HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクス研究
Author(s)	安住, 薫; 小林, 祥子; 岸, 玲子
Citation	北海道公衆衛生学雑誌, 26(2), 29-38
Issue Date	2012
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/52938
Type	journal article
File Information	hok_26(2)_29-38.pdf



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

環境化学物質曝露の次世代影響の解明におけるエピジェネティクス研究

安住　薫、小林祥子、岸　玲子

北海道大学環境健康科学研究教育センター

要旨

環境化学物質の胎児期の曝露が、児の発育・発達、疾病に影響を及ぼすことが明らかになりつつある。その作用機序の解明に、最近、エピジェネティクスが注目されている。2012 年までに報告された、胎児期環境化学物質曝露が児ゲノム DNA のメチル化に与える影響を調べた疫学研究の文献レビューを行った結果、喫煙由来や多環芳香族炭化水素などの環境化学物質の曝露により、児ゲノム DNA のメチル化状態が変化することが確認された。曝露要因の中では、妊娠中の母親の喫煙が DNA メチル化に与える影響を調べた報告が最も多かった。DNA メチル化の変化は蓄積することによって遺伝子発現を変化させるため、胎児期の化学物質曝露によって生じる児ゲノム DNA メチル化の変化は、胎児の発育・発達への影響のみならず、出生後の児の健康リスクに影響を及ぼすことが示唆された。

Key words：環境化学物質，胎児期曝露，エピジェネティクス，DNA メチル化，喫煙

I. はじめに

現代の先進国では、多種多様な化学物質を原材料とした化学製品が、私たちに便利で快適な生活を提供してくれている。一方で、私たちは環境中の化学物質に常に曝露されており、これらの化学物質の人体への影響が懸念されている。特に胎児期においては、母体経由の化学物質への曝露が胎児の発育、あるいは出生後の児の健康に影響を及ぼすことが Colborn らにより指摘された[1)]。また、Barker らは、胎児期の低栄養などの環境が、成人後の循環器疾患や 2 型糖尿病などの生活習慣病罹患率に影響を及ぼす「胎児プログラミング仮説」を提唱した[2)]。この仮説は、Gluckman と Hanson らによって、胎児期に加えて乳幼児期の環境もその後の健康に影響する「Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)」の概念となり[3)]、これらの仮説を検証する研究が精力的になされている。さらに最近では、胎児期のプログラミングのメカニズムを明らかにするために、遺伝要因と環境要因の交互作用の解析への関心も高まっている。

欧州[4)]、米国[5)]、台湾[6)]ではすでに複数の出生コーホートが立ち上がり、両親のライ

フスタイルや妊娠中の母親への環境化学物質曝露が児の健康に及ぼす影響を解明する研究がなされているが、日本においては、我々のグループが初めて 2001 年に「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を立ち上げ、これまでに、札幌市内 514 人の小規模コーホートおよび北海道全域 20,000 人の大規模コーホートの二つの追跡型疫学研究を実施してきた [7]。この研究により、母親血液中のダイオキシン類濃度が高いほど、児の出生体重が有意に低く、また、生後の中耳炎罹患率が有意に高いこと、この影響は男児で顕著であることが明らかになった。さらに、母親の妊娠中の喫煙によって児の出生体重が有意に低下し、化学物質の解毒に関与する母親 AHR 遺伝子と CYP1A1 遺伝子、CYP1A1 遺伝子と GSTM1 遺伝子の特定の塩基配列の組み合わせで児の出生体重への影響が大きいことなどが明らかになった。これらの成果からも、遺伝要因と環境要因の相互作用が児の発育に影響を及ぼすことが示唆されている。

このように、生活環境中の化学物質に胎児期に曝露することにより、胎児、あるいは出生後の児の健康に負の影響が生じることが明らかになりつつあるが、その分子メカニズムについては、まだ詳細は明らかではない。しかしながら、その作用機序の解明の一つのアプローチとして、エピジェネティクスが注目を集めている。

本稿では、最初にエピジェネティクスと健康影響について基礎的な解説を行い、次いで、最近、報告が急増している、胎児期の環境化学物質曝露とエピジェネティクスに関する疫学研究を紹介し、最後に、今後の研究課題について考察する。

II. エピジェネティクスと健康影響

近年、ゲノムワイドな一塩基多型(SNPs)解析法を用いて、疾患の原因遺伝子の探索が精力的になされているが、単一、あるいは数個の遺伝子の異常のみで説明のつく疾患はごくわずかである。一方、遺伝子は正常であるにもかかわらず、その発現を調節する後天的（エピジェネティック）な制御が異常なために発症する疾患がわかってきた。

エピジェネティクスは、一般的に「DNA の塩基配列の変化を伴わずに、後天的な修飾により遺伝子の発現を調節するしくみ（に基づいた遺伝学)」と定義されている [8]。生物の体は設計図である遺伝子によって作られるが、必要な遺伝子を必要なタイミングで働かせる「遺伝子発現制御」のしくみがあることによって、１個の受精卵から、同じ遺伝情報を持つにもかかわらず、形や機能の異なる様々な組織や臓器が作り出され、その状態が維持されている。この「後天的な修飾による遺伝子発現制御」のメカニズムを解明するのがエピジェネティクス研究といえる。エピジェネティックな遺伝子発現制御のしくみを模式的に図 1、２に示した。エピジェネティックな修飾機構は、１）DNA のメチル化（ゲノム DNA 中の CpG 配列中のシトシンをメチル化して、転写因子などの結合を

図 1

図 2

阻害することによって遺伝子の転写や発現を調節)、２）ヒストンの翻訳後修飾（ヒストンをアセチル化またはメチル化することにより、クロマチン構造を変化させ、遺伝子の転写や発現を調節)、３）クロマチンリモデリング（クロマチン構造を凝縮、あるいは弛緩させることにより、転写因子などの結合を調節して遺伝子の転写や発現を制御)、で成り立っており、このようなエピジェネティックに修飾されたゲノムはエピゲノム（epigenome）と呼ばれている[9]。本稿では、エピジェネティックな修飾として最もよく調べられている「DNA メチル化」に焦点をあてた。

「DNA メチル化」は遺伝子を働かせるスイッチを ON/OFF にする際の目印の役目をしている。ゲノム上には、遺伝子の発現を制御している部分（プロモーター）があり、その部分がメチル化されると転写因子などが結合することが阻害され、結果としてその遺伝子から蛋白質は作られなくなる（図 2)。細胞が分裂し、DNA が複製される際には、メチル化されている部位も同様に複製され、エピジェネティックな目印も細胞分裂と共に受け継がれていくことが知られている[10]。ゲノム DNA に目印のメチル基をつけるしくみについては、核内のメチル基転移酵素が、ゲノム上の CpG という 2 塩基配列の内、C（シトシン）にメチル基を結合させることがわかっている。この CpG が連続した部位は CpG アイランドと呼ばれ、ほ乳類のゲノム上に広く存在し、特にヒトの遺伝子では、約 6 割の遺伝子プロモーターにこの CpG アイランドが存在しているといわれている[11]。また、マウスでは、母親が葉酸・ビタミン B_{12} などメチル基供与体を過剰に摂取することで、胎内で仔の遺伝子が過剰にメチル化され、仔の表現型が大きく変化することも報告されている[12,13]。

