

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 小林 澄貴

学位論文題名

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)

【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。妊婦の受動喫煙でも児に及ぼす健康への影響が示唆されるため、健康影響の追跡研究が必要である。近年、遺伝的感受性素因による健康影響の個体差が注目され、妊婦自身の喫煙では、遺伝要因との交互作用が出生時体格に及ぼす影響について、PAHs 代謝関連遺伝子多型が出生時体重の減少に関与することが報告されている。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チトクロム P450 (CYP) 1A1、1A2、および 1B1 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、グルタチオン S-転移酵素 (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、妊婦の受動喫煙では、遺伝要因との交互作用が出生時体格に及ぼす影響については報告がほとんどない。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ホート研究で検討することを目的とした。

【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 があつた 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。対象者の基本的属性は妊娠初期に自記式調査票から、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 (rs2066853)、CYP1A2 (rs762551)、CYP1B1 (rs1056836)、GSTM1 (Present/Absent)、GSTT1 (Present/Absent)、および XRCC1 (rs1799782 と rs25487) 遺伝子多型はリアルタイム-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を認めたとし、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 型の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 型の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 型の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* 遺伝子多型の CC 型の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 0.66cm 減少し (P = 0.001)、遺伝-環境相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 型の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 型の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、*CYP1A2*、*CYP1B1* および *XRCC1* 遺伝子多型と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。また、男児と比較して、女児は血流が速いことが報告されており、妊婦の胎盤機能の低下と、男児での血流の低下が、男児の胎児期発育により強い影響を及ぼしたために、男児にのみ影響が認められたと考えられる。

【結論】妊婦の受動喫煙により児の出生時体格は減少し、男児で強い影響が認められた。PAHs 代謝に関わる遺伝子多型で関連が認められたのは、*CYP1A2*、*CYP1B1*、および *XRCC1* 遺伝子多型の 3 つであり、男児でより強い影響があった。妊婦の受動喫煙は胎児発育阻害の要因であり、男児ではより強い影響が出ること、また遺伝的なハイリスク群があることがわかった。