

分担課題：不育症に係わる遺伝要因、環境要因及びそれらの交互作用

研究分担者 佐田 文宏 国立保健医療科学院疫学部社会疫学室 室長
山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学講座 教授

研究要旨

原因不明の不育症は、一種の生活習慣病とみなされ、遺伝要因に環境要因が加わり、交互に影響し合うことにより発症するものと考えられている。環境要因を評価しようとする場合、交絡要因をコントロールするのが難しく、正確な曝露量を評価したデータを取ることが困難であるため、一致した結果は得られていない。しかしながら、喫煙、コカイン服用、中等度の飲酒、カフェイン摂取、肥満は不育症と関連があるという報告がある。本研究では、妊婦の生活習慣、居住環境、ストレス要因等の環境要因及び異物・ステロイド・葉酸・アルコール代謝、サイトカイン等の生活習慣と関連が深いと考えられる遺伝子多型と不育症との関連を症例対照研究の形で検討した。2001～2006年に北海道大学病院産科の不育症外来を受診した女性（不育症、総数 252 例）と産後外来を受診し、流産、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮内胎児発育遅延等の既往のない健常経産婦（対照、総数 349 例）に対し、食事・生活習慣、居住環境、職業、妊娠初期の健康状態、産科既往歴、ストレスと関連した状態-特性不安（STAI）に関する質問紙調査を実施し、採血を行った。ストレスに対する不安を示す状態尺度（A-State）の得点、比較的安定した個人内特性を示す特性尺度（A-Trait）の得点を求めた。生活習慣と関連が深いと考えられる代謝酵素、サイトカイン等の一塩基多型（SNPs）20 種を allelic discrimination（TaqMan）assay により、遺伝子型を解析した。

最近の妊娠以前及び妊娠期間中に、症例群のうち各々 19.2%、6.4%に喫煙習慣があり、対照群の各々の喫煙者 27.1%、12.8%に比べ、喫煙者の割合は少ない傾向がみられた（各々 $p = 0.07$ 、 $p = 0.05$ ）。症例群の平均睡眠時間（SD）は、6.9（1.0）時間/日、対照群の平均睡眠時間（SD）は、6.6（1.3）時間/日であったが（ $p < 0.05$ ）、睡眠充足感には有意差はみられなかった。また、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感は症例群のほうが少なかった（ $p < 0.01$ ）。ストレスに関しては、症例群の A-State の平均得点（SD）は、39.6（10.1）、対照群の平均得点（SD）は、37.7（9.3）、症例群の A-Trait の平均得点（SD）は、43.2（9.7）、対照群の平均得点（SD）は、41.0（9.9）であり、いずれも症例群が高値を示した（ $p < 0.05$ ）。居住環境に関しては、（1）現在の居住地、（2）住宅の階数、（3）廃棄物（ごみ）処理施設からの距離、（4）製紙工場からの距離及び（5）幹線道路（片道2車線以上）からの距離に関して、症例群と対照群の頻度差を比較したが、いずれも有意ではなかった。遺伝要因に関しては、*CYP1A1* 遺伝子 rs4646903 の CC 型において、不育症のリスクが上昇した（オッズ比 2.17、95%信頼区間 1.03-4.60）。一方、*MTHFR* 遺伝子 rs1801133 の TT 型（オッズ比 0.17、95%信頼区間 0.04-0.77）、*MTR* 遺伝子 rs1805087 の AG 型（オッズ比

0.17、95%信頼区間 0.04-0.77) 及び *COMT* 遺伝子 rs4680 の AA 型(オッズ比 0.17、95%信頼区間 0.04-0.77)において、不育症のリスクは低下した。

本研究から、不育症患者は、ストレス状況において、不安を喚起させやすい特性を有することが示唆された。一方、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感は、かえって不育症に対して防御的に働くことが示唆された。また、異物・ステロイド・葉酸代謝に係わる個人の体質は、不育症リスクに影響を及ぼすことが示唆された。

A. 研究目的

不育症の病因としては、転座や子宮形態異常のような原因の明白なものを除けば、一種の生活習慣病とみなされ、遺伝要因に環境要因が加わり、交互に影響し合うことにより発症するものと考えられている。環境要因としては、食事・生活習慣、居住環境およびストレス要因などが不育症のリスクに関与することに関心が持たれている。このような環境要因を評価しようとする場合、交絡要因をコントロールするのが難しく、正確な曝露量を評価したデータを取ることが困難であるため、一致した結果は得られていない(1)。しかしながら、いくつかの環境要因が妊娠アウトカムに影響を与えることは報告されてきた(1-6)。喫煙は、栄養膜機能に悪影響を及ぼし、量依存的に不育症のリスクを上昇させる(2)。コカイン服用は喫煙とともに、不育症のリスクを上昇させる(3)。中等度の飲酒は、妊娠初期の不育症のリスクを上昇させる(4)。カフェイン摂取も量依存的に不育症リスクとの関連が見られ、1日当たり300mg以上の摂取で不育症リスクを有意に上昇させる(5)。BMI 30kg/m²を超える肥満は、妊娠初期の流産、不育症のリスクを上昇させる(6)。

本研究では、妊婦の食事・生活習慣、居住環境およびストレス要因等の環境要因及びこれらと関係が深いと考えられる代謝酵素、サイトカイン等の遺伝子多型が不育症に及ぼす影響を明らかにすることを目的に実施した。