エピジェネティックな修飾の特徴として、外的な環境因子の影響を受けやすいことが知られている。たとえば、一卵性双生児では、ゲノムの遺伝情報が同じであるにもかかわらず、その身体的特徴および性格や嗜好に違いが見られ、病気の発症の有無や症状の程度に差が見られる。これらの両者の「違い」は幼少期には小さく、成長するに従って大きくなる。この違いを生じさせているのが、環境因子によるエピジェネティックな修飾状態の違いと考えられている。事実、一卵性双生児の血液 DNA のメチル化パターンを調べた研究では、同一家庭で生育していた 3 歳児の時には、両者のゲノム DNA のメチル化パターンはよく似ていたが、成長して別々の環境で過ごした 50 歳時の血液ゲノム DNA のメチル化パターンは大きく異なっていた[14]。

エピジェネティックな修飾の異常と病気との関連についても近年、精力的に研究されている。環境や生活習慣などの外部からの刺激や老化により、エピジェネティックな修飾状態に変化が生じ、通常とは異なる遺伝子発現の状態になり、がんなどの病気が発生することがわかってきた。特にがん組織では、１）ゲノム全体の DNA メチル化レベルが

低下して染色体の不安定性が増大すること、2）がん抑制遺伝子のプロモーター領域が特異的に高メチル化され、がん抑制遺伝子の発現が抑制されていること、3）メチル化シトシンからチミンへの自然変換が遺伝子の変異の30%程度を占めることなどが明らかになっている[8, 15]。これらの結果からも、がん細胞には先天的な遺伝子異常に加えて、様々なエピジェネティックな異常が蓄積していることが推測される。また、ゲノム全体の低メチル化と特定の遺伝子のプロモーターが高メチル化される現象は、一見矛盾するようであるが、制御メカニズムが異なるためと考えられている。

エピジェネティックな修飾の異常の次世代への影響については、化学物質に胎内で曝露した仔のゲノムにエピジェネティックな修飾状態の変化が生じ、仔の表現型が変化すること[13]、その影響は孫世代へも受け継がれる可能性があることなどが動物実験で明らかになりつつある[16]。ヒトにおいても同様の影響を調べるため、出生コーホートを有するいくつかの国で、疫学研究が始まっている。以下に、環境化学物質の胎児期曝露とゲノムのDNAメチル化に関する疫学研究の文献調査結果を示す。

III. 胎児期環境化学物質曝露とDNAメチル化に関する疫学研究

（1）疫学研究の動向

英語の原著論文については、PubMedを用いて「DNA methylation exposure cord blood」および「methylation exposure (pregnancy OR birth)」(2000年以降2012年まで）で検索した。多数ヒットしたが、胎児期化学物質曝露のDNAメチル化への影響を調べた疫学研究は19報であった（総説等は除いた)。日本語論文については、医中誌データベースを用い、「メチル化　曝露　化学物質」のキーワードで同一期間の検索を行ったが、該当する日本語の原著論文および、国内外の疫学研究を網羅した総説はなかった。

英語原著論文19報の中で、曝露要因としては、妊娠中の喫煙（能動喫煙）が10報[17~26]と最も多く（表1)、喫煙以外の曝露では、多環芳香族炭化水素(PAHs)が3報[27~29]、有機フッ素化合物(PFCs)[21]、有機塩素系化合物（DDE）[30]が各1報、天然由来のヒ素（3報）[31~33]および鉛[34]があった（表2)。この分野の疫学研究の報告はまだ多くはないが、2008年から2011年まで年に1〜4報だった報告が、2012年には8報と急に増えており、今後、各国でさらに精力的に研究が行われていくことが予想される。また、現時点では、日本で行われた研究の報告はまだなく、遺伝的背景の違いによりエピジェネティックな制御に差がみられる[35, 36]ことを鑑みても、日本人で同様の研究を進めることが必要である。

表1

表2

DNAメチル化を調べた19報の疫学研究のうち、ゲノム全体のDNAメチル化状態を調べたものが11報と一番多く、メチル化シトシンに対する抗体を用いたELISA法でゲノ

ム全体の DNA メチル化率を調べる方法や、LINE-1、Alu などの反復配列（ゲノムの半分以上を占める、遺伝子をコードしていない領域）のメチル化率をゲノム全体の DNA メチル化率の指標として測定する方法が用いられている。また、ヒトゲノム上のメチル化されうるほぼすべての CpG アイランド（45 万カ所）を 1 枚の基盤上に搭載した DNA チップが開発されており、化学物質曝露によってメチル化が変化する遺伝子の網羅的探索を行った研究もすでに 4 報あった。胎児期の環境化学物質曝露で DNA メチル化が変化する遺伝子の詳細は表 3 にまとめた。

表 3

DNA メチル化解析の対象とした組織については、19 報の内 10 報で、臍帯血の DNA メチル化を測定し、胎児期曝露の影響を評価していた。5 報では、出生以後（小児期、思春期、成人後）の末梢血や口腔細胞から DNA を抽出してメチル化を測定し、胎児期曝露による影響を評価していた。また、3 報では、胎児の発育との関連から、胎盤の DNA メチル化の変化に着目していた。

（２）喫煙曝露

胎児期喫煙曝露による低出生体重に関わるメカニズムのひとつとして、IGF2 など胎児の発育に関与し、ゲノムインプリンティング制御（父方・母方由来の染色体で異なるメチル化制御）を受ける遺伝子の DNA メチル化 状態の変化が考えられている。Murphy らは 2012 年、臍帯血 DNA（418 名）を用いて、妊娠中の母親が喫煙していた群では、非喫煙群に比べて男児の IGF2 遺伝子のメチル化率が 4.7%亢進する（p=0.0002）ことを報告した [17]。この曝露により、2,500g 未満の低体重児が生まれるリスクが 4 倍以上になることが示された。また、同じコーホートでの研究で、臍帯血 IGF2 遺伝子メチル化率と臍帯血血清 IGF2 蛋白質濃度との間に負の相関(β=-9.49, p=0.03)があること、IGF2 蛋白質濃度と出生体重との間に正の相関(β=0.275, p=0.0003)があることが報告されている [37]。これらの結果から、男児においては、胎児期喫煙曝露により胎児ゲノム DNA の IGF2 遺伝子が高メチル化され、胎児血液中の IGF2 蛋白質濃度が低下し、子宮内での胎児発育抑制につながる可能性が示唆された。また、IGF2 遺伝子の高メチル化状態は出生後も維持されるため、出生後の健康へのリスクも懸念される。

