

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04135

研究課題名(和文) 幼児期行動的問題に関する遺伝要因と環境要因の交互作用解明を目的とした疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological investigation of gene-environment interactions with regard to infantile behavioral problems

研究代表者

三宅 吉博 (Miyake, Yoshihiro)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50330246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：九州・沖縄母子保健研究において、妊娠中の一価不飽和脂肪酸、リノレン酸、n-6系不飽和脂肪酸、リノール酸、カフェイン、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB2、野菜、果物、りんご、柑橘類、ビタミンC、カルシウム摂取は生まれた子の5歳時におけるいずれかの行動的問題リスクと有意な関連を認めた。BAIAP2 SNP rs8079781は情緒問題と関連し、情緒問題リスクにおけるBAIAP2 SNP rs8079781と生後1年間受動喫煙との間に有意な交互作用を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠中から生まれた子を追跡する出生前コホート研究である九州・沖縄母子保健研究のデータを活用した。妊娠中の栄養摂取、周産期喫煙曝露、子の遺伝情報等の曝露情報及び5歳時におけるStrengths and Difficulties Questionnaire (SDQ: 子どもの強さと困難さアンケート)の親評定フォームに基づいた行動的問題を結果因子とし、更には広範囲で詳細な交絡因子の情報を用いて解析を行い、日本人における多数のエビデンスを創出した。世界的にも先駆的な研究テーマを設定できたため、世界初のエビデンスを複数公表することができた。

研究成果の概要(英文)：In the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study (KOMCHS), maternal intake levels of monounsaturated fatty acids,  $\alpha$ -linolenic acid, n-6 polyunsaturated fatty acids, linoleic acid, caffeine, folate, vitamin B6, vitamin B2, vegetables, fruit, apples, citrus fruit, vitamin C, and calcium during pregnancy were significantly associated with any of the behavioral problems in Japanese children aged 5 years. BAIAP2 SNP rs8079781 was significantly related to the risk of emotional problems and a significant interaction was observed between BAIAP2 SNP rs8079781 and smoking in the household during the first year of life affecting childhood emotional problems.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：出生前コホート研究 横断研究 行動的問題 周産期曝露 遺伝子多型 妊娠中栄養摂取 遺伝環境 要因交互作用

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

近年、子供の発達において、行動的問題が注目されている。行動的問題に悩む親子を減らすため、行動的問題のリスク要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題である。

九州・沖縄母子保健研究のデータを活用し、本邦で初めて妊娠中の母親喫煙が子の行為問題と多動問題のリスクを高め、出生後の父親の家庭内喫煙が子の情緒問題のリスクを高めることを報告した。さらに、世界で初めて、妊娠中母親の職場における受動喫煙が子の行為問題と多動問題のリスクを高めることを示した（Tanaka, Miyake et al. Environ Res, 2016）。

### 2. 研究の目的

九州・沖縄母子保健研究（出生前コホート研究）と九州・沖縄小児健康調査（横断研究）のデータを活用して、行動的問題のリスク要因及び予防要因を解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### （1）九州・沖縄母子保健研究

平成19年4月より、九州、沖縄423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可能な限り全ての外来受診した妊娠32週未満の妊婦に手渡した。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、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年度末で妊婦のリクルートを終了し、最終的に、1,757名の妊婦がベースライン調査を完了した。出生時、生後4ヶ月時、1歳時、2歳時、3歳時、4歳時、5歳時追跡調査に各々1,590、1,527、1,430、1,362、1,305、1,264、1,201組の母子が参加した。1,492組の母子から遺伝子検体を得た。各調査では自記式質問調査票を用いて詳細かつ十分な情報を得た。特に、ベースライン調査では食事歴法質問調査票（22ページ）と生活習慣、既往歴等に関する質問調査票（31ページ）を用いた。

5歳時追跡調査で保護者に Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ: 子どもの強さと困難さアンケート) の親評定フォームに回答頂いた。2008年の久留米大学の報告に基づき、境界水準あるいは臨床水準にある場合、情緒問題、行為問題、多動問題、仲間関係問題、及び低い向社会的行動が認められると定義した。正常水準の子供を基準とし、境界水準あるいは臨床水準の子供の補正オッズ比を算出した。ベースライン時の母親の年齢、妊娠週、居住地、子数、両親の教育歴、家計の年収、妊娠中の母親のうつ症状、妊娠中の母親のアルコール摂取、妊娠中の母親の喫煙、子の出生体重、性別、母乳摂取期間及び生後1年間の受動喫煙等を交絡要因として補正した。