B. 研究方法

(1) 妊婦の生活習慣、ストレス要因および居住環境

2001~2006年に北海道大学病院産科の不育症外来を受診した女性(不育症、総数 254例)と産後外来を受診し、流産、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮内胎児発育遅延等の既往のない健常経産婦(対照、総数 349例)に対し、食事・生活習慣、居住環境、職業、妊娠初期の状態、産科既往歴、ストレスと関連した状態-特性不安(STAI)に関する質問紙調査票を配布し、自己記入してもらった後回収した。ストレスに対する

不安を示す状態尺度(A-State)の得点、比較的安定した個人内特性を示す特性尺度(A-Trait)の得点を算出し、症例群と対照群の平均値、標準偏差を求めた。居住環境に関しては、設問毎に症例群、対照群の割合を求めた。症例-対照群間の平均値の差を独立したt検定により、比率を χ^2 検定により解析した。

(2) 代謝酵素、サイトカイン等の遺伝子多型(表1)

異物・ステロイド・葉酸・アルコール代謝、サイトカイン等の生活習慣と関連が深いと考えられる一塩基多型(SNPs)を20種類選定した。即ち、*CYP1A1* 遺伝子 rs4646903 (3698T>C)、*GSTP1* 遺伝子 rs1695 (I105V)、*COMT* 遺伝子 rs4680 (V158M)、*NQO1* 遺伝子 rs1800566 (P187S)、*PAPPA* 遺伝子 rs7020782 (Y1224S)、*COASY* 遺伝子 rs615942 (Ser55Tyr)、*MTHFR* 遺伝子 rs1801133 (Ala222Val)、rs1801131 (Glu429Ala)、*MTR* 遺伝子 rs1805087 (Asp919Gly)、*PPARG* 遺伝子 rs1801282 (Pro12Ala)、*ADH1B* 遺伝子 rs1229984 (His48Arg)、*MTRR* 遺伝子 rs10380 (His595Tyr)、*ADRB3* 遺伝子 rs4994 (Trp64Arg)、*ALDH2* 遺伝子 rs671 (Glu504Lys)、*IL1A* 遺伝子 rs1800587 (-889C>T)、rs17561 (Ala114Ser)、*IL1B* 遺伝子 rs16944 (-511C>T)、rs1143627 (-31C>T)、*IL2* 遺伝子 rs2069762 (-384 T>G) 及び *IL6* 遺伝子 rs1800796 (-634C>G) を allelic discrimination (TaqMan) assay により、遺伝子型を解析した。不育症をアウトカムとして、母親の年齢及び喫煙・飲酒習慣で調整したロジスティック回帰分析により、年齢及び喫煙・飲酒習慣で調整したオッズ比と 95%信頼区間を求めた。統計解析には SPSS 17.0 を用いた。(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会及び国立保健医療科学院において承認のうえ実施した。インフォームドコンセントは「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。研究への参加は自由意志により、自発的に中

止しても不利益を被らないよう配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。以上のように、本研究は、倫理面の十分な配慮のうえ行なった。

C. 研究結果

(1) 妊婦の生活習慣、ストレス要因および居住環境 (図1)

症例群の平均年齢 (SD) は、34.2 (5.6) 歳、対照群の平均年齢 (SD) は、31.0 (5.2) 歳であった ($p < 0.01$)。最近の妊娠以前及び妊娠期間中に、症例群のうち各々 19.2%、6.4% に喫煙習慣があり、対照群の各々の喫煙者 27.1%、12.8% に比べ、喫煙者の割合は少ない傾向がみられた (各々 $p = 0.07$ 、 $p = 0.05$)。症例群の平均睡眠時間 (SD) は、6.9 (1.0) 時間/日、対照群の平均睡眠時間 (SD) は、6.6 (1.3) 時間/日であったが ($p < 0.05$)、睡眠充足感には有意差はみられなかった。また、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感には症例群のほうが少なかった ($p < 0.01$)。ストレスに関しては、症例群の A-State の平均得点 (SD) は、39.6 (10.1)、対照群の平均得点 (SD) は、37.7 (9.3)、症例群の A-Trait の平均得点 (SD) は、43.2 (9.7)、対照群の平均得点 (SD) は、41.0 (9.9) であり、いずれも症例群が高値を示した ($p < 0.05$)。居住環境に関しては、(1) 現在の居住地、(2) 住宅の階数、(3) 廃棄物 (ごみ) 処理施設からの距離、(4) 製紙工場からの距離及び (5) 幹線道路 (片道2車線以上) からの距離に関して、症例群と対照群の頻度差を比較したが、いずれも有意ではなかった。

(2) 代謝酵素、サイトカイン等の遺伝子多型 (図2, 3)

症例群例-対照群間の *MTHFR* 遺伝子 rs1801133 及び *ALDH2* 遺伝子 rs671 のアレル頻度に有意差がみられた ($P < 0.05$)。また、症例群例-対照群間の *MTHFR* 遺伝子 rs1801133、*MTR* 遺伝子 rs1805087、*ALDH2* 遺伝子 rs671 及び *CYP1A1* 遺伝子 rs4646903 の遺伝子型頻度に有意差がみられた ($P < 0.05$)。

これらの SNPs と不育症リスクとの関連を明らかにするため、交絡因子として年齢、喫煙・飲酒習慣で調整したオッズ比を求めたところ、*CYP1A1* 遺伝子 rs4646903 の CC 型及び劣性遺伝型モデルでは、不育症のリスクが上昇し、オッズ比は各々 2.17 (95% 信頼区間 1.03-4.60) 及び 2.10 (95% 信頼区間 1.06-4.16) であった。一方、*MTHFR* 遺伝子 rs1801133 の TT 型、優性遺伝型モデル及び劣性遺伝型モデル