その他の遺伝子では、胎児期喫煙曝露により、小児（4～6 歳）口腔細胞で AXL 遺伝子（β=0.37, p=0.005）および PTPRO 遺伝子（β=0.34, p=0.02）の高メチル化 [18] の報告があった。また、思春期男女末梢血の BDNF-6 遺伝子が高メチル化するとの報告もあり [19]、胎児期喫煙曝露により BDNF-6 遺伝子の発現量が低下し、眼窩前頭皮質の薄化（思春期の薬物使用行動と関連）が進行する可能性も指摘されている [38]。このような、出生後の年数を経た児の血液を用いたメチル化解析の場合は、出生後の環境曝露について質

問票等で把握し、重回帰分析の際に交絡要因として調整した上で胎児期の曝露評価をしている。しかしながら、出生後に曝露される様々な環境要因全てを考慮（調整）して解析することは難しく、臍帯血を使用する場合に比べ、解析精度の低下は否めない。また、母体胎盤組織で解毒酵素である CYP1A1 遺伝子プロモーター領域のメチル化率が 9.7%低下し（p=0.027）、それによる遺伝子発現の亢進（r=−0.737, p=0.007）の報告もあった[20]。

ゲノム全体の DNA メチル化状態の変化を調べた報告は 5 報あり、うち 1 報は臍帯血、3 報は出生以後の末梢血・口腔細胞、1 報は胎盤を使用していた。臍帯血血清を使用して ELISA 法でメチル化シトシンを定量した研究では、血清コチニン濃度とゲノム全体の DNA メチル化レベルとの間に負の相関（r=−0.62, p<0.001）が見られた[21]。また、成人女性の末梢血を用いた解析では、胎児期喫煙曝露の有無とセントロメア近傍配列 Sat2 メチル化との間に負の相関(β=−0.22, 95%CI=[−0.40, −0.03])が確認されたが、反復配列である LINE-1 や Alu メチル化との間には有意な相関は見られなかった[22]。また、同じコーホートで、三重水素標識メチル基を用いる手法で、胎児期喫煙曝露によりゲノム全体が高メチル化されるとの結果も出されたが、解析手法が一般的でないため、結果の信頼性に疑問もある[18, 23]。小児の口腔細胞を用いた解析では、胎児期喫煙曝露の有無と反復配列 Alu のメチル化との間に負の相関（β=−0.31, p=0.03）がみられた[18]。反対に胎盤では、胎児期喫煙曝露により Alu の DNA メチル化率は 1.4%亢進される（p<0.01）が、LINE-1 のメチル化は変化しないとの報告もあり[24]、組織によって化学物質に対する感受性やエピジェネティックな制御が異なる可能性も考えられる。

さらに、DNA チップを用いた網羅的な解析では、臍帯血 DNA で、CYP1A1 遺伝子の高メチル化および、AHRR 遺伝子や GFI1 遺伝子の低メチル化（β=0.044, −0.198, −0.188, いずれも p<0.0019）[25]が新たに検出された。胎盤では、喫煙曝露によって、623 個の遺伝子の発現と、1024 カ所の CpG サイトのメチル化が有意に変化していた。この内、メチル化率が 10 % 以上変動した CpG は 38 カ所あり、低体重に関連する 6 カ所の CpG サイトが含まれていた。また、PURA、GTF2H2、GCA、GPR135 遺伝子の高メチル化および、HKR1 遺伝子の低メチル化などが新たに見出された[26]。喫煙曝露によるこれらの遺伝子のエピジェネティックな変化が、児の発育、発達や疾病にどのような影響を与えるのか、今後の研究が期待される。

（３）喫煙以外の環境化学物質曝露

Perera ら[27]は、米国ニューヨーク市の児の喘息罹患率が高い（25%）原因の一つとして、交通車両から排気される多環芳香族炭化水素(PAH)への胎児期曝露を考え、700 人

の出生コーホートを用い、PAH 曝露レベルの高い妊婦グループと低いグループの各 10 児の臍帯血 DNA のメチル化部位を網羅的に解析して比較した。その結果、PAH 曝露レベルが高い児の臍帯血では、脂質代謝に関与する ACSL3 遺伝子のプロモーター領域が著しく高メチル化（OR=13.8, 95%CI=[3.8, 50.2], p<0.001）されており、胎盤での ACSL3 蛋白質の発現量も有意に減少していることを見出した。さらに同一コーホートの 56 児で、臍帯血 ACSL3 遺伝子のメチル化と曝露 PAH レベル、5 歳時の喘息発症に、いずれも正の関連があることを明らかにした（OR=3.9, 95%CI=[1.1, 14.3], p=0.03）。これらの結果から、ACSL3 遺伝子の DNA メチル化が PAH 曝露のエピジェネティックマーカーとなりうると考察している。環境化学物質曝露リスク、あるいは疾病発症リスクを示すエピジェネティックマーカーが見つかれば、曝露のモニタリングや疾病予防に有益である。このようなエピジェネティックマーカーの実用性の証明や、遺伝的背景の異なる人種間での共通性などの検討は、今後の重要な研究課題であろう。

上記以外にも、妊婦の多環芳香族炭化水素（PAHs）曝露と臍帯血 DNA メチル化を調べた報告は 2 報あり、PAHs 曝露レベルと、臍帯血ゲノム全体の DNA メチル化レベルとの間には弱い負の相関（β=-0.11, 95% CI=[-0.21, 0.00], p=0.05）[28]が、IFNγ 遺伝子のメチル化との間には正の相関（β=0.107, p<0.01）[29]が示されているが、アウトカムとの関連については調べていなかった。

有機フッ素化合物（PFOS, PFOA）曝露による DNA メチル化への影響を調べた報告は 1 報のみで、臍帯血血清 PFOA 濃度とゲノム全体の DNA メチル化レベルの間に弱い負の関連が示唆された(r=-0.35, β=-7.59, p=0.06)[21]。ただし、この報告のサンプルサイズは N=30 と小さいため、規模の大きいコーホートで再確認する必要がある。

かつて殺虫剤として大量に使用され、環境中に残留している有機塩素系化合物の一種 DDE については、あるコーホート臍帯血血清中の DDE 高濃度群で、ALOX12 遺伝子のメチル化率が 3.5%低下していた（p=0.033）[30]。ALOX12 遺伝子は、喘息症状のある 4 歳児とない児の血液 DNA を用いてメチル化部位の網羅的な解析の結果、見出された遺伝子で、喘息症状を持つ児で有意に低メチル化されていた（p=0.003）。ALOX12 遺伝子も、化学物質曝露のエピジェネティックマーカーになりえるかもしれない。

東南アジアには、土壌や飲料水から高濃度のヒ素に曝露される地域が存在する。ヒ素には発がん性があるが、肝臓がんを発症しやすい系統のマウスで、妊娠中の母親マウスに無機ヒ素を含む水を摂取させると、生まれたオスの仔の肝癌の発症率が増加することが報告された[39]。これらの仔マウスでは、細胞増殖や癌化を促進する ERα 遺伝子のプロモーター領域が低メチル化されており、かつ、ERα 遺伝子の発現も亢進されていることから、無機ヒ素がエピジェネティックな作用を介して発癌に関与すると考えられてい

