

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18256005
 研究課題名（和文） バングラデシュ胎児コホートをを用いた、子供を取り巻く環境保健と疾病予防のための研究
 研究課題名（英文） Fetal-birth cohort study in Bangladesh: maternal and child nutrition and environment
 研究代表者
 我妻 ゆき子（WAGATSUMA YUKIKO）
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
 研究者番号：40400676

研究成果の概要：

妊婦の栄養不全や出生時低体重の多い途上国の早期小児期における環境を、とくに栄養、アレルギー、感染症、環境汚染物質や気象等にわたり総合的にモニタリングし、それらを、胎児期の状況と照らし合わせ、どのような成長発育をしてゆく子供となってゆくのかを観察調査する統合コホート研究を実施した。妊婦の栄養状態は、胎児期の異なるタイミングにおける発達遅延を介して、小児期の胸腺サイズやアレルギー反応など、免疫プログラミングに関連していることが示唆された。また、胎児期や小児期の成長発達は、妊娠時の砒素などの環境物質や、温度・日射量などの気象因子によって影響を受けていることが明らかとなった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2007年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2008年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
年度			
年度			
総計	24,200,000	7,260,000	31,460,000

研究分野：疫学・公衆衛生学

科研費の分科・細目：医歯薬学A・公衆衛生学・健康科学

キーワード：出生コホート、環境保健、感染症、アレルギー、栄養学、気象学、胎児発達、小児発達

1. 研究開始当初の背景

がんや心臓病などの生活習慣病や、アレルギー疾患が途上国において増加している。これは、感染症、環境汚染や自然災害で最も影響を受けやすい貧困途上国にいまや二重の重

荷となっている。また、胎児および早期小児成長過程における低栄養環境が、その後の生活習慣病の発生に関連しているとの報告がこの数年相次いでいる。これらの多くは、過去のデータからの後追い研究であることが多く、

予防につながるエビデンスのためのコホート研究が必要とされていた。

2. 研究の目的

本研究では、胎児期から2歳までの詳細な成長発達観察データがすでに存在するバングラデシュの胎児・出生コホートを使用し、さらに今回の研究期間で4歳児のフォローアップ調査を実施し、毎年繰り返す洪水災害や流行感染症のため、授乳中の母親や小児が十分な栄養素を摂取できない環境にある小児期の成長・免疫・代謝内分泌機能プログラミング過程を、人間集団において明らかにし、早期疾病予防の公衆衛生学的あり方を示唆することを目的とした。

3. 研究の方法

研究対象人口：この研究は、バングラデシュにある国際機関である ICDDR, B: Centre for Health and Population Research (国際下痢症研究センター)が1966年から維持している人口動態と健康サーベイランスサイトであるマトラブで行われた。この調査地では2001年からバングラデシュ政府とともに、妊婦のための栄養補填プログラムが施行されてくる。人口28万人の調査地区にすむすべての妊婦が同定され(年間2500人、2年間のリクルート期間で約5,000人を予定した)、政府の行う栄養補填センターにて、一日600kcalの栄養補填が妊娠早期から行われる群(early starter group)と、妊婦自らがセンターに通常来るころに栄養補填が開始される群(17-20週; usual starter group)にランダム割付された。各フード補填グループは各々3つのマイクロ栄養素補填グループにランダム割付された(①WHO推奨の鉄+葉酸補填群; ②鉄剤を半用量としたもの; ③15種類のマイクロ栄養素の入った UNICEF 臨床試験依頼のもの)。さらに、6カ月間の完

全母乳(exclusive breast feeding)のカウンセリングをするグループとしないグループにランダム割り付けを行った。すべての妊婦は、超音波診断装置にて、妊娠8-13週に初回胎児計測を行い、その後、妊娠14週、19週、30週に計測が行われた。

研究参加者：2001年11月から2003年10月の2年間、妊婦のリクルートが行われ、5580名の妊婦が妊娠テスト2回の確認により調査に参加した(平均妊娠週数9週)。そのうち、高度の貧血のないこと等のクライテリアに適合しランダム割り当てが行われたのは4436人であった。本研究では、出生まで追跡調査された3267の胎児について、4歳児における調査を実施するとともに、胎児成長や小児成長発達のフォローアップデータをもとに分析を行った。本研究においては、研究参加者から書面にて同意書を取り、ICDDR, Bで倫理委員会承認を得ている。