では、不育症のリスクが低下し、オッズ比は各々 0.23 (95% 信頼区間 0.07-0.71)、0.51 (95% 信頼区間 0.27-0.95) 及び 0.28 (95% 信頼区間 0.10-0.83) であった。また、*MTR* 遺伝子 rs1805087 の AG 型及び優性遺伝型モデルでも、不育症のリスクが低下し、オッズ比は各々 0.36 (95% 信頼区間 0.18-0.75) 及び 0.44 (95% 信頼区間 0.23-0.85) であった。さらに、*COMT* 遺伝子 rs4680 の AA 型及び優性遺伝型モデルでも、不育症リスクは低下し、オッズ比は各々 0.17 (95% 信頼区間 0.04-0.77) 及び 0.18 (95% 信頼区間 0.04-0.77) であった。

D. 考察

流産は、不安、抑うつ、否認、怒り、夫婦関係の崩壊、喪失感、不十分などの顕著な情緒的な反応を引き起こし得る (1)。様々な心理社会要因が免疫系に影響を及ぼし、いわゆる“精神-神経-免疫-内分泌ネットワーク”が流産に関与することが提唱されている (7,8)。特に、免疫系においては、原因不明の流産は Th1/Th2 バランスの不均衡に起因するという仮説が提唱されている (9)。IFN- γ などのサイトカインを分泌する Th1 細胞は感染防御とともにマクロファージを活性化する。IL-4、IL-5 のサイトカインを分泌する Th2 細胞は B 細胞から抗体を作らせる。Th1/Th2 バランスが Th1 の方へ傾けば、母体は胎児を異物として認識し、拒絶反応が起き、流産する可能性がある (10)。また、過剰に Th2 の方へ傾くと、今度は抗体産生が盛んになり、抗リン脂質抗体などの自己抗体が産生され、流産を引き起こす可能性がある。このように、Th1/Th2 バランスの不均衡が生じると流産の可能性が高まる。また、症例群において、抑うつ状態が流産を引き起こし得る要因の一つであることが示唆されている (11)。このような見地から、本研究では、不安ストレス、ライフスタイルとともに Th1 と関連の深い炎症性サイトカインの感受性素因を検討した。不安ストレスの尺度として、状態-特性不安 (STAI) を用い、症例群と対照群との間のストレスに対する不安を示す状態尺度 (A-State)、比較的安定した個人内特性を示す特性尺度 (A-Trait) を比較したところ、いずれも症例群の平均スコアは、対照群に比べると高かった。本研究から、症例群は、ストレス状況において、不安を喚起させやすい特性を有することが示唆された。また、炎症性サイトカインの代表的な SNPs において、症例群と対照群との間に有意な頻度差はみられなかった。しかしながら、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感、睡眠時間には差

がみられた。これらは、精神的なストレスと関連する可能性もあり、今後、精神-神経-免疫-内分泌ネットワークの面から、さらに詳細に検討する必要があると考えられた。

遺伝要因に関しては、異物・ステロイド代謝等のこれまでに妊娠アウトカムに影響を及ぼすと報告のある遺伝子多型のうち、*CYP1A1* 遺伝子 rs4646903 において、不育症のリスクの上昇が認められ、喫煙により増強することが観察された。*CYP1A1* 遺伝子 rs4646903 の変異アリルは、肺がん等の悪性腫瘍のリスクを高めることが知られており(12)、不育症や低出生体重等の妊娠アウトカムに影響を及ぼすことが知られている(13-16)。また、喫煙との相互作用により、疾患リスクが増強することが報告されている(13,16)。*CYP1A1* の活性の高い変異アリルによって、煙草煙に含まれる化学物質から不安定な代謝産物への産生が増加し、細胞内で毒性が増すことが原因と考えられている。本研究において、不育症においても、このような機序により疾患リスクが上昇することが示唆された。

葉酸・アルコール代謝や凝固系に関連する遺伝要因に関しては、これまでに *MTHFR* 遺伝子 rs1801133 と不育症リスクに関して、多くの報告があるが、一致した結果は得られていない(17-21)。Ren らは、メタアナリシスによって、*MTHFR* 遺伝子 rs1801133 は、中国人以外には不育症のリスク要因とはならないことを示した(21)。本邦における先行研究では、日本人においても、rs1801133 は不育症のリスク要因とはならないと報告されている(19, 20)。一方、*MTR* 遺伝子 rs1805087 及び *ALDH2* 遺伝子 rs671 と不育症リスクとの関連に関しては、これまで報告がない。前者は *MTHFR* 遺伝子 rs1801133 とともに、妊婦の血中ホモシス테인濃度の予測変数としての役割を果たしていると報告がある(22)。また、中等度の飲酒は、妊娠初期の不育症のリスクを上昇させると報告がある(4)。今後、メチオニン-ホモシス테인及びアルコール-アルデヒド代謝系等を中心に、生活習慣との関連を含めて詳細に検討する必要があると考えられた。

E. 結論

本研究から、不育症患者は、ストレス状況において、不安を喚起させやすい特性を有することが示唆された。一方、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感は、かえって不育症に対して防御的に働くことが示唆された。また、異物・ステロイド・葉酸代謝に係わる体質は、不育症リスクに影響を及ぼす

ことが示唆された。

[参考文献]