#### （2）九州・沖縄小児健康調査

平成24年5月より平成26年3月まで、福岡県32市町と沖縄県7市で調査を実施した。さらに平成25年3月より平成26年3月まで、大分市、佐賀市、都城市、鹿屋市、佐世保市、延岡市においても調査を実施した。各協力自治体を実施する3歳児健康診査会場において、健診受診者の保護者全員に、カバーレター、質問調査票、栄養調査結果サンプル、返信用封筒から成る調査キット一式を配布し、自宅に持ち帰ってもらった。

研究参加に同意した保護者は、質問調査票表紙にお子さんの代諾者として署名した。質問調査票に回答後、福岡大学医学部衛生・公衆衛生学内に設置した研究事務局に返信用封筒を用いて返送した。調査期間中、全市町合計で68,527名が3歳児健康診査を受診し、62,449名が調査キットを受け取った。その内の6,576名が38ページの自記式質問調査票（内16ページは幼児用半定量食事摂取頻度調査票）に回答した。さらに遺伝子解析研究への参加を依頼し、最終的に3,855名から遺伝子検体を得た。

SDQの親評定フォームに回答頂いた。2008年の久留米大学の報告に基づき、臨床水準にある場合、情緒問題、行為問題、多動問題、仲間関係問題、及び低い向社会的行動が認められると定義した。

### 4. 研究成果

#### （1）行動的問題有症率：九州・沖縄母子保健研究

5歳時におけるSDQに基づいた情緒問題、行為問題、多動問題、仲間関係問題及び低い向社会的行動の有症率は、各々、12.9%、19.4%、13.1%、8.6%、29.2%であった。

#### （2）妊娠中母親の脂肪酸摂取と行動的問題との関連：九州・沖縄母子保健研究

妊娠中の一価不飽和脂肪酸、 $\alpha$ リノレン酸、n-6系不飽和脂肪酸、リノール酸摂取が多いほど、生まれた子の情緒問題のリスクが有意に高まった。これらの脂肪酸摂取と行為問題、多動問題及び仲間関係問題とは関連がなかった。妊娠中の総脂肪酸、飽和脂肪酸、n-3系不飽和脂肪酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸及びコレステロール摂取はいずれの行動的問題とも関連がなかった。

表 1. 妊娠中脂肪酸摂取と生まれた子の情緒問題リスクとの関連

脂肪酸摂取		四分位				傾向性 P 値
		1 (n=299)	2 (n=300)	3 (n=300)	4 (n=300)	
一価不飽和脂肪酸	リスク (%)	8.7	14.0	12.7	16.3	
	補正オッズ比 (95% CI)	1.00	<b>1.74 (1.03-3.00)</b>	1.56 (0.91-2.71)	<b>1.85 (1.11-3.17)</b>	<b>0.04</b>
α リノレン酸	リスク (%)	11.7	9.7	12.7	17.7	
	補正オッズ比 (95% CI)	1.00	(0.48-1.40)	(0.67-1.85)	(0.99-2.60)	<b>0.03</b>
n-6 系不飽和脂肪酸	リスク (%)	9.4	10.7	14.3	17.3	
	補正オッズ比 (95% CI)	1.00	(0.64-1.92)	(0.97-2.77)	<b>(1.24-3.46)</b>	<b>0.002</b>
リノール酸	リスク (%)	9.4	11.0	13.7	17.7	
	補正オッズ比 (95% CI)	1.00	(0.66-2.00)	(0.90-2.59)	<b>(1.26-3.51)</b>	<b>0.002</b>

(3) 妊娠中母親のカフェイン摂取と行動的問題との関連：九州・沖縄母子保健研究

妊娠中のカフェイン摂取との関連を調べたところ、仲間関係問題のリスク低下と関連し、情緒問題、行為問題、多動問題とは関連がなかった。

表 2. 妊娠中カフェイン摂取と生まれた子の仲間関係問題リスクとの関連

カフェイン摂取		四分位				傾向性 P 値
		1 (n=299)	2 (n=300)	3 (n=300)	4 (n=300)	
リスク (%)	リスク (%)	12.4	8.0	7.3	6.7	
	補正オッズ比 (95% CI)	1.00	0.61 (0.35-1.06)	<b>0.52 (0.29-0.91)</b>	<b>0.51 (0.28-0.91)</b>	<b>0.01</b>

