

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17348

研究課題名（和文）胎児期の受動喫煙と7歳までの発育：母児の遺伝環境交互作用の影響解明

研究課題名（英文）Association between prenatal passive smoking and maternal and child's genetic polymorphisms on child's growth up to 7 years of age

研究代表者

小林 澄貴（KOBAYASHI, Sumitaka）

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任講師

研究者番号：10733371

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：出生前向きコホートを使って、胎児期の母の受動喫煙曝露と児の7歳までの発育との関連と、発育に及ぼす遺伝環境相互作用の影響を検討した。胎児期の非喫煙者と比較して、受動喫煙者の出生時体格との関連はなかったものの、受動喫煙者の1歳半から7歳までの児の体重は小さかった。児の7歳までの発育に対して、母児の異物代謝酵素(CYP1A1, CYP1A2, GSTM1など)や肥満関連遺伝子(FTO)などの20か所の一塩基多型は、胎児期の母の受動喫煙曝露との交互作用を引き起こさない可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

出生前向きコホート研究から胎児期の母の受動喫煙曝露評価および生後の受動喫煙曝露評価を行い、児の7歳までの発育アウトカムへの影響、ならびに遺伝環境相互作用も含めて検討した研究は世界でも限られており、わが国ではこれまでほとんど報告されていない。胎児期の母の受動喫煙曝露が就学前までの児の体重に影響が見られ、胎児期の母の受動喫煙曝露であっても児の健康アウトカムに影響する可能性を示した。またわが国の母児の遺伝環境交互作用による健康アウトカムへの影響を本研究で初めて報告した。これらの成果は、規制などの施策への疫学的知見として提供することができる。

研究成果の概要（英文）：Using a prospective birth cohort, I investigated the association between passive smoking during pregnancy mothers and the children's growth up to 7 years of age and the effects of gene-environment interactions on children's growth. Children's Weights between 1.5 and 7 years of passive smokers during pregnancy were lower compared to those of non-smokers during pregnancy. Such as metabolizing enzymes (CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, e.t.c.) and fat-mass and obesity-associated gene (FTO) in mothers and children, 20 single nucleotide polymorphisms did not interact with maternal passive smoking during pregnancy on children's growth up to 7 years.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：受動喫煙 妊婦 小児 発育 遺伝子多型 異物代謝酵素 肥満遺伝子 遺伝環境交互作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の2017年の喫煙率は18.2%である(日本たばこ産業, 2017)。また妊婦の受動喫煙率は53.0%と報告されている(Yilaら, 2012)。たばこ煙中には約4000種の化学物質が含まれ(厚生労働省, 2008)、発がん性を有する多環芳香族炭化水素(PAHs)は芳香族炭化水素受容体(AHR)と結合し核内に移行する。そしてAHR核転写因子(ARNT)と結合してシトクロムP450(CYP)1系によって代謝され、さらにグルタチオンS-転移酵素(GSTs)によって代謝中間体は解毒され体外に排泄される(Harperら, 2002他)。一部は代謝中間体がDNAと付加体を形成し、がん変異原となる。DNA付加体からDNAに戻る修復機構があり、*X-ray cross-complementing gene 1(XRCC1)*などのDNA修復遺伝子がはたらく。申請者は、妊婦の*XRCC1*遺伝型が出生体重の減少に影響することを初めて明らかにした(Kobayashiら, 2016)。そして、*AHR*および*XRCC1*のSNPsの違いは胎児期の受動喫煙と出生体重との量反応関係に影響し(Kobayashiら, 2017)、さらに、*CYP1A1*の一塩基多型(SNPs)の違いが胎児期の受動喫煙と児の3歳までの発育との関連に影響することも明らかにした(Braimoh & Kobayashiら, 2017)。申請者の研究結果は、胎児期の受動喫煙と妊婦のSNPsとの交互作用による7歳までの発育に及ぼす可能性を示唆するものである。刺激として感受しやすい児の発育に及ぼす環境要因のみならず、遺伝的要因と環境的要因との交互作用による7歳までの発育への影響の増大が懸念され、研究として重要である。

