

胎児期ビスフェノールA 曝露影響に関する臍帯血 DNA 網羅的メチル化解析 北海道スタディ

著者	小林 祥子, 三浦 りゅう, 川口 章夫, 宮下 ちひろ, 三宅 邦夫, 松村 徹, 山本 潤, 石塚 真由美, 荒木 敦子, 久保田 健夫, 岸 玲子
雑誌名	DOHaD研究
巻	4
号	1
ページ	103-103
発行年	2015
URL	http://hdl.handle.net/10271/2977

胎児期ビスフェノール A 曝露影響に関する 臍帯血 DNA 網羅的メチル化解析-北海道スタディ

小林祥子¹、三浦りゅう¹、川口章夫²、宮下ちひろ¹、三宅邦夫³、松村徹⁴、山本潤⁴、
石塚真由美⁵、荒木敦子¹、久保田健夫³、岸玲子¹

1. 北海道大学 環境健康科学研究教育センター、2. 山梨大学大学院総合研究部 地域医療臨床研修学講座、3. 山梨大学大学院総合研究部 環境遺伝医学講座、4. いであ株式会社 環境創造研究所、5. 北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座

【背景・目的】

ビスフェノール A (BPA) は内分泌攪乱作用や、胎児期曝露による生後の児の発育発達への影響が懸念される環境化学物質である。本研究では胎児期 BPA 曝露が児のエピゲノムに与える影響を明らかにすることを目的とし、CpG サイトのスクリーニングを行った。

【対象・方法】

北海道スタディ札幌コーホート参加妊婦 (N=514) のうち、出産時情報を有し臍帯血を採取した 278 名を対象とした。臍帯血中 BPA 濃度は ID-LC-MS/MS で測定を行い、濃度を 4 群に分割して解析に用いた。臍帯血 DNA は Illumina 社 HumanMethylation450 BeadChip を用いて約 45 万 CpG サイトのメチル化定量を行った。統計解析は robust linear regression、経験ベイズ法を用い、母年齢・児性別・surrogate variable で調整を行った。以上のデータ処理は、R (ver. 3.1.3)、Bioconductor (ver. 3.0) の minfi, sva, limma を用いて行った。

【結果】

臍帯血中 BPA 濃度の中央値は 0.051 ng/mL (IQR:0.024-0.075 ng/mL) であった。False discovery rate による補正後も、BPA 4 群間のメチル化に有意差が認められた 3 CpG サイトのうち、2 つは 8 番染色体上の *FAM66B*、*CHD7* に位置していた。また男女での層別化解析を行った結果、男児では *CTNBL1*、*KDM6B* を含む 11 CpG、女児では *IL21R*、*CACNA1G* を含む 16 CpG がスクリーニングされた。

【結論】

胎児期 BPA 曝露により、自閉症 (*CHD7*、*CACNA1G*) やニューロンの形態、神経細胞死に関わる遺伝子 (*CTNBL1*、*RICTOR*)、ヒストン脱メチル化酵素遺伝子 (*KDM6B*)、免疫細胞分化遺伝子 (*IL21R*) 近傍の CpG サイトのメチル化変化が示唆された。これらより、胎児期の BPA 曝露がエピゲノム変化を介して神経発達遺伝子、エピゲノム修飾遺伝子、免疫発達遺伝子の発現に影響を与えている可能性が考えられる。今後 Gene Ontology 解析等でどのような機能を有する遺伝子のメチル化に影響があるかについて検討する。また、臍帯血の細胞組成の影響を考慮した上での解析を行うとともに、別集団でのバリデーションを進め、本スクリーニング結果の妥当性について検討を行う。