



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胎児期における内分泌かく乱化学物質曝露が性分化へ与える影響に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小串, 陽子
Description	配架番号 : 2512
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14049号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77886
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoko_Ogushi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 小串 陽子

学 位 論 文 題 名

胎児期における内分泌かく乱化学物質曝露が性分化へ与える影響に関する研究
(Studies on effects of prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals on the sex differentiation)

【背景と目的】近年、男児の外陰異常である停留精巣や尿道下裂の増加や思春期発来 of 早期化など性腺機能の異常の増加が報告され、その原因のひとつとして内分泌かく乱化学物質 (EDCs: endocrine disrupting chemicals) の胎児期曝露の影響が懸念されている。EDCs の一部にはエストロゲン受容体 (ER: estrogen receptor) アゴニスト作用を有する化学物質が存在するけれどもヒトの性腺機能への影響は未だ不明な点が多い。EDCs による影響は一塩基多型 (single nucleotide polymorphism、以下 SNP) などの遺伝的な個体差も関連すると考えられている。胎児期性ホルモン曝露の指標として用いられるのがヒト第2指と第4指の比 (以下、2D:4D) であり、通常女性よりも男性で低値となる。1998年にManningらは2-25歳の800人分の2D:4Dの評価を行い、2D:4Dが胎児期アンドロゲンと負の相関を・胎児期エストロゲン濃度と正の相関を示すことを報告した。動物実験ではアンドロゲン受容体 (AR: androgen receptor) が2D:4Dを低下させ、ERが2D:4Dを上昇させることが報告されている。2D:4Dは胎児期アンドロゲン曝露指標として主に使用されたためAR遺伝子多型との関連は評価されてきたが、ER遺伝子SNPとの関連を評価した報告や胎児期EDCs曝露・ER遺伝子SNPと2D:4Dとの関連を評価した報告はほとんどない。体内で主要な活性を持つER α をコードする*ESR1*遺伝子SNPにはrs2234693 (T>C)、rs9340799 (A>G)およびrs2077647 (A>G)があり、尿道下裂や前立腺癌・乳癌など性ホルモン疾患との関連が指摘されている。本研究は、研究(I)において*ESR1*遺伝子SNPによる2D:4Dへの影響を検討し、次に研究(II)においてERアゴニスト作用を持つEDCsであるフタル酸エステル類およびビスフェノールA (BPA: bisphenol A) の胎児期曝露が2D:4Dに与える影響、および胎児期曝露と*ESR1*遺伝子SNPが2D:4Dに与える影響を評価することを目的とした。

【対象と方法】本研究は2002-2012年に北海道内37産科医療機関を受診した20926人の妊婦が登録された前向き出生コホート「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を用いた。2003年5月-2006年11月までに出生した児8663人を対象とした。7歳時に連絡可能な5044人に両手コピーの発送依頼を行い1983人から返却を得た (返却率39.3%)。研究(I)では臍帯血が保管されかつ両手コピーのある1800人の児を、研究(II)では研究(I)の対象者のうち母親の妊娠初期血液中フタル酸エステル類およびBPA濃度を測定していた623人の児を対象とした。妊娠前BMI・出産回数・世帯年収・最終学歴・妊娠初期喫煙および飲酒などの母の情報を妊娠初期の自記式調査票から、出産時年齢・出生週数・出生体重・

児の性別などの情報は出産時診療記録から得た。2D:4D 測定は 2 人の測定者により測定した。左右の 2D:4D を測定後、両者の平均値を平均 2D:4D として算出した。保存臍帯血から DNA を抽出し、3 つの *ESR1* 遺伝子 SNP は TaqMan 法で解析した。胎児期曝露、遺伝子多型および 2D:4D との関連を重回帰分析で検討し、調整因子は研究（Ⅰ）では児の性別・出生体重・母の妊娠初期喫煙および飲酒、さらに研究（Ⅱ）では（Ⅰ）の調整因子に母の出産時年齢を加えた。フタル酸エステル類代謝産物と BPA 濃度を中央値で高曝露群・低曝露群の 2 群に分けて統計解析を行った。統計学的有意水準は p 値 <0.05 とし、多重比較の場合はボンフェローニ補正を用いて統計学的有意を判断した。

【結果】研究（Ⅰ）；男児 926 人・女児 874 人で平均および左右 2D:4D と男児が女児より有意に低値（平均：93.2% vs. 94.6%、右：93.5% vs. 94.9% 左：92.9% vs. 94.4%、いずれも $p < 0.001$ ）であった。rs9340799（AG/GG vs. GG）において、GG 型の児は AA/AG 型の児と比較して平均 2D:4D が 0.63%低下した（95%CI: -1.12, -0.14）。特に男児では AG/GG 型と比較して GG 型は平均 2D:4D が 0.78%低下した（95%CI: -1.41, -0.15）。次に右 2D:4D では、GG 型の児は AA/AG 型の児と比較して 0.82%低下（95%CI: -1.38, -0.26）、男児でも同様の傾向を認めた（0.96%低下、95%CI: -1.68, -0.24）。研究（Ⅱ）；フタル酸エステル類代謝産物および BPA 濃度と 2D:4D との間に関連は認めなかった。rs2077647（AA vs. AG/GG）において、MEHP 高曝露群かつ AG/GG 型を持つ男児が、MEHP 低曝露群かつ AA 型を持つ男児と比較して平均 2D:4D が 1.51%上昇した（95% CI: 0.4, 2.63）。同様の傾向が Σ DEHP 高曝露群かつ rs2077647 の AG/GG 型を持つ男児と、 Σ DEHP 低曝露群かつ rs2077647 の AA 型を持つ男児との比較においても認められた（1.37%上昇、95% CI: 0.25, 2.49）。しかし、MEHP および Σ DEHP と *ESR1* 遺伝子 SNP との間に明らかな遺伝環境交互作用は認めなかった。女児では *ESR1* 遺伝子 SNP と 2D:4D との間に関連を認めず、また胎児期フタル酸エステル類および BPA 曝露・*ESR1* 遺伝子 SNP・2D:4D との間にも有意な関連を認めなかった。

【考察】本研究は胎児期フタル酸エステル類および BPA 曝露、*ESR1* 遺伝子 SNP、2D:4D との関連を検討した初めての報告である。先行研究において rs9340799A アレルと rs2077647G アレルで ER α 活性化が報告されている。また DEHP の ER α アゴニスト作用も報告されている。研究（Ⅰ）において rs9340799 の GG 型男児の 2D:4D が有意に低下した理由としては、A アレルを保持する児と比較すると GG 型の児において ER α 活性が低いため、ER α による指長抑制作用の減弱や AR による伸長作用の相対的な増強により 2D:4D が低下したと考えられた。研究（Ⅱ）の rs2077647G アレルを持ち DEHP 高曝露の男児 2D:4D が高値を示した理由としては、rs2077647G アレルにおける ER α 活性化と DEHP による ER α へのアゴニスト作用の 2 つの機序が推測された。

【結論】rs9340799 は 2D:4D 決定に影響を及ぼしていた。胎児期 DEHP 曝露が rs2077647G アレル持つ男児 2D:4D に影響を認めた。本研究は胎児期 EDCs 曝露による性分化への影響を受ける可能性のある母児に対する曝露低減や生活習慣指導などの今後の予防対策に寄与する可能性があると考えられた。