児のSNPsでは、脂質代謝に関わるアポリポタンパクA5遺伝型が児のメタボリックシンドロームのリスク増加に影響(Salehiら, 2017)、肥満関連の*Fat mass and obesity associated gene(FTO)*遺伝型が6歳の肥満に影響(Krishnanら, 2017)、レプチン受容体遺伝型が6-15歳のボディマス指数(BMI)に影響(Olzaら, 2017)、そして性ホルモン関連のエストロゲン受容体1型(ESR1)遺伝型が11歳の肥満に影響した報告(Tobiasら, 2007)と多数あるものの、胎児期の受動喫煙を考慮した研究はまだない。また疫学研究では胎児期の(受動・能動)喫煙と生後発育との関連について多くの知見があるものの(Robinsonら, 2016他)、結果が一致していない。結果が一致しない要因の一つとして、胎児期の受動喫煙と母児の遺伝環境交互作用によるものと示唆される。

2. 研究の目的

母児のSNPsの違いは、同じ受動喫煙レベルであったとしても7歳までの発育に影響を及ぼすことになるのでリスク因子となる。特定のSNPsをもつ母児は遺伝的なハイリスク群となりうる。(1)胎児期の受動喫煙は7歳までの発育に直接的に影響するか?(2)この直接的な影響は、母児の遺伝子型の違いによって、7歳までの発育に違いを引き起こすか?を検討することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

2001年に出生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研究(以下、北海道スタディ)(研究主宰者:岸玲子北海道大学特別招へい教授)(n=504)」を用いて、収集された質問票への回答を得た後、胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育アウトカムとの関連を検討した。また遺伝環境交互作用の影響を評価するため、母体血および臍帯血DNAのSNPsを解析し、胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育との関連を検討した。

(1)胎児期の母の受動喫煙曝露評価:パートナーと同居者の喫煙状況の情報は質問票を使って入手した。妊娠中期以降後期までのパートナーあるいは同居者の喫煙ありを受動喫煙曝露ありの人(受動喫煙者)と定義した。

(2)母のSNPs解析:母体血からDNAを抽出した後、Applied Biosystems社製のTaqMan法を使って*AHR*(dbSNP ID:rs2066853)、*CYP1A1*(rs1048943とrs4646903)、*CYP1A2*(rs762551)、*CYP1B1*(rs1056836)、*EPHX1*(rs1051740)、*GSTM1*(Ins/Del)、*GSTT1*(Ins/Del)、*GSTP1*(rs1695)、および*CYP2E1*(rs2031920)の10SNPsを解析した。

(3)児のSNPs解析:臍帯血からDNAを抽出した後、Fluidigm社製のマイクロフリューディック遺伝子解析EP1システムを使って*FTO*(dbSNP ID:rs1121980、rs11642841、rs12149832、rs1421084、rs1421085、rs1558902、rs17817449、rs6499640、rs9922619、およびrs9930506)の10SNPsを解析した。

(4)生後7歳までの発育アウトカム評価:出生時体格の情報は出産時のカルテから情報入手した。1歳半健診、3歳検診、および入学時健診(7歳)の情報は質問票を使って入手した。1歳半健診で得られた体格情報を1歳半の体格、3歳検診で得られた体格情報を3歳の体格、入学時健診で得られた体格情報を7歳の体格と定義した。

(5)統計解析方法:重回帰分析で検討した。出生時アウトカムの場合の調整因子は母の年齢、非妊娠時母体重、出産歴、母の喫煙、母の飲酒、帝王切開、在胎週数、および児の性別とした。1歳半時アウトカムの場合の調整因子は胎児期の母の喫煙、児の性別、出生体重、誕生日から1歳半調査票までの日数、母の1歳半での喫煙、パートナーの喫煙、母乳栄養または混合栄養とした。3歳時アウトカムの場合の調整因子は胎児期の母の喫煙、児の性別、出生体重、誕生日から3歳時検診までの日数、母の3歳での喫煙、パートナーの3歳での喫煙、母乳栄養または混合栄養とした。7歳時アウトカムの場合の調整因子は胎児期の母の喫煙、児の性別、出生体重、誕生日から7歳時検査までの日数、母の7歳での喫煙、パートナーの7歳での喫煙、母乳栄養または混合栄養とした。

4. 研究成果

本研究の成果として、以下の胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育に関する新たな関連を明らかにすることができた。加えて、遺伝環境交互作用の影響を示すことができた。

(1)母児の遺伝型を考慮しない場合の胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育(表1)

