GST) 遺伝子多型の報告に限られている。これらの遺伝子多型は PAHs 代謝関連の遺伝子多型であり、細胞内に入った PAHs は、まず芳香族炭化水素受容体 (Aromatic Hydrocarbon Receptor: AHR) に結合して核内へと移行し、PAHs と AHR との複合体が異物代謝酵素の *CYP1A1*、*CYP1A2*、および *CYP1B1* 遺伝子に結合することで遺伝子の発現を誘導し、さらにこれらの代謝する酵素が産生される。その後、PAHs は *CYP1A1*、*CYP1A2*、および *CYP1B1* によって代謝中間物質の 7 β , 8 α -ジヒドロキシ-9 α , 10 α -エポキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-ベンゾ(a)ピレン (BPDE) になる。さらに BPDE は、GST によって解毒化されて体外に排泄される。また、BPDE は DNA と反応して付加体が形成されるが、修復遺伝子である X-ray cross-complementing gene 1 (XRCC1) により DNA 塩基が切除される。しかし、妊婦の受動喫煙の遺伝-環境交互作用に関する報告はまだ少ない。また化学物質による健康影響の性差も報告されているが、妊婦の受動喫煙が児の出生時体格に及ぼす影響の性差はまだ研究されていない。そこで本研究では、妊婦の受動喫煙と PAHs 代謝関連遺伝子多型が児の出生時体格に及ぼす影響およびその性差を出生前向きコーホート研究で検討することを目的とした。第一章では非喫煙妊婦の児と比較した受動喫煙妊婦の児が出生時体格に及ぼす影響を明らかにし、さらに出生時体格に及ぼす影響の性差も検討した。さらに第二章では妊婦の受動喫煙と PAHs 代謝関連遺伝子多型が出生時体格に及ぼす影響を明らかにし、さらにこの影響の性差についても検討した。

【対象と方法】北海道内 40 産科病院の外来を 2003 年 2 月から 2007 年 12 月までに受診し同意を得た参加登録者 10,731 名を対象とした。出生時体格情報、母体血漿中コチニン値、およびゲノム DNA があったのは 6,335 名のうち、喫煙妊婦、双胎、妊娠高血圧症候群、および妊娠性糖尿病を除外した後、ランダム

サンプリングで1,633名を抽出し解析対象者とした。妊娠初期に自記式調査票、診療所見は病院記録から得た。母体血漿中コチニン値は高感度酵素結合免疫吸着法 (ELISA 法) で測定した。出産時母体血から DNA を抽出し、*AHR* (G>A, Arg554Lys, dbSNP ID; rs2066853)、*CYP1A2* (A>C, CYP1A2*1F, dbSNP ID; rs762551)、*CYP1B1* (C>G, Leu432Val, dbSNP ID; rs1056836)、*GSTM1* (Present/Absent)、*GSTT1* (Present/Absent)、および *XRCC1* (C>T, Arg194Trp, dbSNP ID; rs1799782 と G>A, Arg399Gln, dbSNP ID; rs25487) 遺伝子多型はリアルタイム-PCR 法あるいはマルチプレックス PCR 法で解析した。妊婦の受動喫煙曝露状況と妊婦の遺伝子多型による出生時体重、身長、および頭囲との関連を重回帰分析で検討した。妊婦の年齢、妊娠前 BMI、妊娠中飲酒、出産歴、教育歴、児の性別および在胎週数で調整した。 $P < 0.05$ の場合に統計学的有意差は認められたとし、多重比較の場合は Bonferroni の補正を使って統計学的有意差を判定した。