る。飲料水からの胎児期ヒ素曝露による臍帯血 DNA のメチル化の変化を調べた３報の疫学研究では、母体のヒ素曝露濃度の高さと、臍帯血 DNA の反復配列 LINE-1、Alu、がん抑制遺伝子 p53 プロモーターのいずれもの高メチル化が相関することが報告されている [31~33]。鉛曝露については、母体骨の鉛レベルと臍帯血の反復配列 Alu（β=-0.027, p=0.01）に負の相関が見られている [34]。

IV. まとめ

近年、生命科学分野でエピジェネティクス研究が急激に進展した背景には、解析技術の著しい進歩が挙げられる。ゲノム上のメチル基が結合している部位の同定に、パイロシーケンス法などが考案され、ハイスループットな解析機器も開発されている。また、ヒトゲノム上のメチル化されうるほぼ全部の CpG 配列が搭載された DNA チップを用いて、短時間で、細胞あるいは組織ゲノム全体の DNA メチル化パターンを知ることもできるようになった。しかしながら、今回の文献レビューを通して、現段階では、胎児期の環境化学物質曝露によるエピジェネティックな変化の統一的な見解はまだ得られていないと思われた。疫学研究の多くでは、動物実験の結果のように化学物質の曝露による遺伝子のメチル化の変化と、蛋白質レベルの変化、あるいはアウトカム（表現型）の変化が必ずしもすぐには結びつかず、遺伝的、環境的背景が異なるヒトの集団を対象にした疫学研究の難しさも考えられる。遺伝子の突然変異は、その部位が蛋白質の機能発現に重要な場合、ストレートに表現型の変化が現れる。一方、エピジェネティックな遺伝子発現制御は、メチル化部位に変化が多少生じてもすぐには影響が現れず、それらが蓄積され、閾値を越えると遺伝子発現に影響が出ると考えられている。胎児期に環境化学物質に曝露することにより生じた、児ゲノムへのエピジェネティックな「変化」は、出生後の成長過程でさらに様々な環境要因に曝露されることにより蓄積され、将来、疾病発症リスクへとつながる可能性がある。

V. 今後の課題

環境化学物質の児の健康影響の解明におけるエピジェネティクス研究はまだ緒についたばかりである。今後の基礎研究の課題としては、１）DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化とメチル化、およびそれらの逆反応の詳細な分子メカニズムの解明、２）モデル動物やヒト細胞株を用いた、組織ごとのエピジェネティックな制御機構の解明が重要である。また、疫学研究としては、環境化学物質による胎児期曝露の結果生じた児ゲノム上のエピジェネティックな変化が、出生後の児の成長過程でどのように維持、あるいは変化していくのか、また、発育・発達や疾病とどのように関わるのか、肥満・がん・

ADHD・生活習慣病などをアウトカムに設定したコーホート研究や症例対象研究などで追跡することが必要であろう。そのような地道な研究の積み重ねの上に、将来、児の臍帯血のメチル化パターンから、成長後の健康リスクの評価ができるようになり、かつ、DNAメチル化の可逆性を利用した（メチル化状態を正常に戻す）薬の開発や、栄養・運動エクササイズ、あるいは禁煙などの行動変容を含むヘルスプロモーション等、有効な予防策を講じることもできるようになると考えられる。

引用文献

1) Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our Stolen Future. Dutton, New York, 1996.
2) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1: 1077-1081.
3) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science. 2004; 305: 1733-1736.
4) Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. Environ Health Perspect 2012; 120(2): 162-170.
5) Goodman JE, Kerper LE, Boyce CP, Prueitt RL, et al. Weight-of-evidence analysis of human exposures to dioxins and dioxin-like compounds and associations with thyroid hormone levels during early development. Regul Toxicol Pharmacol 2010; 58(1): 79-99.
6) Hsieh CJ, Hsieh WS, Su YN, et al. The Taiwan Birth Panel Study: a prospective cohort study for environmentally-related child health. BMC Res Notes 2011; 12(4): 291.
7) 岸玲子, 佐々木成子. 環境化学物質の次世代影響に関するわが国における研究事例-北海道スタディの概要とこれまでの成果. 医学のあゆみ 2010；235：1117-1121.
8) 中尾光善. 特集を読むまえに 基礎の基礎（特集 疾患エピジェネティクス--解明の糸口はゲノム情報の表現にあり）. 細胞工学 2009; 28(6): 522-527.
9) Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. Cell 2007; 128(4): 635-638.
10) Ushijima T, Watanabe N, Okochi E, et al. Fidelity of the methylation pattern and its variation in the genome. Genome Res 2003; 13(5): 868-874.
11) Allis CD, Jenuwein T, Danny R, et al. Epigenetics. Cold Spring Harbor

Laboratory Press., New York, 2009; 345-346.
12) Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol Cell Biol 2003; 23(15): 5293-300.
13) Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(32): 13056-13061.
14) Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proc Nat Acad Sci 2005; 102 (30): 10413-10414.
15) 豊田実, 鈴木拓, 甲斐正広. 疾患とエピゲノム解析. 生化学 2010; 82(8): 693-701.
16) Rehan VK, Liu J, Naeem E, et al. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. BMC Med 2012; 10(1): 129.
17) Murphy SK, Adigun A, Huang Z, *et al.* Gender-specific methylation differences in relation to prenatal exposure to cigarette smoke. Gene 2012; 494(1): 36-43.
18) Breton CV, Byun HM, Wenten M, *et al.* Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(5): 462-467.
19) Toledo-Rodriguez M, Lotfipour S, Leonard G, et al. Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010; 153B(7): 1350-1354.
20) Suter M, Abramovici A, Showalter L, *et al.* In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression. Metabolism 2010; 59(10): 1481-1490.
21) Guerrero-Preston R, Goldman LR, Brebi-Mieville P, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. Epigenetics 2010; 5(6): 539-546.
22) Flom JD, Ferris JS, Liao Y, et al. Prenatal smoke exposure and genomic DNA methylation in a multiethnic birth cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20(12): 2518-2523.
23) Terry MB, Ferris JS, Pilsner R, et al. Genomic DNA methylation among women in a multiethnic New York City birth cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(9): 2306-2310.
24) Wilhelm-Benartzi CS, Houseman EA, Maccani MA, et al. In utero exposures, infant

growth, and DNA methylation of repetitive elements and developmentally related genes in human placenta. Environ Health Perspect 2012; 120(2): 296-302.

25) Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. Environ Health Perspect 2012; 120(10): 1425-1431.

26) Suter M, Ma J, Harris A, et al. Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. Epigenetics 2011; 6(11): 1284-1294.

27) Perera F, Tang WY, Herbstman J, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. PLoS One 2009; 4(2): e4488.

28) Herbstman JB, Tang D, Zhu D, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo[a]pyrene-DNA adducts, and genomic DNA methylation in cord blood. Environ Health Perspect 2012; 120(5): 733-738.

29) Tang WY, Levin L, Talaska G, et al. Maternal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and 5'-CpG Methylation of Interferon-γ in Cord White Blood Cells. Environ Health Perspect 2012; 120(8): 1195-1200.

