

令和元年6月6日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08823

研究課題名(和文) 神経管閉鎖障害高発地域の妊婦における微量栄養素要因等の相互作用に関する疫学研究

研究課題名(英文) A study on interaction of micronutrients of pregnant women in a high-risk area of neural tube defects in China

研究代表者

顧 艶紅 (Gu, Yan-Hong)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：30470595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経管閉鎖障害(NTDs)が高発した中国山西省の山間僻地において、妊婦の甲状腺ホルモンの一つであるフリーT4レベルと血中葉酸代替指標である総ホモシステインのレベルについて検討した結果、妊婦の血中の甲状腺ホルモンレベルが血中総ホモシステインとNTDsとの関連(オッズ比)に影響することを明らかにした。遺伝子多型の解析結果では本地域には近親婚の存在は否定できない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経管閉鎖障害に関する本疫学研究では、妊婦における2つの因子を同時に検討し、甲状腺ホルモンレベルが総ホモシステインの効果の修飾因子として、NTDs発症と関連することを明らかにした。生化学上の機序に関する研究報告も本疫学研究成果を支持する。本研究成果は妊娠可能な女性にとって、葉酸摂取だけでなく、甲状腺ホルモンレベルも大切な要素であることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：In a rural mountain area of China where a higher prevalence of neural tube defects (NTDs) and abnormal iodine intake has been reported, we attempted to examine the role of maternal thyroid hormones (free T4) and serum total homocysteine (tHcy) levels in pregnant women. Some single nucleotide polymorphisms were also analysed. Levels of tHcy are risk factors for NTDs influenced by free T4 levels in this inbred area of China.

研究分野：衛生学・公衆衛生学

キーワード：妊娠 甲状腺ホルモン 葉酸代謝 微量栄養素 神経管閉鎖障害 疫学分析 効果の修飾 交互作用

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

八十年代末に中国の北部と南部に行なった中国と米国の神経管閉鎖障害 (Neural tube defects, NTDs) に関する国際共同研究成果の公表によって、2000 年頃に日本を含む各国が NTDs の発症リスク低減のため、妊娠の可能性のある女性に対して葉酸の摂取を推奨している。しかし、妊婦への葉酸と複合ビタミンの補充が、7 割の NTDs の発生しか防げない、他の要因も関わっていると考えられる。NTDs の有病率が出生 1 万人に 199.4 人であった中国山西省の山間僻地において、繰り返し流産や無脳児などの NTDs 児を妊娠する妊婦がおられる。山間僻地等では血中の葉酸を直接に測る条件がない場合は、葉酸の代替指標として冷凍血清中の葉酸の代謝物である総ホモシステインを測る方法がある。葉酸が欠乏した場合は、高くなった総ホモシステインレベルと NTDs との関連に関する先行研究成果が報告された。さらに、この地域はヨウ素欠乏地域でもあり、ヨウ素添加食塩によるヨウ素の過剰摂取の報告もあった。ヨウ素の摂取異常が、妊婦の甲状腺ホルモンのレベルに影響すると考えられる。妊婦の甲状腺ホルモンのレベルが胎児脳の発育に大きな影響を与えるため、本地域の妊婦の葉酸代謝状況だけでなく、甲状腺ホルモンについて調べ、分析する必要がある。

2. 研究の目的

妊婦の甲状腺ホルモンの一つであるフリーT4 レベルと血中葉酸代替指標である総ホモシステインのレベルについて検討し、両者と NTDs との関連について疫学・統計学解析を行ない、明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

本研究は妊婦への葉酸補充の政策の開始直前に中国山西省の山間部僻地に NTDs の高発地域に行なった症例対照研究であった。健常児を分娩した妊婦を対照群、超音波検診で NTDs 児（無脳症や複雑な先天異常児など）と診断され、治療のため、人工流産した妊婦を症例群とした。治療処置時に採取した末梢血と尿液のサンプルを冷凍し、北京市内に搬送し、関連項目を測定した。本研究は中国の国家プロジェクトのチームで取ったデータの二次利用である。統計ソフトに関して、PASW statistics 17 と SAS9.4（コクランアーミテージの傾向検定）を利用した。

4. 研究成果

(1) 単変量解析では血中総ホモシステインレベルは対照群より症例群のほうが統計的に有意に高く (P 値=0.040)、先行研究と同じ結果であった。妊娠早期の血中フリーT4 レベルは対照群より症例群のほうが統計的に有意に低かった (P 値=0.001)。妊娠早期の尿中ヨウ素の濃度は対照群より症例群のほうが統計的に有意に高かった (P 値=0.02)。しかし、妊娠週数で調整して、両群において、血中フリーT4 レベルと尿中ヨウ素濃度との相関が認められなかった。また、両群には甲状腺機能亢進症の妊婦が認められなく、抗甲状腺抗体の割合の差も認められなかった。

(2) ロジスティック回帰分析では血中フリーT4 レベルが 15.2 pmol/L を超え、かつ血中総ホモシステインレベルが 13.0 μ mol/L 以下の場合と比較して、血中フリーT4 レベルが 15.2 pmol/L 以下、かつ血中総ホモシステインレベルが 13.0 μ mol/L を超えた場合のみ、妊娠週数や尿中ヨウ素等で調整したオッズ比は 5.3 (95%信頼区間 1.6-17.8) であり、統計上有意であった。妊婦の血中の甲状腺ホルモンレベルが血中総ホモシステインと NTDs との関連 (オッズ比) を影響する。疫学において、甲状腺ホルモンレベルが効果の修飾因子であると言える。神経管閉鎖障害の無脳症においても、類似した結果を示した。