【結果】非喫煙妊婦の児と比較して、受動喫煙妊婦の児の出生時体格は減少した (出生時体重, 35g 減少, $P = 0.043$; 出生時身長, 0.24cm 減少, $P = 0.013$; 出生時頭囲, 0.15cm 減少, $P = 0.047$)。児の性別で層別すると、受動喫煙妊婦の男児で出生時体格は減少したが (出生時体重, 71g 減少, $P = 0.043$; 出生時身長, 0.24cm 減少, $P < 0.001$; 出生時頭囲, 0.26cm 減少, $P = 0.031$)、女児では有意な差はなかった。次に、妊婦の受動喫煙と遺伝子多型による出生時体格では、非喫煙で *CYP1A2* (A>C) 遺伝子多型の AA 型をもつ妊婦の児と比較して、受動喫煙で AC/CC 型の妊婦の児の出生時頭囲は 0.28cm 減少した ($P = 0.006$)。また非喫煙で *CYP1B1* (C>G) 遺伝子多型の CC 型である妊婦の児と比較して、受動喫煙で CG/GG 型をもつ妊婦の児の出生時頭囲は 0.29cm 減少した ($P = 0.008$)。さらに非喫煙で *XRCC1* (C>T) 遺伝子多型の CC 型をもつ妊婦の児と比較して、受動喫煙で CT/TT 型の妊婦の児の出生時身長は 0.44cm 減少した ($P = 0.002$)。次に、児の性別で層別すると、男児では、非喫煙で *CYP1B1* 遺伝子多型の CC 型をもつ妊婦の児と比較して、受動喫煙で CG/GG 型の妊婦の児の出生時身長は 0.59cm 減少 ($P = 0.004$)、出生時頭囲は 0.50cm 減少した ($P = 0.005$)。非喫煙で *XRCC1* (rs1799782) 遺伝子多型の CC 型をもつ妊婦の児と比較して、受動喫煙で CT/TT 型をもつ妊婦の児の出生時身長は 0.66cm 減少し ($P = 0.001$)、遺伝-環境交互作用が認められたが ($P = 0.009$)、女児では有意な差はなく、男児のみへの影響が認められた。さらに、遺伝子多型の組合せでは、非喫煙で *CYP1A2* 遺伝子多型が AA 型、*CYP1B1* 遺伝子多型が CC 型をもつ妊婦の児と比較して、受動喫煙で *CYP1A2* 遺伝子多型が AC/CC 型、*CYP1B1* 遺伝子多型が CG/GG 型をもつ受動喫煙妊婦の児の出生時頭囲は 0.41cm 減少した ($P = 0.006$)。

【考察】本研究は妊婦の受動喫煙と *CYP1A2*、*CYP1B1* および *XRCC1* 遺伝子多型が児の出生時体格との関連を明らかにし、一部性差も認められた初めての報告である。*CYP1A2* 遺伝子多型の AC/CC 型、*CYP1B1* 遺伝子多型の CG/GG 型の妊婦は酵素の代謝活性が高いことが示唆されていることから、*CYP1A2* 遺伝子多型の AC/CC 型、*CYP1B1* 遺伝子多型の CG/GG 型の妊婦は、受動喫煙によってたばこ煙を体外から取り込むことで、BPDE がより生成されて、DNA の付加体が形成されやすく、さらに胎盤組織の DNA が損傷しやすいため、児の出生時体格に影響を及ぼしたと考えられる。また非喫煙で *XRCC1* 遺伝子多型の CC 型の妊婦と比較して、受動喫煙で CT/TT 型の妊婦は胎盤組織内で BPDE による DNA 損傷が多いことで胎盤機能の低下が起こり、出生時体格により強い影響が認められたと考えられる。

【結論】非喫煙妊婦の児と比較して、受動喫煙妊婦の児は出生時体格の減少を示し、特に男児で減少が大きかった。また今回検討した 7 つの PAHs 代謝に関わる遺伝子多型のうち、出生時体格に有意差を示したのは *CYP1A2* (A>C, *CYP1A2**1F)、*CYP1B1* (C>G, Leu432Val) および DNA 修復遺伝子の *XRCC1* (C>T, Arg194Trp) 遺伝子多型であった。本研究を通じて、妊婦の受動喫煙の遺伝-環境相互作用による性差を含めた胎児発育への影響が示された。