30) Morales E, Bustamante M, Vilahur N, et al. DNA hypomethylation at ALOX12 is associated with persistent wheezing in childhood. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(9): 937-943.

31) Kile ML, Baccarelli A, Hoffman E, et al. Prenatal arsenic exposure and DNA methylation in maternal and umbilical cord blood leukocytes. Environ Health Perspect 2012; 120(7): 1061-1066.

32) Intarasunanont P, Navasumrit P, Waraprasit S, et al. Effects of arsenic exposure on DNA methylation in cord blood samples from newborn babies and in a human lymphoblast cell line. Environ Health 2012; 11: 31.

33) Pilsner JR, Hall MN, Liu X, et al. Influence of prenatal arsenic exposure and newborn sex on global methylation of cord blood DNA. PLoS One 2012; 7(5): e37147.

34) Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, et al. Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. Environ Health Perspect 2009; 117(9): 1466-1471.

35) McKay JA, Groom A, Potter C, et al. Genetic and non-genetic influences during pregnancy on infant global and site specific DNA methylation: role for folate gene variants and vitamin B12. PLoS One 2012; 7(3): e33290.
36) Heijmans BT, Kremer D, Tobi EW, et al. Heritable rather than age-related environmental and stochastic factors dominate variation in DNA methylation of the human IGF2/H19 locus. Hum Mol Genet 2007; 16(5): 547-554.
37) Hoyo C, Fortner K, Murtha AP, *et al.* Association of cord blood methylation fractions at imprinted insulin-like growth factor 2 (IGF2), plasma IGF2, and birth weight. Cancer Causes Control 2012; 23(4): 635-645.
38) Lotfipour S, Ferguson E, Leonard G, et al. Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence: role of prenatal exposure to maternal smoking and BDNF genotype. Arch Gen Psychiatry 2009; 66(11): 1244-1252.
39) Waalkes MP, Liu J, Chen H, et al. Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic in utero. J Natl Cancer Inst 2004; 96(6): 466-774.

図１　エピジェネティクスのしくみ

(National Human Genome Research Institute のイラストを用いて作成)

図２　エピジェネティック修飾による遺伝子発現制御機構

表１　タバコ由来化学物質（喫煙）の胎児期曝露と DNA メチル化

表２　喫煙以外の環境化学物質の胎児期曝露と DNA メチル化

表３　胎児期環境化学物質曝露で DNA メチル化状態が変化する遺伝子

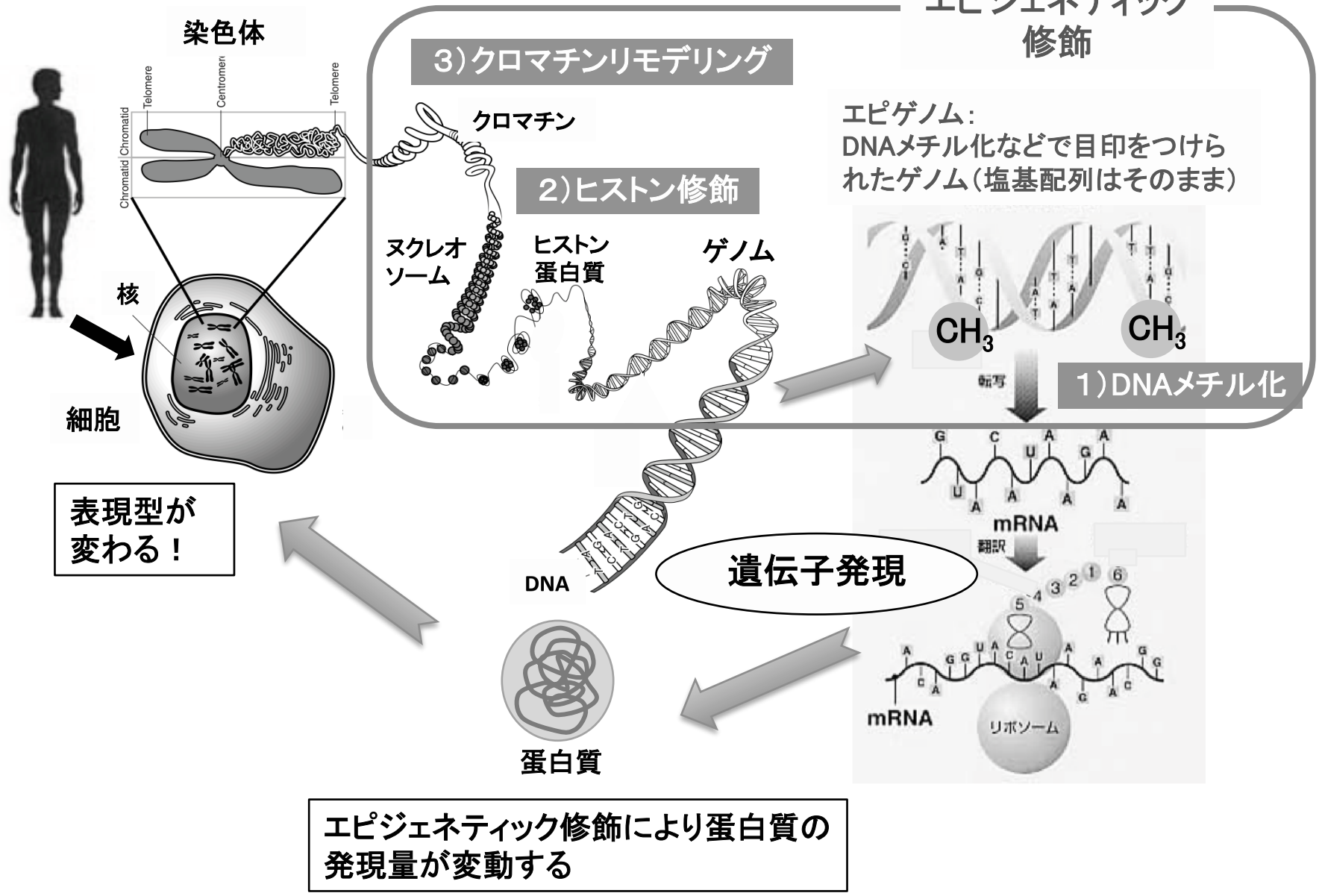

染色体
Telomere
Centromere
Telomere
Chromatid
Chromatid
核
細胞
表現型が
変わる！
エピジェネティック
修飾
3）クロマチンリモデリング
クロマチン
2）ヒストン修飾
ヌクレオ
ソーム
ヒストン
蛋白質
ゲノム
DNA
エピゲノム：
DNAメチル化などで目印をつけら
れたゲノム（塩基配列はそのまま）
CH3
CH3
1）DNAメチル化
転写
mRNA
翻訳
遺伝子発現
mRNA
リボソーム
蛋白質
エピジェネティック修飾により蛋白質の
発現量が変動する