非喫煙者と比較して、受動喫煙者の出生体重と出生身長の違いは認められなかった。受動喫煙者の1歳半体重は449g(95%CI:64,835)小さく、3歳体重は0.8kg(95%CI:0.2,1.3)小さく、そして7歳体重は1.3kg(95%CI:0.2,2.4)小さかったものの、1歳半から7歳までの身長に違いは認められなかった。

表1.胎児期(妊娠中期~後期)の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育

母の受動喫煙状況	出生体重(g) (95%CI)	出生身長(cm) (95%CI)	1歳半体重(g) (95%CI)	1歳半身長(cm) (95%CI)
非喫煙者	Reference	Reference	Reference	Reference
受動喫煙者	-27(-92,38)	-0.3(-0.7,0.0)	-449(-835,-64)*	-0.5(-1.5,0.4)
	3歳体重(kg) (95%CI)	3歳身長(cm) (95%CI)	7歳体重(kg) (95%CI)	7歳身長(cm) (95%CI)
非喫煙者	Reference	Reference	Reference	Reference
受動喫煙者	-0.8(-1.3,-0.2)**	-0.5(-2.0,0.9)	-1.3(-2.4,-0.2)*	-1.1(-2.7,0.5)

重回帰分析。

は体重あるいは身長の変化量を示す。

*P<0.05; **P<0.01。

(2)母児の遺伝型で層別した場合の胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育(表2)

GSTM1(Ins/Del)-Del型をもつ非喫煙者と比較して、受動喫煙者の1歳半体重は728g(95%CI:180,1276)小さく、3歳体重は1.1kg(95%CI:0.3,1.8)小さく、そして7歳体重は2.2kg(95%CI:0.8,3.5)小さかった。一方、*GSTM1*-Ins型をもつ非喫煙者と比較して、受動喫煙者の1歳半から7歳までの体重に違いは認められなかった。*FTO*(rs9922619)-GG型をもつ児の場合、非喫煙者と比較して受動喫煙者の1歳半体重は695g(95%CI:6,1383)小さく、そして3歳体重は1.5kg(95%CI:0.5,2.6)小さかったものの、7歳体重に違いはなかった。*FTO*-GT/TT型をもつ児の場合、非喫煙者と比較して受動喫煙者の1歳半から7歳までの体重に違いはなかった。*GSTM1*(Ins/Del)および*FTO*(rs9922619)遺伝型以外の18SNPsでは、胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの発育との関連はなかった。

表2.胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの体重:母児の遺伝型で層別解析

母の <i>GSTM1</i> (Ins/Del)	母の受動喫煙状況	1歳半体重(g) (95%CI)	3歳体重(kg) (95%CI)	7歳体重(kg) (95%CI)
Ins型	非喫煙者	Reference	Reference	Reference
	受動喫煙者	-291(-848,266)	-0.4(-1.2,0.5)	-0.6(-2.3,1.1)
Del型	非喫煙者	Reference	Reference	Reference
	受動喫煙者	-728(-1276,-180)*	-1.1(-1.8,-0.3)**	-2.2(-3.5,-0.8)**
児の <i>FTO</i> (rs9922619)	母の受動喫煙状況	1歳半体重(g) (95%CI)	3歳体重(kg) (95%CI)	7歳体重(kg) (95%CI)
GG型	非喫煙者	Reference	Reference	Reference
	受動喫煙者	-695(-1383,-6)*	-1.5(-2.6,-0.5)**	-1.0(-3.0,1.0)
GT/TT型	非喫煙者	Reference	Reference	Reference
	受動喫煙者	-25(-967,917)	-1.1(-2.5,0.3)	-2.4(-5.2,0.4)

重回帰分析。

は体重あるいは身長の変化量を示す。

*P<0.05; **P<0.01。

(3)生後7歳までの発育:胎児期の母の受動喫煙曝露と母児の遺伝型との交互作用による影響(表3)

(2)で胎児期の母の受動喫煙と生後7歳までの発育との関連は母の*GSTM1*(Ins/Del)遺伝型と児の*FTO*(rs9922619)遺伝型によって異なることがわかったので、交互作用項を検討したところいづれもP>0.05であり交互作用は認められなかった。

表3.胎児期の母の受動喫煙曝露と生後7歳までの体重:母児の遺伝型との交互作用

	1歳半体重(g) (95%CI)	3歳体重(kg) (95%CI)	7歳体重(kg) (95%CI)