(3) 妊婦の甲状腺ホルモン脱ヨード酵素の遺伝子多型については、妊婦の末梢血検体では対照群の 2 種類、胎盤検体では症例群の 4 種類の遺伝子多型が Hardy-Weinberg 平衡に従わない

($P < 0.05$) ので、本地域には近親婚の存在は否定できない。

(4) コクランアーミテージの傾向検定を行ない、妊婦の末梢血と胎盤の検体において、いずれも遺伝子多型と NTDs との関連は認められなかった (片側検定、 $P > 0.05$)。しかし、血中フリー T4 レベルが 15.2 pmol/L 以下の妊婦の末梢血検体では 4 種類の遺伝子多型と NTDs との関連が認められた (片側検定、 $P < 0.05$) が、胎盤検体で遺伝子多型と NTDs との関連が認められなかった (片側検定、 $P > 0.05$)。

(5) 人体では甲状腺ホルモンがリボフラビン代謝の酵素活性を高め、flavin adenine dinucleotide (FAD) の合成量を増加させる。FAD はメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) の補酵素で、FAD 合成量の増加によって、葉酸代謝経路上のホモシステインの量を下げるという報告もある。この生化学分野での報告は本疫学研究の結果を支持する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 17 件)

- ① 顧 艶紅、鄭 萍、牛嶋 大、松浦正明、張 霆。神経管閉鎖障害における妊婦血中甲状腺ホルモンと総ホモシステイン：効果指標の修飾と生物学的相互作用。第 29 回日本疫学会学術総会 2019 年
- ② Gu YH. Maternal serum free L-thyroxine and serum total homocysteine: effect measure modification or biologic interaction associated with neural tube defects. The 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association (ATA) 2018 年
- ③ 顧 艶紅。疫学研究における biologic interaction。日本 DOHaD 疫学セミナー第 7 回例会 2018 年
- ④ 張 淑一、劉 彩芳、殷 妍、関 宏岩、張 延峰、呉 Qiong、陳 藜、金 春華、王 現華、孫 興磊、黄 建、霍 軍生、朱 宗涵、馬 玉霞、顧 艶紅、張 霆。Effect of a meat quantitative model application to caregiver education on infants' weaning: a non-randomized controlled trial in 42 villages of north China。第 7 回日本 DOHaD 学会学術集会 2018 年
- ⑤ 顧 艶紅、張 淑一、牛嶋 大、松浦正明、張 霆。甲状腺ホルモン脱ヨード酵素の遺伝子多型と神経管閉鎖障害との関連。第 7 回日本 DOHaD 学会学術集会 2018 年
- ⑥ 張 淑一、劉 彩芳、殷 妍、関 宏岩、張 延峰、呉 Qiong、陳 藜、金 春華、王 現華、孫 興磊、黄 建、霍 軍生、朱 宗涵、馬 玉霞、顧 艶紅、張 霆。中国北方農村部における乳幼児の鉄欠乏性貧血の現状と対策に関する研究。第 29 回日本微量元素学会学術集会 2018 年
- ⑦ 顧 艶紅。中国における DOHaD 研究—妊娠糖尿病と出生巨大児を中心に。DOHaD 疫学セミナー第 5 回例会 2017 年
- ⑧ 顧 艶紅。妊娠中の栄養と出生体重からみた中国の次世代の健康を考える。第 76 回日本公衆衛生学会総会・市民公開シンポジウム 2017 年
- ⑨ Gu YH, Mizuguchi M, Zhang T. The association of single nucleotide polymorphisms of the iodothyronine deiodinase gene in neural tube defects: a case control study. ISEE (国際環境疫学会) 2017
- ⑩ 顧 艶紅、張 霆、河原直人。神経管閉鎖障害における甲状腺ホルモン変換酵素の遺伝子

一塩基多型に関する疫学統計解析。第 64 回日本小児保健協会学術集会 2017 年

- ⑪ Gu YH, Zhang T. Maternal serum total homocysteine and fetal neural tube defects-effect modification by maternal serum free T4. The 2016 Excellence in Pediatrics Conference 2016
- ⑫ Zheng P, Gu YH, Ushijima M, Matsuura M, Zhang T. In cases with low thyroid hormone levels, NTDs were associated with a mild deficiency of folic acid, but not with the iodine intake or presence of anti-thyroid antibodies. The 48th Conference of the Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health 2016
- ⑬ Gu YH. In cases where the serum FT4 level was low, anencephaly and hydranencephaly were associated with a milder level of total homocysteine. 1st International Asian Conference on Maternal and Child Health 2016
- ⑭ Gu YH. Risk factors associated with each type of neural tube defects and effect modification by serum free T4. ISEE-ISES AC 2016 DOHaD Symposium, Sapporo 2016
- ⑮ Gu YH, Matsuura M, Ushijima M, Zhang T. Higher Levels of Serum Total Homocysteine and Neural Tube Defects: Effect Modification by Thyroid Hormone levels in Pregnant Women. The 5th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health 2016
- ⑯ 顧 艶紅、鄭 萍、牛嶋 大、松浦正明、張 霆。妊婦の総ホモシステインと胎児神経管閉鎖障害—妊婦の甲状腺ホルモンの効果修飾作用。第 26 回日本疫学会学術総会 米子 2016 年
- ⑰ 顧 艶紅、鄭 萍、張 霆。神経管閉鎖障害の発症における葉酸欠乏とヨウ素摂取異常の生物学的交互作用に関する疫学研究。第 62 回日本小児保健協会学術集会 2015 年

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://researchmap.jp/read0134777/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：牛嶋 大

ローマ字氏名：(USHIJIMA, masaru)

所属研究機関名：公益財団法人がん研究会

部局名：ゲノムセンター

職名：研究員

研究者番号 (8 桁)：60328565

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：張 霆

ローマ字氏名：(ZHANG, ting)

※科費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。