図1

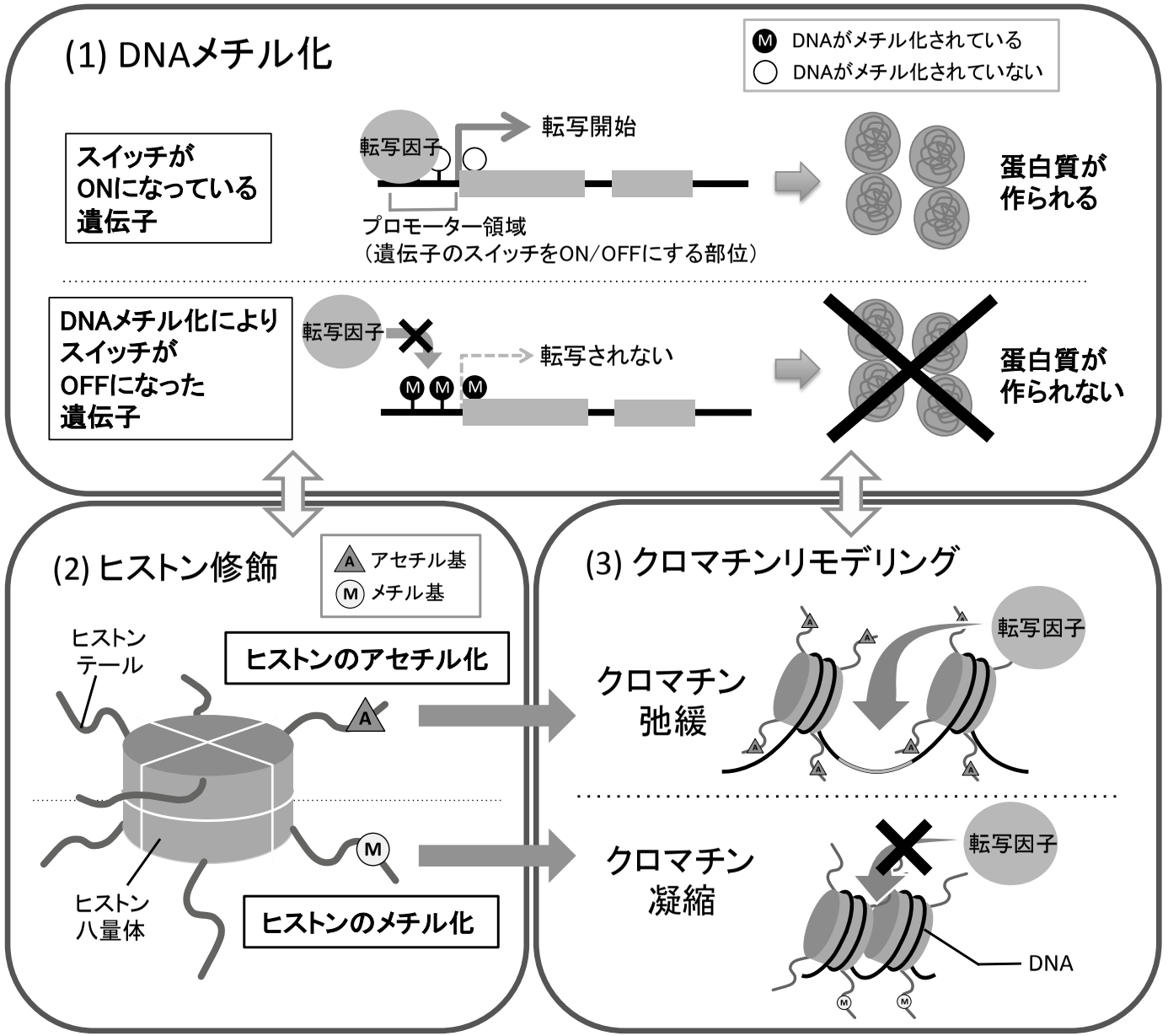

(1) DNAメチル化
M DNAがメチル化されている
DNAがメチル化されていない
スイッチが
ONになっている
遺伝子
転写因子
転写開始
プロモーター領域
（遺伝子のスイッチをON/OFFにする部位）
蛋白質が
作られる
DNAメチル化により
スイッチが
OFFになった
遺伝子
転写因子
転写されない
蛋白質が
作られない
(2) ヒストン修飾
A アセチル基
M メチル基
ヒストン
テール
ヒストンのアセチル化
ヒストン
八量体
ヒストンのメチル化
(3) クロマチンリモデリング
クロマチン
弛緩
転写因子
クロマチン
凝縮
転写因子
DNA