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):601-11. Review.
2. Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28 Suppl 2:84-96.
3. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 1999 Feb 4;340(5):333-9.
4. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*. 2002 Jan-Feb;37(1):87-92.
5. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Feb;82(2):182-8.
6. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1644-6.
7. Kaplan HB. Social psychology of the immune system: a conceptual framework and review of the literature. *Soc Sci Med*. 1991;33(8):909-23.
8. Clark DA, Arck PC, Jalali R, Merali FS, Manuel J, Chaouat G, Underwood JL, Mowbray JF. Psycho-neuro-cytokine/endocrine pathways in immunoregulation during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996 Apr;35(4):330-7.
9. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993 Jul;14(7):353-6.
10. 牧野恒久, 杉 俊隆. 生殖医療の現状と展望 3. 生殖のロス、習慣流産. 産婦人科治療 1999;79(5): 582-7.
11. Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod*. 2002 Oct;17(10):2580-4.

12. Kawajiri K. CYP1A1. IARC Sci Publ. 1999;(148):159-72.
 13. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, Niu T, Wise PH, Bauchner H, Xu X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. JAMA. 2002 Jan 9;287(2):195-202.
 14. Suryanarayana V, Deenadayal M, Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. Hum Reprod. 2004 Nov;19(11):2648-52.
 15. Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage. Semin Thromb Hemost. 2005 Jun;31(3):334-45.
 16. Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, Ishizuka M, Fujita S, Kishi R. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. Mol Hum Reprod. 2006 Feb;12(2):77-83.
 17. Lissak A, Sharon A, Fruchter O, Kassel A, Sanderovitz J, Abramovici H. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. Am J Obstet Gynecol. 1999 Jul;181(1):126-30.
 18. Unfried G, Griesmacher A, Weismüller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. Obstet Gynecol. 2002 Apr;99(4):614-9.
 19. Makino A, Nakanishi T, Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K. No association of C677T methylenetetrahydrofolate reductase and an endothelial nitric oxide synthase polymorphism with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2004 Jul;52(1):60-6.
 20. Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H. MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. Semin Thromb Hemost. 2005 Jun;31(3):266-71.
 21. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril. 2006 Dec;86(6):1716-22.
 22. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL, Braga RC, Hirata RD, Hirata MH, Sampaio-Neto LF, Allen RH, Guerra-Shinohara EM. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. Eur J Clin Nutr. 2008 Aug;62(8):1010-21.
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population. Mol Hum Reprod 2009;15(2):121-30.
 - 2) 天野真理子, 森實真由美, 山田秀人. 不育と遺伝因子. 産婦人科の実際 2010;59(12):1969-83.
 - 3) 佐田文宏, 山田秀人. 早産と遺伝因子. 産婦人科の実際 2010;59(12):1991-2000.
 2. 学会発表
 - 1) Sata F, Yamada H, Nakao H, Minakami H, Kishi R, Imai H. Lifestyle, physical burden and anxiety in pregnant women and recurrent pregnancy loss. 21st International Conference of Environmental Epidemiology, Dublin, Ireland, August 25-29, 2009.
 - 2) Sata F, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Nakao H, Imai H. Maternal smoking and alcohol use during pregnancy, common metabolic polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. 2010 Joint Conference of International Society of Exposure Science & International Society for Environmental Epidemiology, Seoul, Korea, August 28 - September 1, 2010.
 - 3) 佐田文宏, 今井博久: 妊婦の食事、生活環境お

よびストレス要因と不育症リスク. 第 67 回日本
公衆衛生学会総会, 福岡, 平成 20 年 11 月 5-7
日.

- 4) 佐田文宏, 江藤亜紀子, 中尾裕之, 今井博久,
水上尚典, 岸 玲子, 山田秀人. 不育症に係わ
る遺伝要因、環境要因及びそれらの交互作用.
第 21 回日本疫学会学術総会, 札幌, 平成 23 年
1月 21, 22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

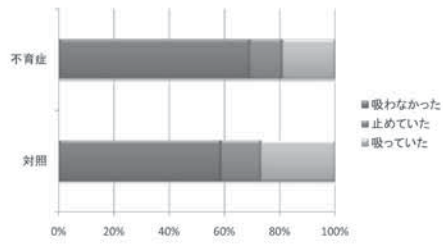
該当なし

表1 代謝酵素、サイトカイン等の 20 一塩基多型 (SNPs)