(4) 妊娠中母親のビタミン B 類摂取と行動的問題との関連：九州・沖縄母子保健研究

妊娠中の葉酸摂取が多いほど、生まれた子の低い向社会的行動のリスクが有意に低下した。妊娠中のビタミン B6 摂取が多いほど、生まれた子の多動問題及び低い向社会的行動のリスクが有意に低下した。妊娠中のビタミン B2 摂取が多いほど、生まれた子の情緒問題のリスクが有意に低下した。妊娠中ビタミン B12 摂取はいずれの行動的問題とも関連がなかった。

表 3. 妊娠中ビタミン B 類摂取と生まれた子の行動的問題リスクとの関連

ビタミン B 類 <sup>a</sup>	Q	情緒問題		多動問題		低い向社会的行動	
		累積罹患率 (%)	補正 OR (95% CI)	累積罹患率 (%)	補正 OR (95% CI)	累積罹患率 (%)	補正 OR (95% CI)
葉酸	Q1 (199.6)	15.1	1.00	16.4	1.00	34.5	1.00
	Q2 (255.4)	13.7	1.04 (0.64-1.69)	12.3	0.75 (0.46-1.21)	33.0	0.92 (0.64-1.31)
	Q3 (300.6)	10.7	0.72 (0.43-1.19)	11.7	0.66 (0.40-1.07)	25.3	<b>0.62 (0.43-0.89)</b>
	Q4 (379.0)	12.3	0.90 (0.55-1.48)	12.0	0.69 (0.42-1.12)	24.0	<b>0.55 (0.37-0.80)</b>
傾向性 P 値		0.39		0.10		<b>0.0002</b>	
ビタミン B6	Q1 (0.7)	14.7	1.00	17.4	1.00	35.1	1.00
	Q2 (0.9)	13.3	0.95 (0.59-1.55)	13.7	0.76 (0.48-1.21)	32.0	0.86 (0.61-1.23)
	Q3 (1.0)	11.7	0.79 (0.48-1.30)	11.3	<b>0.58 (0.36-0.94)</b>	25.3	<b>0.60 (0.41-0.86)</b>
	Q4 (1.2)	12.0	0.90 (0.54-1.48)	10.0	<b>0.57 (0.34-0.94)</b>	24.3	<b>0.58 (0.40-0.85)</b>
傾向性 P 値		0.52		<b>0.01</b>		<b>0.0009</b>	
ビタミン B2	Q1 (1.0)	13.4	1.00	13.7	1.00	30.1	1.00
	Q2 (1.2)	14.0	1.05 (0.65-1.72)	15.0	1.09 (0.68-1.75)	31.0	1.02 (0.71-1.46)
	Q3 (1.4)	15.7	1.20 (0.75-1.93)	14.3	1.03 (0.64-1.66)	28.3	0.92 (0.64-1.32)
	Q4 (1.6)	8.7	<b>0.58 (0.33-0.99)</b>	9.3	0.61 (0.36-1.03)	27.3	0.84 (0.58-1.22)
傾向性 P 値		0.11		0.08		0.29	

OR: odds ratio (オッズ比) ; CI: confidence interval (信頼区間)

<sup>a</sup> 摂取量/日(中央値) : 葉酸とビタミン B12 は μg/d 日 ; ビタミン B6 とビタミン B2 は mg/日

(5) 妊娠中母親の抗酸化物質摂取と行動的問題との関連：九州・沖縄母子保健研究

妊娠中の総野菜摂取及び緑黄色野菜の摂取は統計学的に有意に 5 歳児における低い向社会的行動のリスク低下と関連を認めた。緑黄色野菜以外の野菜摂取は多動問題及び低い向社会的行動のリスク低下と有意な関連を認めた。妊娠中の果物、特にりんごの摂取が多いほど、多動問題のリスクが低下した。妊娠中の柑橘類摂取が多いほど、情緒問題、行為問題及び多動問題のリスクが低下した。妊娠中のビタミン C 摂取が多いほど、行為問題、多動問題及び低い向社会的行動のリスク低下と有意な関連を認めた。