受動喫煙者	-402(-863,59)	-0.6(-1.3,0.1)	-1.6(-3.0,-0.3)*
<i>GSTM1</i> -Del 型	315(-47,676)	0.4(-0.2,1.0)	-0.4(-1.7,0.9)
受動喫煙 × <i>GSTM1</i> -Del 型	$P_{int}=0.568$	$P_{int}=0.378$	$P_{int} = 0.402$
受動喫煙者	-374(-954,206)	-1.1(-2.0,-0.2)	-1.6(-3.4,0.2)
<i>FTO</i> -GT/TT 型	-132(-642,378)	-0.3(-1.1,0.6)	-0.1(-2.0,1.8)
受動喫煙 × <i>FTO</i> -GT/TT 型	$P_{int}=0.610$	$P_{int}=0.827$	$P_{int}=0.730$

重回帰分析。

は体重あるいは身長の変化量を示す。

P_{int} は交互作用項の P 値を示す。

* $P<0.05$; ** $P<0.01$ 。

胎児期の母の受動喫煙曝露が7歳までの発育に及ぼす影響について、母児の異物代謝酵素、受容体、および肥満遺伝子の遺伝型を考慮した初めての研究である。遺伝環境交互作用項が有意ではない結果が得られた。胎児期の母の受動喫煙曝露要因と母児の遺伝因子のそれぞれの結果をみると受動喫煙曝露要因のみで7歳体重の平均値に差があった。結論として、母児の遺伝環境交互作用はなかったと示唆された。

本研究の限界として、サンプルサイズが限られており、統計学的パワーが十分でなかった可能性がある。今後、さらに大きなサンプルサイズで再検討する必要がある。今後は、さらに大きなサンプルサイズで学童期までの発育についても検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kobayashi S, Sata F, Hanaoka T, Braimoh TS, Ito K, Tamura N, Araki A, Itoh S, Miyashita C, Kishi R	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 Association between maternal passive smoking and increased risk of delivering small-for-gestational-age infants at full-term using plasma cotinine levels from The Hokkaido Study: a prospective birth cohort	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e023200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2018-023200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 小林澄貴, 佐田文宏, 花岡知之, チチローラ・プライモー, 伊藤久美子, 田村菜穂美, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 宮下ちひろ, 岸玲子	4. 巻 33
2. 論文標題 胎児期の受動喫煙曝露が正期産のSmall-for-gestational-age (SGA) に及ぼす影響：前向き出生コホート研究（北海道スタディ）	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 北海道公衆衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 10 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林澄貴
2. 発表標題 環境化学物質の次世代影響に関する出生コホート『北海道スタディ』の概要と成果：出生時体格に及ぼす胎児期の環境要因と遺伝的要因に関する知見を中心に
3. 学会等名 DOHaD疫学セミナー第8回例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林澄貴, 佐田文宏, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 佐々木成子, 坂晋, 岩崎雄介, 岸玲子
2. 発表標題 胎児期有機フッ素化合物濃度と出生体重との関連：異物代謝酵素遺伝型の修飾による影響 - 北海道スタディ
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林澄貴, 佐田文宏, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, ホウマヌ・グウダルジ, 岩崎雄介, 三井貴彦, 守屋仁彦, 篠原信雄, 長和俊, 岸玲子
2. 発表標題 妊娠中有機フッ素化合物曝露と臍帯血中の性ホルモン濃度との関連：遺伝環境相互作用の影響 北海道スタディ
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林澄貴, 佐田文宏, ホウマヌ・グウダルジ, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 佐々木成子, 岡田恵美子, 岩崎雄介, 那須民江, 岸玲子
2. 発表標題 胎児期有機フッ素化合物曝露と脂肪酸濃度：遺伝子との相互作用の影響 北海道スタディ
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Kishi R, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Miura R, Minatoya M	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 217頁
3. 書名 Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease	

1. 著者名 Sata F, Kobayashi S, Kishi R	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 557頁
3. 書名 Health Impacts of Developmental Exposure to Environmental Chemicals	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学環境健康科学研究教育センター
<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/>
環境と子どもの健康に関する研究・北海道スタディ
<https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	荒木 敦子 (ARAKI Atsuko) (00619885)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任准教授 (10101)	
研究協力者	宮下 ちひろ (MIYASHITA Chihiro) (70632389)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任准教授 (10101)	