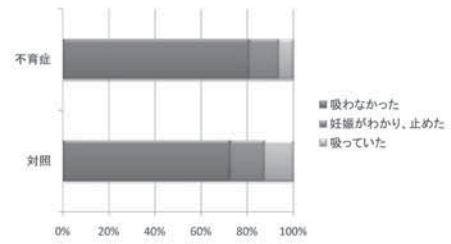
遺伝子	シンボル	rs 番号	染色体	座位
methylenetetrahydrofolate reductase	<i>MTHFR</i>	rs1801133	1	Ala222Val
methylenetetrahydrofolate reductase	<i>MTHFR</i>	rs1801131	1	Glu429Ala
5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	<i>MTR</i>	rs1805087	1	Asp919Gly
interleukin 1, alpha	<i>IL1A</i>	rs1800587	2	-889C>T
interleukin 1, alpha	<i>IL1A</i>	rs17561	2	Ala114Ser
interleukin 1, beta	<i>IL1B</i>	rs16944	2	-511C>T
interleukin 1, beta	<i>IL1B</i>	rs1143627	2	-31C>T
peroxisome proliferator-activated receptor gamma	<i>PPARG</i>	rs1801282	3	Pro12Ala
alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide	<i>ADH1B</i>	rs1229984	4	His48Arg
interleukin 2	<i>IL2</i>	rs2069762	4	-384 T>G
5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	<i>MTRR</i>	rs10380	5	His595Tyr
interleukin 6 (interferon, beta 2)	<i>IL6</i>	rs1800796	7	-634C>G
beta-3-adrenergic receptor	<i>ADRB3</i>	rs4994	8	Trp64Arg
pregnancy-associated plasma protein A, pappalysin 1	<i>PAPPA</i>	rs7020782	9	Ser1224Tyr
glutathione S-transferase pi 1	<i>GSTP1</i>	rs1695	11	Ile105Val
aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)	<i>ALDH2</i>	rs671	12	Glu504Lys
cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1	<i>CYP1A1</i>	rs4646903	15	3698T>C
NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1	<i>NQO1</i>	rs1800566	16	Pro187Ser
CoA synthase	<i>COASY</i>	rs615942	17	Ser55Tyr
catechol-O-methyltransferase	<i>COMT</i>	rs4680	22	Val158Met

図1 妊婦の生活習慣、ストレス要因および居住環境

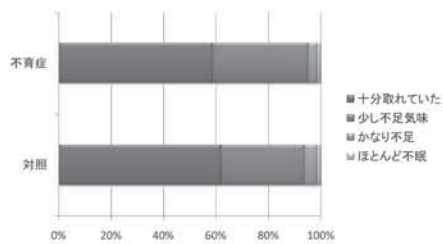
(a) 喫煙習慣(妊娠前)



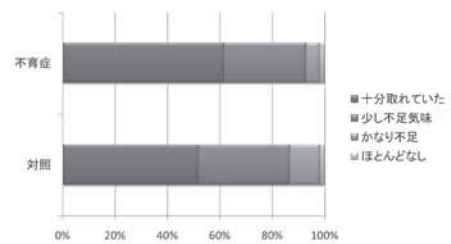
(b) 喫煙習慣(妊娠期間中)



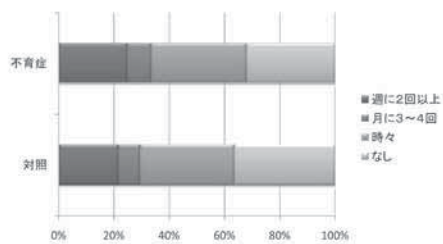
(c) 睡眠



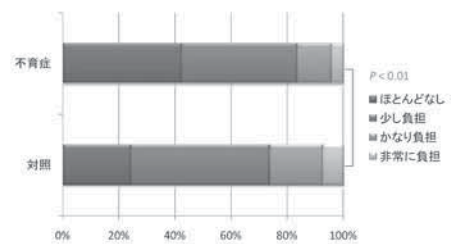
(d) 休養



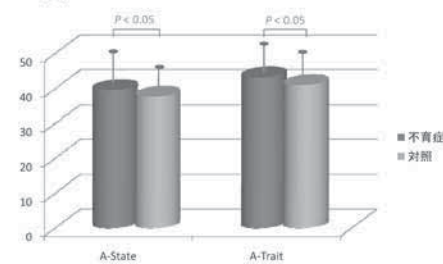
(e) 運動



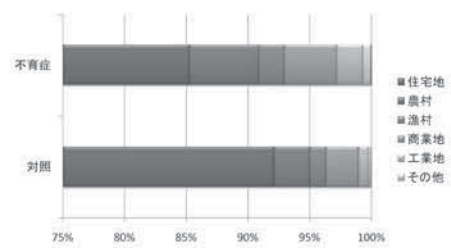
(f) 身体負荷



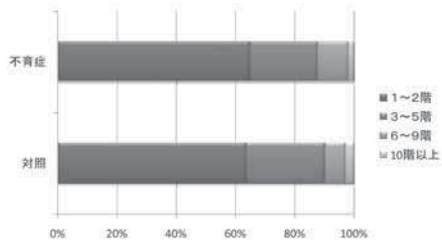
(g) 状態-特性不安検査(STAI)



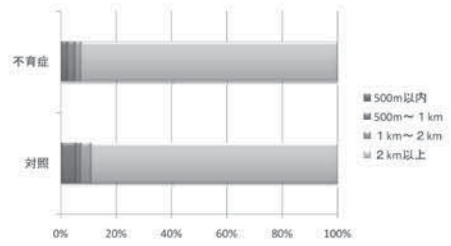
(h) 現在の居住地



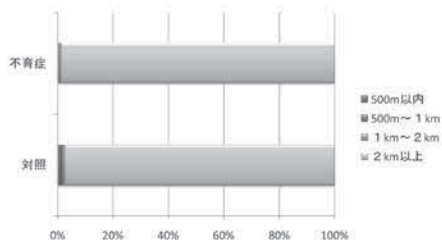
(i) 住宅の階数



(j) 廃棄物(ごみ)処理施設からの距離



(k) 製紙工場からの距離



(l) 幹線道路(片道2車線以上)からの距離

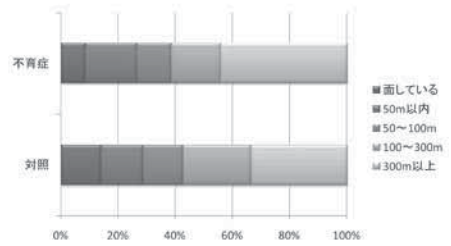
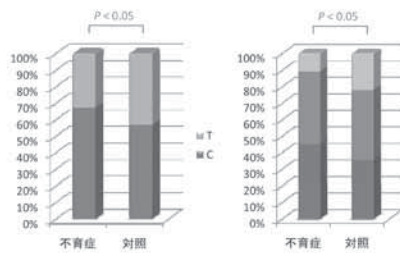
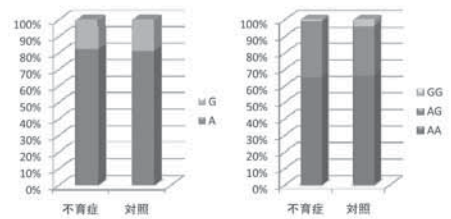