表 4. 妊娠中野菜、果物、抗酸化物質摂取と生まれた子の行動的問題リスクとの関連

		情緒問題		行為問題		多動問題		低い向社会的行動	
		リスク (%)	補正 OR (95% CI)	リスク (%)	補正 OR (95% CI)	リスク (%)	補正 OR (95% CI)	リスク (%)	補正 OR (95% CI)
総野菜	Q1 (107.2)	11.7	1.00	19.7	1.00	16.7	1.00	36.8	1.00
	Q2 (162.2)	12.3	1.19 (0.72-2.00)	20.7	1.12 (0.74-1.69)	11.7	0.65 (0.40-1.06)	29.3	0.71 (0.50-1.01)
	Q3 (220.5)	13.3	1.28 (0.77-2.13)	20.0	1.16 (0.76-1.77)	11.7	0.71 (0.44-1.16)	26.3	<b>0.65 (0.45-0.94)</b>
	Q4 (321.7)	14.3	1.45 (0.88-2.40)	17.3	0.94 (0.61-1.44)	12.3	0.70 (0.43-1.12)	24.3	<b>0.55 (0.38-0.79)</b>
	傾向性 P 値		0.15		0.84		0.18		<b>0.001</b>
野菜 緑黄色	Q1 (34.1)	16.4	1.00	21.4	1.00	14.4	1.00	35.8	1.00
	Q2 (57.1)	12.0	0.71 (0.43-1.14)	22.0	1.15 (0.77-1.73)	14.0	1.04 (0.65-1.68)	29.7	0.77 (0.54-1.09)
	Q3 (83.4)	9.3	0.60 (0.35-1.001)	16.3	0.86 (0.55-1.32)	11.7	0.88 (0.53-1.46)	28.0	0.70 (0.48-1.002)
	Q4 (131.8)	14.0	0.93 (0.58-1.50)	18.0	0.95 (0.62-1.44)	12.3	0.93 (0.57-1.52)	23.3	<b>0.55 (0.38-0.79)</b>
	傾向性 P 値		0.65		0.51		0.64		<b>0.002</b>
その他野菜	Q1 (62.3)	12.4	1.00	20.4	1.00	17.1	1.00	37.5	1.00
	Q2 (95.9)	10.0	0.80 (0.47-1.36)	20.0	1.00 (0.66-1.51)	14.0	0.79 (0.50-1.25)	25.3	<b>0.56 (0.39-0.81)</b>
	Q3 (129.0)	13.7	1.11 (0.68-1.83)	19.7	1.04 (0.69-1.58)	10.7	<b>0.61 (0.37-1.00)</b>	27.0	<b>0.67 (0.46-0.95)</b>
	Q4 (204.1)	15.7	1.31 (0.81-2.14)	17.7	0.88 (0.57-1.34)	10.7	<b>0.55 (0.33-0.90)</b>	27.0	<b>0.62 (0.43-0.88)</b>
	傾向性 P 値		0.15		0.61		<b>0.009</b>		<b>0.02</b>
総果物	Q1 (53.2)	12.7	1.00	20.7	1.00	13.7	1.00	30.1	1.00
	Q2 (101.8)	15.7	1.40 (0.87-2.29)	22.0	1.07 (0.71-1.60)	15.0	1.11 (0.69-1.79)	29.0	0.92 (0.64-1.33)
	Q3 (150.8)	13.3	1.03 (0.62-1.72)	17.7	0.79 (0.51-1.21)	13.3	0.86 (0.52-1.40)	29.7	0.90 (0.62-1.29)
	Q4 (256.1)	10.0	0.75 (0.44-1.28)	17.3	0.74 (0.48-1.14)	10.3	0.61 (0.36-1.02)	28.0	0.79 (0.54-1.15)
	傾向性 P 値		0.17		0.08		<b>0.03</b>		0.22
りんご	Q1 (1.2)	13.4	1.00	22.7	1.00	16.4	1.00	32.8	1.00
	Q2 (7.2)	14.3	1.21 (0.75-1.97)	18.7	0.84 (0.56-1.27)	15.0	0.98 (0.62-1.56)	26.7	0.75 (0.52-1.07)
	Q3 (13.6)	13.3	1.11 (0.68-1.82)	16.7	0.73 (0.48-1.11)	11.0	0.66 (0.40-1.07)	28.7	0.82 (0.57-1.18)
	Q4 (39.3)	10.7	1.02 (0.61-1.72)	19.7	0.99 (0.66-1.50)	10.0	0.66 (0.40-1.10)	28.7	0.81 (0.56-1.17)
	傾向性 P 値		0.98		0.78		<b>0.04</b>		0.37
柑橘類	Q1 (0.4)	17.4	1.00	27.1	1.00	16.7	1.00	33.1	1.00
	Q2 (13.4)	12.7	0.72 (0.44-1.15)	16.0	<b>0.53 (0.35-0.79)</b>	12.3	0.76 (0.47-1.23)	28.0	0.85 (0.59-1.22)
	Q3 (30.1)	10.7	<b>0.57 (0.34-0.93)</b>	20.3	<b>0.67 (0.45-0.99)</b>	13.3	0.78 (0.49-1.25)	25.7	0.69 (0.48-1.00)
	Q4 (78.5)	11.0	<b>0.61 (0.37-1.00)</b>	14.3	<b>0.43 (0.28-0.66)</b>	10.0	<b>0.55 (0.33-0.91)</b>	30.0	0.84 (0.59-1.20)
	傾向性 P 値		<b>0.03</b>		<b>0.0005</b>		<b>0.03</b>		0.22
ンビ ンタ ミ	Q1 (62.1)	13.4	1.00	24.8	1.00	16.4	1.00	35.1	1.00
	Q2 (86.3)	15.0	1.19 (0.73-1.93)	19.3	0.74 (0.50-1.11)	13.0	0.77 (0.48-1.23)	28.7	0.77 (0.54-1.10)
	Q3 (110.1)	14.3	1.09 (0.67-1.77)	16.3	<b>0.59 (0.39-0.90)</b>	12.7	0.68 (0.42-1.08)	27.0	<b>0.63 (0.44-0.90)</b>
	Q4 (148.6)	9.0	0.64 (0.37-1.09)	17.3	<b>0.61 (0.40-0.92)</b>	10.3	<b>0.53 (0.32-0.87)</b>	26.0	<b>0.61 (0.42-0.88)</b>
	傾向性 P 値		0.11		<b>0.01</b>		<b>0.01</b>		<b>0.004</b>