図2

表1 タバコ由来化学物質(喫煙)の胎児期曝露とDNAメチル化

	著者／年／国	対象者	曝露評価	DNAメチル化解析 (測定方法)	DNA抽出組織	対象メチル化領域	結果
遺伝子特異的DNAメチル化	Murphyら /2012/USA[17]	前向き出生コーホート 母児418組	妊娠中の喫煙の有無 (質問票) (※生涯の喫煙本数が100本未満の場合＝非喫煙者に分類)	臍帯血遺伝子領域のメチル化率(パイロシークエンス法)	臍帯血	IGF2 DMR H19 DMR	・胎児期喫煙曝露で、非喫煙者・元喫煙者群と比べIGF2 DMRが2.86%, 3.63%高メチル化(p=0.002, p=0.001) ・男女別で男児でのみ喫煙曝露でIGF2高メチル化(vs妊娠中禁煙群 +6.5%, p<0.0001 ; vs非喫煙群 +4.7%, p=0.0002) ・H19 DMRは有意差なし
	Bretonら/2009/ USA[18]	後ろ向きコーホート 小児(4～7歳児) ①②272名 ③348名	妊娠中の喫煙の有無 (質問票) (調整因子として妊娠中の受動喫煙状況)	①メチル化レベルに差のあるCpGサイトのスクリーニング(Illumina GoldenGate Cancer methylation panel, Illumina社) ②③パイロシークエンス法	口腔細胞	①807遺伝子, 1505CpGサイト ②遺伝子特異的メチル化(AXL, PTPRO) ③ゲノム全体のDNAメチル化レベル(Alu, LINE-1)	・胎児期喫煙曝露で小児口腔細胞AXL高メチル化(β =0.37, p=0.005)、PTPRO高メチル化(β =0.34, p=0.02) ・胎児期喫煙曝露でAlu低メチル化(β =−0.31, p=0.03)、LINE-1メチル化は影響なし (妊娠中の受動喫煙状況で調整しても上記結果は変わらなかった)
	Toledo-Rodriguezら/2010/UK[19]	後ろ向きコーホート 思春期男女156名(カナダ)	妊娠中の喫煙(中期以降1日1本以上)の有無(質問票)	バイサルファイトシークエンス法	末梢血	BDNF-6	・胎児期喫煙曝露によりBDNF-6エクソン高メチル化 (χ^2(1, 4081)=10.16, p=0.0014)
	Suterら/2010/ USA[20]	前向き出生コーホート 母児34組	妊娠中(登録時)の喫煙の有無(質問票)	バイサルファイトシークエンス法	胎盤	CYPファミリープロモーター領域	・胎児期喫煙曝露でCYP1A1プロモーターXRE領域が9.7%低メチル化(p=0.027) ・CYP1A1 XRE領域メチル化は胎盤CYP1A1遺伝子発現と負の相関(r=−0.737, p=0.007)
ゲノム全体のDNAメチル化	Guerrero-Prestonら/2010/USA[21]	前向き出生コーホート 母児30組	臍帯血血清中のコチニン濃度(LCタンデム質量分析)	臍帯血血清中のグローバルDNAメチル化率(ELISA法)	臍帯血血清	ゲノム全体のDNAメチル化レベル(5mC)	・臍帯血コチニン濃度とゲノム全体のDNAメチル化率に負の相関(r=−0.62, p<0.001; 未調整モデル)
	Flomら /2011/USA[22]	前向き出生コーホート 成人女性90名 (1959-63年 出生)	妊娠中の喫煙の有無 (出生時質問票) ※1959-63年時	MethyLight法 (メチル化・非メチル化CpG識別)	末梢血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル(Sat2, Alu, LINE-1)	・胎児期喫煙曝露と43歳時末梢血Sat2メチル化とは負の相関 (β =−0.22, 95%CI=[−0.40, −0.03]) ・LINE-1・Aluメチル化とは有意な関連なし
	Terryら /2008/USA[23]	前向き出生コーホート 成人女性85名 (1959-63年 出生)	妊娠中の喫煙の有無 (出生時質問票) ※1959-63年時	[^{3}H]-methyl acceptance assay	末梢血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル	・胎児期喫煙曝露により、43歳時末梢血ゲノム全体が高メチル化(β =−0.38, 95%CI=[−0.70, −0.07]) ※メチル化測定結果はln DPM/μg表記のため、値が大きいほどメチル化は低い
	Wilhelm-Benartzi ら /2012/USA[24]	前向き出生コーホート 母児 ①380組 ②184組	妊娠中の喫煙の有無 (質問票)	①パイロシークエンス法 ②網羅的メチル化解析 (Infinium HumanMethylation27 BeadChip, Illumina社, 14,000遺伝子, 27,000CpGサイト搭載)	胎盤	①ゲノム全体のDNAメチル化レベル(Alu, LINE-1) ②ポリコーム関連遺伝子群(ヒストン修飾などに関与)	・胎児期喫煙曝露により胎盤Aluが1.4%高メチル化(p<0.01) ・LINE-1は有意差なし ・Aluメチル化とポリコーム関連遺伝子群メチル化率は関連あり (p<0.01)
網羅的DNAメチル化解析	Joubertら /2012/USA[25]	前向き出生コーホート 2つのコーホートの母児 ①1062組(ノルウェー) ②36組(USA, 母喫煙:非喫煙=1:1)	妊婦血液中のコチニン濃度(LCタンデム質量分析) 妊娠中の喫煙の有無 (質問表)	網羅的メチル化解析 (Infinium HumanMethylation450 BeadChip, Illumina社, 45万CpGサイト搭載)	臍帯血	ゲノムDNAの全メチル化サイト	・10個の遺伝子上の26カ所のCpGサイトのメチル化レベルと母体血中コチニン濃度に強い関連性あり($p<1.06\times10^{-7}$) ・母コチニン高濃度群・喫煙曝露群双方でAHRR 1CpGサイト(β =−0.198)・GFI1 2CpGサイト(β =−0.188, −0.198)低メチル化、CYP1A1 2CpGサイト(β =0.044, 0.065)が高メチル化(全て p<0.0019)
	Suterら/2011/ USA[26]	コーホート内コーホート研究 母児 ①36組;Discovery cohort ②18組;Validation cohort (各 母喫煙:非喫煙=1:1)	妊娠中の喫煙の有無 (質問票)	①②網羅的メチル化解析 (Infinium HumanMethylation27 BeadChip, Illumina社, 14,000遺伝子, 27,000CpGサイト搭載)	胎盤	ゲノムDNAのメチル化サイト	・胎児期喫煙曝露により623の遺伝子発現と1024CpGサイトが有意に変化 ・うち10%以上メチル化が変化していたCpGは38ヶ所 ・38CpG中、6ヶ所は喫煙による低体重に関連

遺伝子等名称:IGF2 DMR (Insulin-like growth factor 2 differentially methylated region), H19 DMR (H19 differentially methylated region), AXL (AXL receptor tyrosine kinase), PTPRO (protein tyrosine phosphatase, receptor type, O), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), CYP1A1 (cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1), XRE (xenobiotic response element), AHRR (aryl-hydrocarbon receptor repressor), GFI1 (growth factor independent 1 transcription repressor)