図2 代謝酵素、サイトカイン等の20SNPsのアレル・遺伝子型頻度

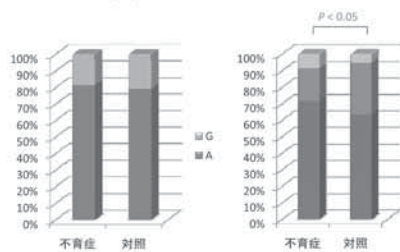
(a) MTHFR rs1801133



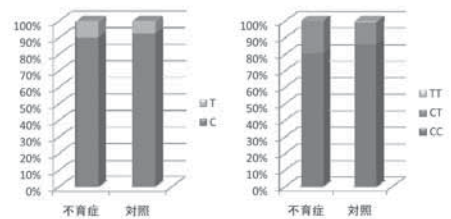
(b) MTHFR rs1801131



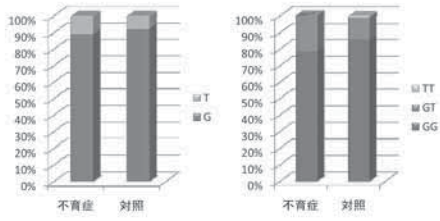
(c) MTR rs1805087



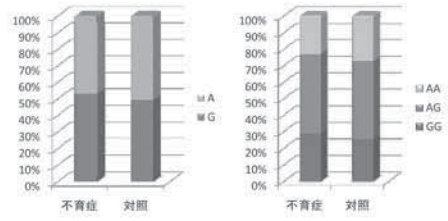
(d) IL1A rs1800587



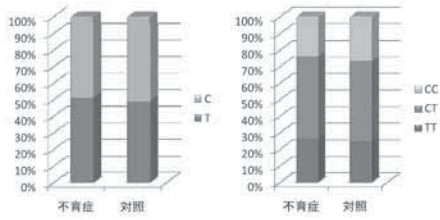
(e) *IL1A* rs17561



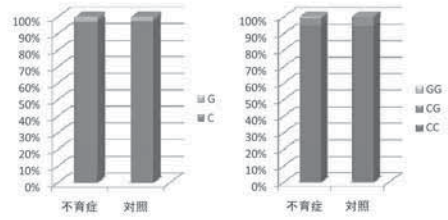
(f) *IL1B* rs16944



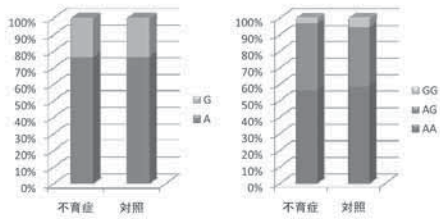
(g) *IL1B* rs1143627



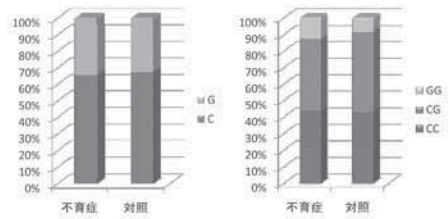
(h) *PPARG* rs1801282



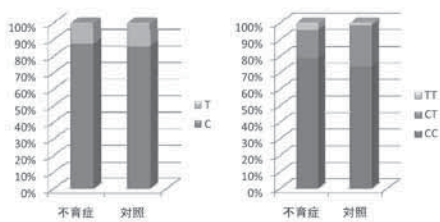
(i) *ADH1B* rs1229984



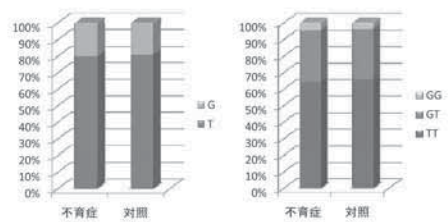
(j) *IL2* rs2069762



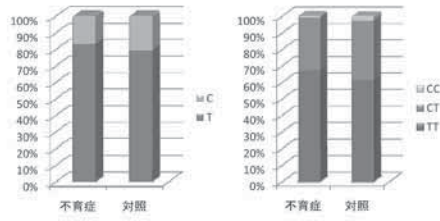
(k) *MTRR* rs10380



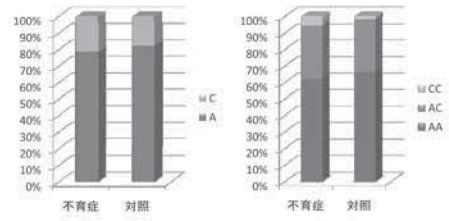
(l) *IL6* rs1800796



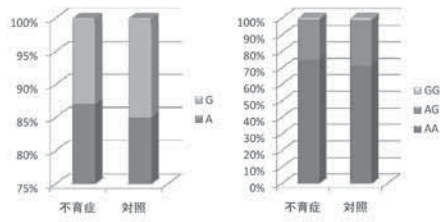
(m) *ADRB3* rs4994



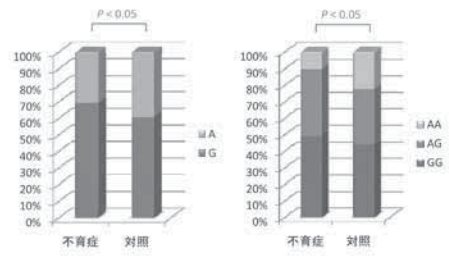
(n) *PAPPA* rs7020782



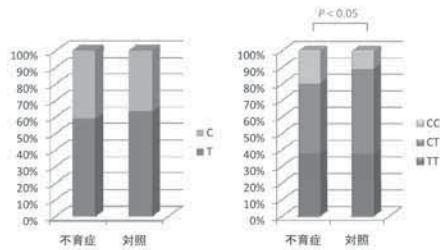
(o) *GSTP1* rs1695



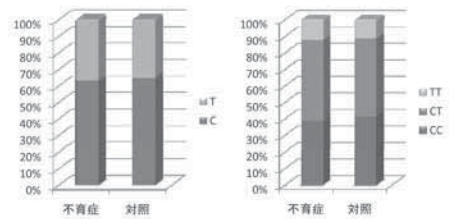
(p) *ALDH2* rs671



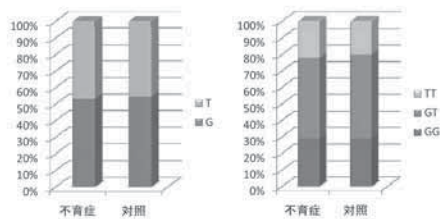
(q) *CYP1A1* rs4646903



(r) *NQO1* rs1800566



(s) *COASY* rs615942



(t) *COMT* rs4680

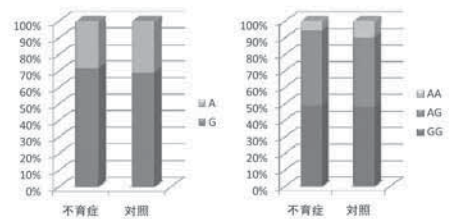
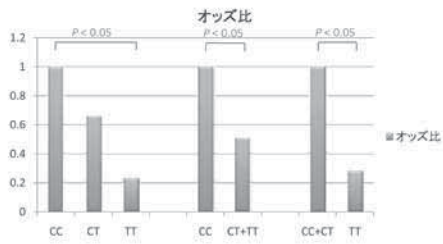
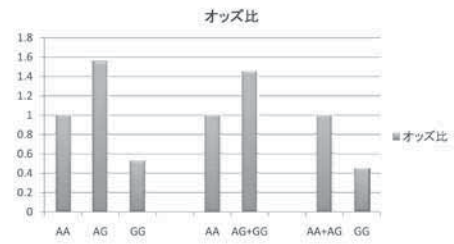