<sup>a</sup> 摂取量/日(中央値)：野菜、果物は g/d 日；ビタミン C は mg/日

(6) 妊娠中母親のカルシウム摂取と行動的問題との関連：九州・沖縄母子保健研究

妊娠中のカルシウム摂取が多いほど、情緒問題及び多動問題のリスク低下と有意な関連を認めた。

表 5. 妊娠中カルシウム摂取と生まれた子の行動的問題リスクとの関連

		情緒問題		多動問題	
		累積罹患率 (%)	補正 OR (95% CI)	累積罹患率 (%)	補正 OR (95% CI)
カルシウム <sup>a</sup>	Q1 (341.9)	16.1	1.00	18.4	1.00
	Q2 (438.9)	13.0	0.76 (0.47-1.23)	10.3	<b>0.52 (0.31-0.84)</b>
	Q3 (523.9)	14.3	0.87 (0.54-1.39)	11.7	<b>0.58 (0.35-0.93)</b>
	Q4 (676.1)	8.3	<b>0.46 (0.27-0.79)</b>	12.0	<b>0.60 (0.37-0.97)</b>
傾向性 P 値			<b>0.01</b>		<b>0.046</b>

<sup>a</sup> 摂取量/日(中央値)：mg/日

(7) 行動的問題における *BAIAP2* 遺伝子多型と受動喫煙の交互作用：九州・沖縄母子保健研究

*BAIAP2* SNP rs8079781 の CC 遺伝子型に比較し、CT+TT 型では有意に情緒問題のリスク低下と関連した(補正オッズ比：0.68 [95% CI: 0.46-0.99])。CC 遺伝子型の子供における生後 1 年受動喫煙無し群に比較した有り群の補正オッズ比は 2.02 (95% CI: 1.30-3.14)と統計学的有意に情緒問題リスク上昇と関連を認めた。一方、CT あるいは TT 遺伝子型の子供では生後 1 年受動喫煙と感情問題リスクとの間に有意な関連を認めなかった(補正オッズ比：0.71 [95% CI: 0.29-1.74])。情緒問題リスクにおける *BAIAP2* SNP rs8079781 と生後 1 年間受動喫煙との間に有意な交互作用を認めた (*P* for interaction = 0.04)。

