

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590606
 研究課題名（和文） アトピー性皮膚炎の発症関連環境要因と遺伝要因の交互作用解明に関する疫学研究
 研究課題名（英文） Epidemiological study on the interaction between environmental factors and genetic factors in the development of atopic eczema
 研究代表者
 三宅 吉博 (MIYAKE YOSHIHIRO)
 福岡大学・医学部・准教授
 研究者番号：50330246

研究成果の概要：アレルギー疾患のリスク要因の解明を目的とした出生前開始二世世代継続前向きコホート研究である「九州・沖縄母子保健研究」を実施した。平成19年度に九州・沖縄在住の妊婦1758名がベースライン調査に参加した。平成20年度末まで、順次、出生時追跡調査、4ヶ月時追跡調査、満1歳時追跡調査を開始した。概ね1500組の母子が追跡調査に参加している。遺伝要因については、初歩的調査として、福岡市3歳児約400名より遺伝情報を得て、アトピー性皮膚炎の症例対照研究を設定した。統計学的に有意な関連性が認められたのは ADAM33 rs2853209 SNP (オッズ比=1.82, 95% 信頼区間=1.00 - 3.36)のみであった。「大阪母子保健研究」及び「琉球小児健康調査」のデータベースを用いて、計15編の英文原著論文を公表した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000 円	540,000 円	2,340,000 円
2008年度	1,700,000 円	510,000 円	2,210,000 円
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000 円	1,050,000 円	4,550,000 円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：分子遺伝疫学、前向きコホート研究

1. 研究開始当初の背景

近年、先進諸国におけるアレルギー疾患の増加は著しい。これ以上のアレルギー疾患患者の増加を防ぐためにも、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。

遺伝要因がアレルギー疾患発症に大きく関与していると考えられる。しかしながら、近年のアレルギー疾患の増加を遺伝要因のみで説明することは困難であり、環境要因も

アレルギー疾患発症に重要な役割を果たしていると考えられる。アレルギー疾患は5歳までに発症することが多いことから、胎児期及び生後間もない時期の環境要因に注目する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の根幹は、アレルギー疾患のリスク要因の解明を第一目的とした日本における2つ目の出生前開始二世世代継続前向きコホー

ト研究の「九州・沖縄母子保健研究」である。我々が平成13年より大阪で実施している「大阪母子保健研究」では検討できなかった曝露要因を本コホート研究では考慮し、対象者数も拡大することにより、日本人におけるレベルの高いエビデンスの蓄積に貢献するものである。環境要因と遺伝要因の交互作用を検討することにより、オーダーメイドでアレルギー疾患を予防できる可能性が高まる。

3. 研究の方法

平成19年4月より、福岡県内131産科医療機関において、本研究に関するリーフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒の一式を全ての外来受診した妊娠32週未満の妊婦に手渡していただいた。本研究に関する詳細な説明を受けたい妊婦は、調査説明受諾同意書に氏名、連絡先を記入して研究事務局（福岡大学医学部公衆衛生学内）に返送した。研究事務局は電話で、妊婦に研究の詳細説明を行い、最終的な同意を得た後、研究対象者とし、調査キット一式を自宅に送付した。対象者は回答済み質問調査票と採取したほこりの検体を研究事務局に返送した。研究事務局は記入漏れの確認をした後、栄養調査結果を対象者に返却した。平成19年5月より沖縄県の40産科医療機関、8月より宮崎県50産科医療機関、大分県39産科医療機関、熊本県61産科医療機関、長崎県58産科医療機関、9月より鹿児島県18産科医療機関、佐賀県26産科医療機関においても、本研究に関するリーフレット等の手渡しを開始した。平成19年度末で妊婦のリクルートを終了し、最終的に、1,758名のデータベースを構築した。

ベースライン調査では、食事歴法質問調査票及び本研究用に開発した生活習慣、生活環境、既往歴に関する質問調査票を用いて情報を得た。妊婦の寝具のほこりを採取し、ダニ抗原量とエンドトキシン量を測定した。