表2 喫煙以外の環境化学物質の胎児期曝露とDNAメチル化

曝露物質	著者／年／国	対象者	曝露評価	測定項目（測定方法）	DNA抽出組織	対象メチル化領域	結果
多環芳香族炭化水素（PAH）	Pereraら /2009/USA[27]	出生コーホート ①母児20組（ケーススタディ） ②5歳児56名	妊婦PAHs（大気中）曝露レベル （GC質量分析）	臍帯血DNAのメチル化部位を網羅的に解析 （methylation sensitive restriction fingerprinting 法）	臍帯血	ゲノムDNA の全メチル化サイト	・PAH高曝露群でACSL3遺伝子高メチル化 （OR=13.8, 95%CI=[3.8, 50.2], p<0.001） ・PAH曝露濃度はACSL3高メチル化群＞低メチル化群（p<0.001）、高メチル化群で5歳までの喘息発症リスクが高くなる（OR=3.9, 95%CI=[1.1, 14.3], p=0.03）
	Herbstmanら /2012/USA[28]	縦断的コーホート 母児164組	妊婦PAHs（大気中）曝露レベル （GC質量分析）	臍帯血DNAのメチル化レベル（ELISA法） 臍帯血中のBaP-DNA付加体濃度（HPLC）	臍帯血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル （5mC）	・胎児期PAH曝露は、臍帯血DNAメチル化レベルと弱い負の相関（β =−0.11, 95% CI=[−0.21, 0.00], p=0.05）
	Tangら /2012/USA[29]	前向き出生コーホート 母児53組	妊婦PAHs（大気中）曝露レベル （GC質量分析）	臍帯血DNAのメチル化 （バイサルファイトシークエンス法）	臍帯血	IFNγ プロモーター	・妊婦PAHs曝露レベルと児臍帯血IFNγ プロモーター2領域のメチル化率は正の相関あり（β =0.107, p<0.01; β =0.115, p<0.001）
有機フッ素化合物（PFCs）	Guerrero-Prestonら/2010/USA[21]	前向き出生コーホート 母児30組	臍帯血血清中の有機フッ素化合物濃度（LCタンデム質量分析）	臍帯血血清中のグローバルDNAメチル化率（ELISA法）（臍帯血血清から単離したDNAのメチル化シトシンをELISA法で定量）	臍帯血血清	ゲノム全体のDNAメチル化レベル （5mC）	・臍帯血血清DNAメチル化率は、血清PFOA濃度と負の関連があったが有意ではなかった（r=−0.35, β =−7.59, p=0.06；未調整モデル） ・PFOS濃度とは相関はなし
DDE	Moralesら /2012/Spain[30]	2つの出生コーホート 4-6歳児 ①Menorca（122名） ②Sabadell（236名）	臍帯血血清DDE濃度 （GC質量分析）	喘鳴の症状の有無4歳児血液DNA 網羅的DNAメチル化解析 （Illumina GoldenGate Panel I） （パイロシークエンス法）	4歳児血液	ゲノムDNA の全メチル化サイト	・喘鳴症状のある児で、ALOX12が有意に低メチル化（p=0.003） ・①では臍帯血血清中のDDE高濃度群で、ALOX12が3.5%低メチル化した（p=0.033）が、②では有意差なし（p=0.377）
ヒ素	Kileら /2012/Taiwan[31]	前向き出生コーホート（バングラディッシュ） 母児113組	飲料水および妊婦尿中のヒ素濃度（ICP質量分析）	母体血、臍帯血DNAメチル化率（パイロシークエンス法）	母体血 臍帯血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル （Alu, LINE-1） がん抑制遺伝子 （p16, p53）プロモーター	・母尿中ヒ素 高濃度群で、LINE-1が臍帯血で1.36%（p=0.002）、母体血で1.08%（p=0.04）、高メチル化 ・母尿中ヒ素・飲料水中ヒ素曝露とAluメチル化とは関連なし ・ヒ素曝露によりがん抑制遺伝子p16プロモーターが臍帯血で高メチル化の傾向（有意ではない）
	Intarasunanontら /2012/Thailand[32]	2重コーホート研究 母児71組（ヒ素曝露55組、非曝露16組）	飲料水および臍帯血、母の爪、毛髪中のヒ素濃度（ICP質量分析）	臍帯血DNAメチル化率 （COBRA法, HPLC-MS/MS）	臍帯血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル （LINE-1） がん抑制遺伝子 （p53）プロモーター	・爪のヒ素検出量とp53プロモーター領域のメチル化に正の相関あり（足の爪 r=0.25, p<0.05; 手の爪 r=0.15, p<0.05） ・ヒ素曝露とLINE-1メチル化は関連なし
	Pilsnerら /2012/USA[33]	前向き出生コーホート（バングラディシュ） 母児101組	母尿、血液、臍帯血中のヒ素濃度（ICP質量分析）	母体血、臍帯血DNAメチル化率（[^{3}H]-methyl-incorporation assay, パイロシークエンス法、LUMA法）	母体血 臍帯血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル （Alu, LINE-1）	・母尿中のヒ素濃度の増加は、臍帯血DNAゲノム全体のメチル化率の増加と関連 ・ヒ素曝露とAlu, LINE-1, LUMAのメチル化との正の相関が男児で示唆（p>0.05）、女児ではなし
鉛	Pilsnerら /2009/USA[34]	出生コーホート（メキシコ） 母児103組	母体骨鉛レベル（蛍光X線分析）	臍帯血DNAメチル化率 （パイロシークエンス法）	臍帯血	ゲノム全体のDNAメチル化レベル （Alu, LINE-1）	・母体骨の鉛レベルと臍帯血Aluのメチル化に負の相関あり（β =−0.027, p=0.01）、LINE-1のメチル化とは負の関連が示唆（β =−0.025, p=0.08）

遺伝子等名称：ACSL3 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 3), IFNγ (interferon, gamma), ALOX12 (arachidonate 12-lipoxygenase), DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene)

表3 胎児期環境化学物質曝露でDNAメチル化状態が変化する遺伝子

遺伝子・領域	正式名称	役割	関連のあるアウトカム	胎児期曝露
IGF2	インスリン様成長因子2 Insulin-like growth factor 2	有糸分裂促進因子 （母由来アレルで高メチル化）	胎児期成長制限	喫煙曝露により高メチル化（男児）[17]
H19	H19	IGF2転写調節 （父由来アレルで高メチル化）	胎児期成長制限	喫煙曝露と関連なし[17]
CYP1A1	シトクロムP450 cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1	薬物代謝経路 （有毒な親水性DNA付加体への変換）	胎児期成長制限 がん	喫煙曝露により高メチル化（臍帯血）[25]、 もしくは低メチル化（胎盤）[20]
AHRR	芳香族炭化水素受容体レセプター aryl-hydrocarbon receptor repressor	薬物代謝経路 （AhRを負に調節、CYP1A1転写抑制）	胎児期成長制限 がん	喫煙曝露により低メチル化[25]
GFI1	growth factor independent 1 transcription repressor	ヒストン修飾 （造血細胞・内耳・肺神経内分泌系の発生過程に関与）	がん 自己免疫疾患	喫煙曝露により低メチル化[25]
AXL	AXL receptor tyrosine kinase	Gas6/Axlシグナル経路 （抗アポトーシス・細胞分裂促進・細胞移動などに関与）	がん 循環器疾患 自己免疫疾患	喫煙曝露により高メチル化[18]
p16	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子2A Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	がん抑制遺伝子 （細胞周期調節）	がん	ヒ素曝露により高メチル化傾向[31]
p53	protein 53	がん抑制遺伝子 （細胞周期調節）	がん	ヒ素曝露により高メチル化[32]
PTPRO	protein tyrosine phosphatase, receptor type, O	胎児期のニューロンの分化・軸索伸長に関与	神経系発達	喫煙曝露により高メチル化[18]
BDNF-6	脳由来神経栄養因子6 Brain-derived neurotrophic factor 6	ニューロンの軸索伸長 （学習・記憶・脳の可塑性に関与）	神経系発達	喫煙曝露により高メチル化[19]
ACSL3	acyl-CoA synthetase long-chain family member 3	脂肪酸代謝	喘息	PAHs曝露により高メチル化[27]
IFNγ	インターフェロンγ Interferon γ	Th1サイトカイン （Th2細胞分化抑制）	喘息	PAHs曝露により高メチル化[29]
ALOX12	アラキドン酸-12-リポキシゲナーゼ arachidonate 12-lipoxygenase	リポキシゲナーゼ （アラキドン酸を12[S]-HETEに代謝）	喘息	DDE曝露により低メチル化[30]
*LINE-1**	長鎖散在反復配列 long interspersed nucleotide element	レトロトランスポゾン型 長鎖散在反復配列（LINEs） ゲノム全体の約20%を占める	—	ヒ素曝露により高メチル化[31, 33]
*Alu**	短鎖散在反復配列 の一種 short interspersed nucleotide element	レトロトランスポゾン型 短鎖散在反復配列（SINE） ゲノム全体の約10%を占める	—	喫煙曝露により高メチル化（胎盤）[24] もしくは低メチル化（口腔細胞）[18]、または関連なし 鉛曝露により低メチル化[34] ヒ素曝露により高メチル化傾向[33]
*Sat2**	juxtacentromeric satellite 2	セントロメア近傍の反復配列	—	喫煙曝露により低メチル化[22]

*は遺伝子をコードしていない領域