表 6. 情緒問題における *BALAP2* rs8079781 と受動喫煙の交互作用

出生後 1 年 受動喫煙	<i>BALAP2</i> rs8079781				交互作用 <i>P</i> 値
	CC		CT + TT		
	症例/対照数	補正 OR (95% CI)	症例/対照数	補正 OR (95% CI)	
無	62/486	1.00	33/274	1.00	
有	49/172	<b>2.02 (1.30–3.14)</b>	8/91	0.71 (0.29–1.74)	<b>0.04</b>

(8) 行動的問題有症率：九州・沖縄小児健康調査

3 歳時における SDQ に基づいた情緒問題、行為問題、多動問題、仲間関係問題及び低い向社会的行動の有症率は、各々、6.6%、21.5%、10.1%、7.6%、19.5%であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamoto Tetsuya, Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Nagano Jun, Sasaki Satoshi, Hirota Yoshio	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Maternal prenatal stress and infantile wheeze and asthma: the Osaka Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Psychosomatic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychores.2020.110143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Okubo Hitomi, Sasaki Satoshi, Arakawa Masashi	4. 巻 69
2. 論文標題 Maternal consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and risk of childhood behavioral problems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2019.110572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Keiji, Tanaka Keiko, Nakamura Yoshitaka, Okubo Hitomi, Sasaki Satoshi, Arakawa Masashi, Miyake Yoshihiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Calcium intake during pregnancy is associated with decreased risk of emotional and hyperactivity problems in five-year-old Japanese children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutritional Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1028415X.2019.1676971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Keiko, Miyake Yoshihiro, Arakawa Masashi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Perinatal smoking exposure and risk of asthma in the first 3 years of life: a prospective prebirth cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergologia et immunopathologia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aller.2020.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Senba Hidenori, Ogawa Susumu, Suzuki Hiroyuki, Fujiwara Yoshinori, Okada Masahiro, Takagi Daiki, Teraoka Masato, Yamada Hiroyuki, Nobuhara Takashi, Matsuura Bunzo, Hato Naohito	4. 巻 41
2. 論文標題 Hearing impairment and prevalence of mild cognitive impairment in Japan: baseline data from the Aikai Cohort Study in Yawatahama and Uchiko	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ear and Hearing	6. 最初と最後の頁 254 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/AUD.0000000000000773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Kazuya, Okada Masahiro, Takagi Daiki, Tanaka Keiko, Senba Hidenori, Teraoka Masato, Yamada Hiroyuki, Matsuura Bunzo, Hato Naohito, Miyake Yoshihiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Association between hypertension, dyslipidemia, and diabetes and prevalence of hearing impairment in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0444-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Arakawa Masashi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 BAIAP2 rs8079781, postnatal smoking exposure, and emotional problems in Japanese children aged 5 years: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-020-02203-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Okubo Hitomi, Sasaki Satoshi, Arakawa Masashi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Maternal B vitamin intake during pregnancy and childhood behavioral problems in Japan: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutritional Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1028415X.2018.1548139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Arakawa Masashi	4. 巻 125
2. 論文標題 ITIH3 and ITIH4 polymorphisms and depressive symptoms during pregnancy in Japan: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 1503 ~ 1509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00702-018-1905-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takata Norimi, Tanaka Keiko, Nagata Chisato, Arakawa Masashi, Miyake Yoshihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Preterm birth is associated with higher prevalence of wheeze and asthma in a selected population of Japanese children aged 3 years	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergologia et Immunopathologia	6. 最初と最後の頁 425 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aller.2018.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukui Junpei, Nobutoh Chinatsu, Okada Masahiro, Takagi Daiki, Tanaka Keiko, Senba Hidenori, Teraoka Masato, Yamada Hiroyuki, Matsuura Bunzo, Hato Naohito, Miyake Yoshihiro	4. 巻 129
2. 論文標題 Association of household income and education with prevalence of hearing impairment in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 2153 ~ 2157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.27758	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Okubo Hitomi, Sasaki Satoshi, Arakawa Masashi	4. 巻 50