順次、出生時追跡調査、4ヶ月時追跡調査、満1歳時追跡調査を開始した。

遺伝情報については、出産後、概ね生後4ヶ月から満1歳までの間に、母子から採取している。母親に口腔粘膜細胞採取用の綿棒を送付し、母親が自身と子供の検体を採取し、福岡大学に郵送していただく方法である。

4. 研究成果

現時点で、満1歳時追跡調査の約7割が完了した。概ね1,500組の母子が追跡調査に参加している。

遺伝情報以外のベースライン調査のデータベースの構築が完了した。今後、ベースラインデータを用いて、環境要因と妊娠時アレルギー有病率との関連に関する横断的な解析を行う。

遺伝情報については、まもなく同意を得た

全ての母子から検体がそろそろ予定である。全ての検体の収集が終了した後、匿名化を行い、遺伝子解析を行う。

福岡市3歳児において、健康調査を実施し、140名のアトピー性皮膚炎有り群と対照群258名より遺伝情報を得た。

表1 遺伝子多型とアトピー性皮膚炎の関連性

SNP	P _{HWE}	調整 OR (95% CI)
ADAM33 rs2853209	0.29	1.82 (1.00 - 3.36)
ADAM33 rs2787094	0.84	1.39 (0.71 - 2.69)
ADAM33 rs2280091	0.84	1.63 (0.39 - 6.31)
ADAM33 rs2280090	0.23	1.80 (0.56 - 5.58)
ADAM33 rs628977	0.83	1.50 (0.76 - 2.93)
ADAM33 rs543749	0.01	0.37 (0.06 - 1.46)
ADAM33 rs597980*	0.45	0.68 (0.35 - 1.29)
ADAM33 rs528557	0.42	0.94 (0.37 - 2.25)
IL4 rs2243250	0.40	0.65 (0.31 - 1.33)
IL4R rs1801275	0.87	1.64 (0.30 - 9.07)
IL13 rs20541	0.84	2.00 (0.93 - 4.28)
CTLA4 rs231775	0.95	1.19 (0.63 - 2.20)
CMA1 rs1800875	0.79	0.81 (0.25 - 2.32)
STAT6 rs324015	0.56	0.96 (0.48 - 1.90)
SPINK5 rs2303067	0.05	1.23 (0.66 - 2.29)
GSTP1 rs1695	0.13	0.38 (0.06 - 1.47)

*対照群は257人

9遺伝子16SNPsのうちアトピー性皮膚炎と統計学的に有意な関連性が認められたのはADAM33 rs2853209 SNP (オッズ比=1.82, 95% 信頼区間=1.00 - 3.36)のみであった。また、ADAM33 rs628977 SNPとIL13 rs20541 SNPは統計学的には有意ではないが、major allele ホモ接合に比べてminor allele ホモ接合体ではアトピー性皮膚炎のリスクの高まりが観察された。ADAM33 rs528557は全く関連が認められなかった。他の遺伝子のSNPとアトピー性皮膚炎のリスクには関連性が認められなかった。ADAM33遺伝子多型とアトピー性皮膚炎との関連については、英文学術論文として公表した。