図3 代謝酵素、サイトカイン等の20 SNPsと不育症リスクとの関連

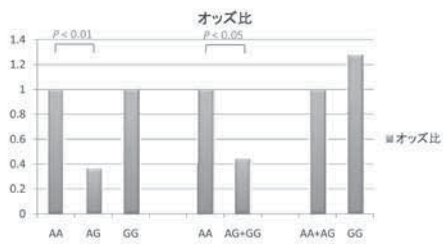
(a) *MTHFR* rs1801133



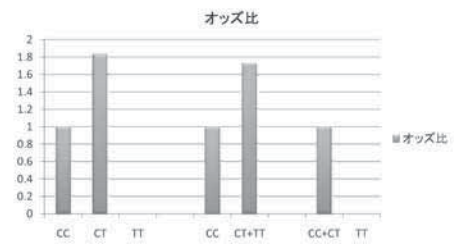
(b) *MTHFR* rs1801131



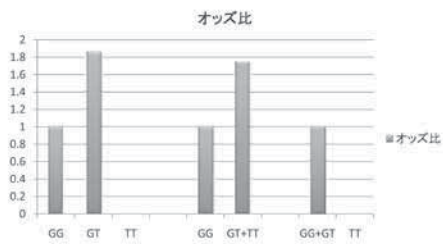
(c) *MTR* rs1805087



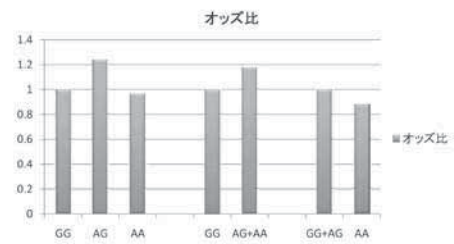
(d) *IL1A* rs1800587



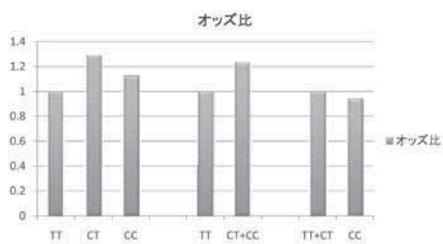
(e) *IL1A* rs17561



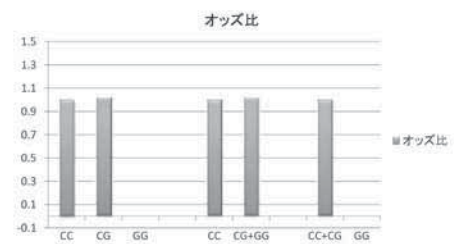
(f) *IL1B* rs16944



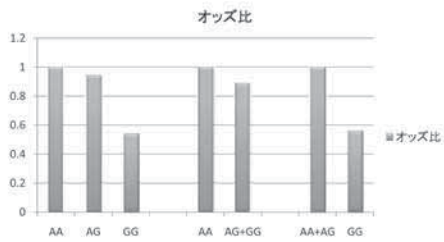
(g) *IL1B* rs1143627



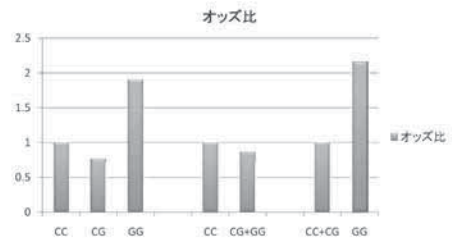
(h) *PPARG* rs1801282



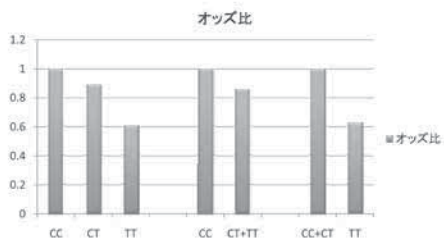
(i) *ADH1B* rs1229984



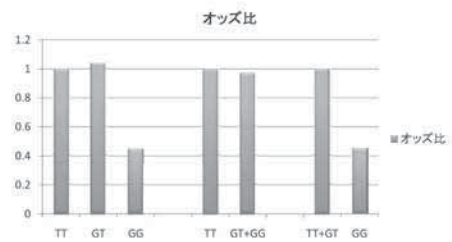
(j) *IL2* rs2069762



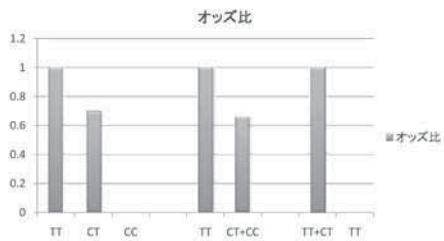
(k) *MTRR* rs10380