2. 論文標題 Maternal fat intake during pregnancy and behavioral problems in 5-y-old Japanese children	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 91 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2017.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Okubo Hitomi, Sasaki Satoshi, Arakawa Masashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Maternal caffeine intake in pregnancy is inversely related to childhood peer problems in Japan: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutritional Neuroscience	6. 最初と最後の頁 817 ~ 824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1028415X.2018.1450089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisano Kyohei, Tanaka Keiko, Nagata Chisato, Arakawa Masashi, Miyake Yoshihiro	4. 巻 16
2. 論文標題 High birthweight is associated with increased prevalence of dental caries in Japanese children	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Dental Hygiene	6. 最初と最後の頁 404 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/idh.12337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi N., Tanigawa T., Nishioka S., Maruyama K., Eguchi E., Tanaka K., Saito I., Yamazaki K., Miyake Y.	4. 巻 53
2. 論文標題 Association of salivary lactate dehydrogenase level with systemic inflammation in a Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 487 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiromasa, Tanaka Keiko, Shimizu Ken, Nagata Chisato, Furukawa Shinya, Arakawa Masashi, Miyake Yoshihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Parental occupations, educational levels, and income and prevalence of dental caries in 3-year-old Japanese children	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-017-0688-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Furukawa S, Miyatake N, Arakawa M.	4. 巻 243
2. 論文標題 IL18 rs1946518 promoter gene polymorphism is associated with the risk of periodontitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 159-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.243.159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Okubo Hitomi, Sasaki Satoshi, Furukawa Shinya, Arakawa Masashi	4. 巻 225
2. 論文標題 Dietary patterns and depressive symptoms during pregnancy in Japan: Baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 552 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2017.08.073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Jun-ichi, Tanaka Keiko, Nagata Chisato, Furukawa Shinya, Arakawa Masashi, Miyake Yoshihiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Breastfeeding duration is inversely associated with asthma in Japanese children aged 3?years	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Asthma	6. 最初と最後の頁 511 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02770903.2017.1349793	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Yuri, Miyake Yoshihiro, Tanaka Keiko, Furukawa Shinya, Arakawa Masashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Smoking and secondhand smoke exposure and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tobacco Induced Diseases	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12971-017-0139-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Keiko, Miyake Yoshihiro, Furukawa Shinya, Arakawa Masashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Secondhand smoke exposure and risk of wheeze in early childhood: a prospective pregnancy birth cohort study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tobacco Induced Diseases	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12971-017-0138-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三宅吉博
2. 発表標題 周産期の栄養と母子の健康問題：出生前コーホート研究
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅吉博、田中景子、仙波英徳、小川将、鈴木宏幸、藤原佳典、岡田昌浩、高木大樹、寺岡正人、山田啓之、松浦文三、羽藤直人
2. 発表標題 老人性難聴と軽度認知障害有症率との関連：愛大コーホート研究ベースラインデータ (八幡浜、内子)
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 三宅吉博
2. 発表標題 関節リウマチの発症関連環境要因
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅吉博、田中景子、大久保公美、佐々木敏、荒川雅志
2. 発表標題 妊娠中野菜、果物、抗酸化物質摂取と子の行動的問題との関連：九州・沖縄母子保健研究
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅吉博、田中景子、荒川雅志
2. 発表標題 BAIAP2 rs8079781、出生後受動喫煙と5歳時感情問題：九州・沖縄母子保健研究
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Tanaka Keiko、Miyake Yoshihiro	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature Singapore Pte Ltd.	5. 総ページ数 61～82
3. 書名 Case-control study of idiopathic Parkinson's disease in Japan. In: Epidemiological studies of specified rare and intractable disease. Washio M, Kobashi G (eds.)	

1. 著者名 Miyake Yoshihiro	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature Singapore Pte Ltd.	5. 総ページ数 103～116
3. 書名 Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. In: Epidemiological studies of specified rare and intractable disease. Washio M, Kobashi G (eds.)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座  
<https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/publichealth/index.php>  
 愛媛大学プレスリリース（妊娠中の葉酸、ビタミンB類摂取が幼児の行動的問題に予防的であると示唆）  
[https://www.ehime-u.ac.jp/data\\_release/data\\_release-86831/](https://www.ehime-u.ac.jp/data_release/data_release-86831/)  
 愛媛大学プレスリリース（妊娠中の野菜、果物、ビタミンC類摂取が幼児の行動的問題に予防的であると示唆）  
[https://www.ehime-u.ac.jp/data\\_release/data\\_release-102018/](https://www.ehime-u.ac.jp/data_release/data_release-102018/)

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
研究分担者	田中 景子  (Tanaka Keiko)  (40341432)	愛媛大学・医学系研究科・講師   (16301)	
研究分担者	古川 慎哉  (Furukawa Shinya)  (60444733)	愛媛大学・医学系研究科・准教授   (16301)	削除：平成30年2月26日