その他の論文執筆による研究成果としては、「大阪母子保健研究」のデータを用いて、アレルギー疾患に関する9編及びアレルギー以外に関する5編の英文原著論文を公表した。また、沖縄県の小中学生約2万8千名から情報を得た「琉球小児健康調査」のデータを用いて、アレルギー疾患に関する6編の英文原著論文を公表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y. Maternal fat consumption during Pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. Thorax. in press. 査読有 (以下[有]と略す)
2. Saito K, Yokoyama T, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Hirota Y. Maternal meat and fat consumption during pregnancy and suspected atopic eczema in Japanese infants aged 3-4 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* in press. [有]
3. Ohfuji S, Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S. Sibship size and prevalence of allergic disorders in Japan: The Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* in press. [有]
4. Matsusue A, Kiyohara C, Tanaka K, Sasaki S, Miyake Y. ADAM33 genetic polymorphisms and risk of atopic dermatitis among Japanese children. *Clin Biochem.* 2009;42:477-483. [有]
5. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Hirota Y, the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Monetary diet cost is associated with not only favorable but also unfavorable aspects of diet in pregnant Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Environmental Health Insights.* 2009; 2: 27-35. [有]
6. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, Yokoyama T, Hirota Y. Breastfeeding and atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:234-241. [有]
7. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Education, but not occupation or household income, is positively related to favorable dietary intake patterns in pregnant Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutr Res.* 2009;29:164-172. [有]
8. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H. Relationship between dietary fat and fish intake and the prevalence of atopic eczema in pregnant Japanese females: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17: 612-619. [有]
9. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Asthma.* 2008; 45: 833-838. [有]
10. Miyake Y, Sasaki S, Arakawa M, Tanaka K, Murakami K, Ohya Y. Fatty acid intake and asthma symptoms in Japanese children: The Ryukyus Child Health Study. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1644-1650. [有]
11. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Dental caries and allergic disorders in Japanese children: the Ryukyus Child Health Study. *J Asthma.* 2008; 45: 795-799. [有]
12. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Beverage consumption and the prevalence of tooth loss in Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2008; 99: 80-89. [有]
13. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary glycemic index and load and the risk of postpartum depression in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord.* 2008; 110: 174-179. [有]
14. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, Yokoyama T, Hirota Y. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 490-496. [有]
15. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 486-492. [有]
16. Matsunaga I, Miyake Y, Yoshida T, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Tanaka K, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Ambient formaldehyde levels and allergic disorders among Japanese pregnant women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2008; 18: 78-84. [有]
17. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Relationship between intake of vegetables, fruit, and grains and the

prevalence of tooth loss in Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol. 2007; 53: 522-528.

[有]

18. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. Ann Epidemiol. 2007; 17: 1004-1010. [有]
19. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Cross-sectional study of allergic disorders associated with breastfeeding in Japan: The Ryukyus Child Health Study. Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18: 433-440. [有]
20. Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, Yokoyama T, Sasaki S, Fukushima W, Ohfuji S, Saito K, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18: 425-432. [有]
21. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study. J Am Coll Nutr. 2007; 26: 279-287. [有]

[学会発表] (計 4 件)

1. 三宅吉博、田中景子、藤原裕司、三谷泰浩、池見洋明、佐々木敏、大矢幸弘、廣田良夫. 妊娠時における自宅と幹線道路との距離と子供のアレルギー発症との関連. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2008/6/12.東京)
2. 三宅吉博、佐々木敏、荒川雅志、田中景子、村上健太郎、大矢幸弘. 脂肪酸摂取と喘息有症率との関連: 琉球小児健康調査. 第 18 回日本疫学会学術総会 (2008/1/25.東京)
3. 三宅吉博、田中景子、佐々木敏、清原千香子、大矢幸弘、福島若葉、横山徹爾、廣田良夫. 母乳と喘鳴、喘息のリスク: 大阪母子保健研究. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2007/11/1.横浜)
4. 三宅吉博、荒川雅志、田中景子、大矢幸弘、佐々木敏. ツベルクリン反応とアレルギー疾患との関連: 琉球小児健康調査. 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2007/6/10.横浜)

[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]

なし。

6. 研究組織

(1)研究代表者

三宅 吉博 (MIYAKE YOSHIHIRO)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号: 50330246

(2)研究分担者

田中 景子 (TANAKA KEIKO)

福岡大学・医学部・助教

研究者番号: 40341432

清原 千香子 (KIYOHARA CHIKAKO)

九州大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号: 00169963

佐々木 敏 (SASAKI SATOSHI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 70275121

(3)連携研究者

なし