HOKKAIDO UNIVERSITY

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 他
Citation	北海道医学雑誌, 88(4-5), 145
Issue Date	2013-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53160
Type	journal article
File Information	h88(4-5)_145(2013).pdf



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

論著の種類

Best articles of the year

和文題名

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

和文著者名

小林澄貴[1]、佐田文宏[2]、佐々木成子[1]、坂晋[3]、宮下ちひろ[4]、岡田恵美子[1]、Mariko Limpar[1]、吉岡英治[5]、梶原淳睦[6]、戸高尊[7]、西條泰明[5]、岸玲子[4]

和文所属

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
2. 国立保健医療科学院生活環境研究部
3. 鈴鹿医療科学大学薬学部
4. 北海道大学環境健康科学研究教育センター
5. 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野
6. 福岡県保健環境研究所
7. 九州大学大学院医学研究院外科学講座皮膚科学分野

雑誌名

Kobayashi S, Sata F, Sasaki S, Ban S, Miyashita C, Okada E, Limpar M, Yoshioka E, Kajiwara J, Todaka T, Saijo Y, Kishi R. Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (*AHR*) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (*CYP1A1*) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women. Toxicol Lett 2013; 219: 269-278.

本文

【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(Konishi 2009)、及ぼさない報告もあり(Nishijo 2008)、ヒトの妊娠期以降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。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 (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シン類濃度との関連を検討することとした。

【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 を抽出し、*AHR*(db SNP ID: rs2066853)、AHR リプレッサー(*AHRR*)(rs2292596)、*CYP1A1*（rs4646903 および rs1048963)、*CYP1A2*（rs762551)、および *CYP1B1* 遺伝子型（rs1056836）をリアルタイム-PCR 法で解析した。妊婦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 名について、一般化線形モデルで交絡因子を調整し統計解析した。

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

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 および PCDFs 毒性等価量は *CYP1A1*（rs4646903） TT + TC 型と比べて CC 型で有意に低かった（PCDDs, 7.408 対 6.480 TEQ pg/g lipid; PCDFs, 2.596 対 2.267 TEQ pg/g lipid）（図 1）。しかし、*AHRR*、*CYP1A1*（rs1048963）、*CYP1A2*、および *CYP1B1* 遺伝子型について有意差は示さなかった（表なし）。

【考察】妊婦の *AHR*（rs2066853）および *CYP1A1*（rs4646903）遺伝子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は否定できなかったので、さらに長期的な前向きコホート研究によって解明する必要がある。本研究は一般生活環境レベルのダイオキシン類濃度と 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

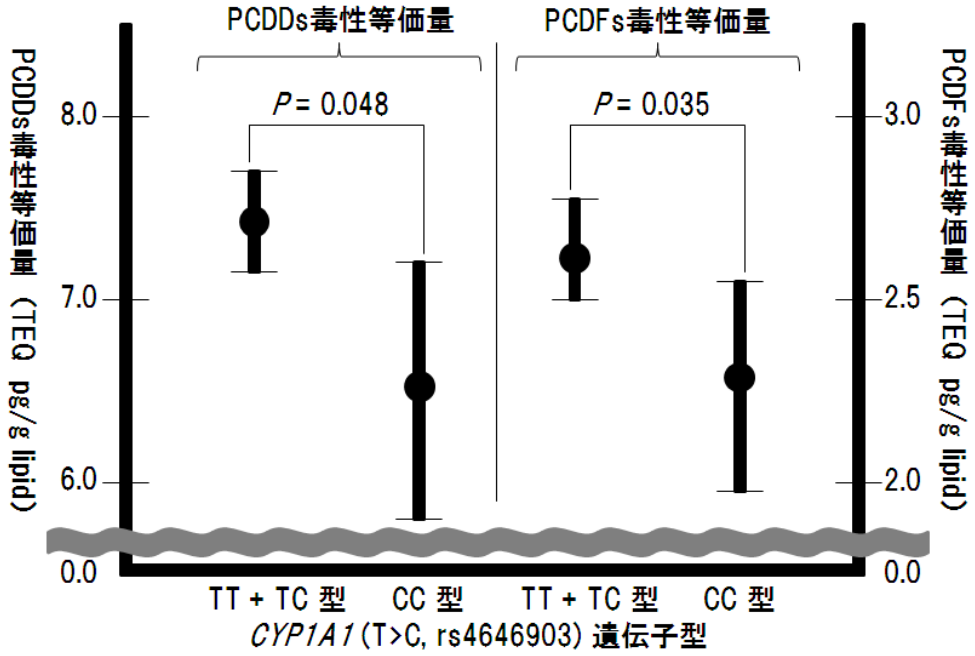
妊娠年齢、妊婦の身長、妊娠前体重、妊娠中カフェイン摂取、妊娠中アルコール摂取、出産歴、妊娠中喫煙状況、教育レベル、世帯収入、妊娠中近海魚摂取、妊娠中遠洋魚摂取、血液採取時期で調整した一般化線形モデル

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
母体血中濃度（pg/g lipid）			
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
母体血中毒性等価量（TEQ pg/g lipid）			
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