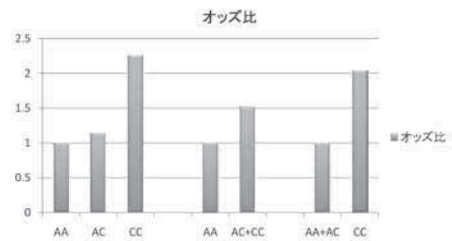
(l) *IL6* rs1800796



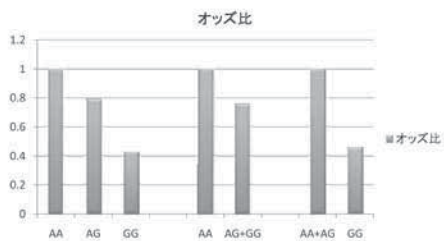
(m) *ADRB3* rs4994



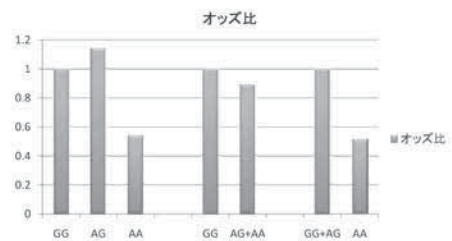
(n) *PAPPA* rs7020782



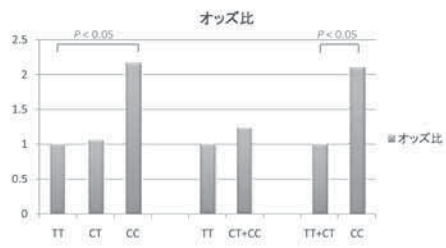
(o) *GSTP1* rs1695



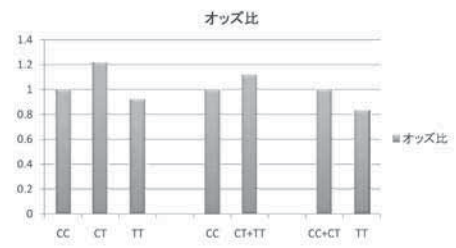
(p) *ALDH2* rs671



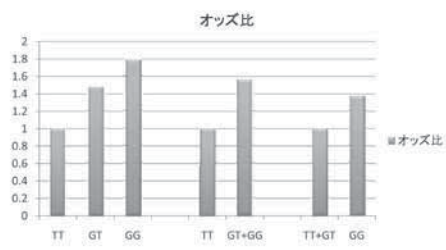
(q) *CYP1A1* rs4646903



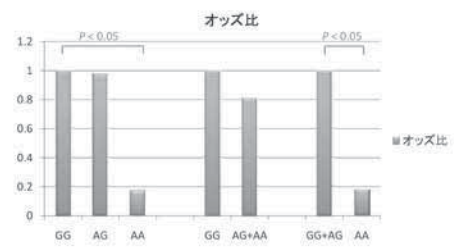
(r) *NQO1* rs1800566



(s) *COASY* rs615942



(t) *COMT* rs4680



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R	Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population.	Mol Hum Reprod	15(2)	121-30	2009
天野真理子, 森實真由美, 山田秀人	不育と遺伝因子	産婦人科の実際	59(12)	1969-83	2010
佐田文宏, 山田秀人	早産と遺伝因子	産婦人科の実際	59(12)	1991-2000	2010