(1) 栄養学的調査：4歳児における身長、体重、上腕周囲径や体脂肪率などボディコンポジションの測定と、24時間リコール食物摂取調査と血中マイクロ栄養素の測定を行った。空腹時血糖、血清タンパク、コレステロールなど糖代謝機能や脂肪代謝マーカーを測定した。また、エコーによる主要臓器サイズの計測を行った。

(2) アレルギー疾患、免疫関連調査：質問紙による臨床症状、ダニ皮膚プリックテスト、ツベルクリン反応、総IgE、ダニ特異IgE、回虫特異的IgE値を測定した。その他免疫学的血液検査を妊婦血液、臍帯血、乳児血液にて行った。また、出生時と8、24、52週齢の乳児で胸腺サイズ(thymic index)をエコーにて計測した。

(3) 砒素等環境有害物質と胎児成長に関する調査：妊娠8週と30週の母親の尿中砒素量の分析をカロリンスカ研究所の協力のもと実施

した。それらを胎児成長データと統合解析した。

(4) 気候変動・気象因子の健康・疾病インパクト調査：統合解析モデル開発のため、まず、ダッカにおける過去20年の下痢症サーベイランスデータから気象因子と下痢症の分析を行った。さらに、マトラブ地域周辺の地上観測気象データの整備強化を行い、小児の栄養状態や感染症罹患の長期データと統合解析し、季節変動や年々変動の特異性についての解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 妊産婦栄養と胎児成長、栄養補てん介入効果に関する研究成果

妊娠初期における胎児成長曲線は、腹部周囲を除くすべての胎児計測指標で、ほぼ国際標準値と同様であり、著名な乖離は妊娠後期(31週以降)に見られた($P < 0.05$)。腹部周囲に関しては既に妊娠初期から、優位な乖離を認めた($P < 0.01$)。妊婦の妊娠初期の栄養状態や妊娠中の体重増加量は、胎児計測値と強い相関を示した。妊婦栄養補填介入試験の効果については、出生体重には有意な差を認めなかったが、乳児死亡率を低下させた。

(2) 栄養と環境因子による免疫プログラミングに関する研究成果

完全母乳を行った乳児において胸腺サイズが有意に大きかった。出生体重が大きいほど胸腺サイズは大きかったが、この影響は24週齢以降は消滅した。妊婦への栄養補てん効果は胸腺サイズには認められなかった。尿中砒素量が高いほど、胸腺サイズを減少させていた。よって胸腺サイズは乳児の栄養状態と環境因子の両方に影響を受けることが示唆された。この結果の長期にわたる機能的意義についてはさらに研究を進めてゆく必要がある。

尿中砒素量が多いほど、妊婦の熱性疾患や

下痢性疾患の有病率が高く、またその乳幼児の発熱性疾患の有病率も高かった。また、尿中砒素量は母乳中の interleukin-7(IL-7)、Lactoferrin(Ltf)や乳児胸腺サイズと負の相関を示し、乳児単核球 tolemere length と正の相関を示した。これらの結果から、胎児の砒素暴露は胸腺発達を阻害し、免疫能を低下させることが示唆された。

喘息・アレルギー疾患に関する結果では、血清総 IgE、特異的 IgE (ダニ、回虫) の平均値はそれぞれ 572.9 IU/ml, 3.04 UA/ml, 11.0 UA/ml、中央値はそれぞれ 566.6 IU/ml, 0 UA/ml, 2.7 UA/ml であった。4歳時において喘息と診断されている小児は 17.9% であった。4歳時における喘息発症者は総 IgE、ダニ特異的 IgE、回虫特異的 IgE 全てにおいて非発症者と比較して高値であった ($P < 0.05$)。また、妊娠時において砒素を含む井戸水を飲用していた妊婦から出生した児はそうでない児よりも喘息を発症する割合が低い傾向にあった ($P = 0.06$)。

今回得られたバングラデッシュ一般集団の幼児における総 IgE 値の分布は日本人におけるものと大きく異なっている。IgE は年齢依存的に上昇し、思春期にピークに達する。最近報告された日本人健康小児の総 IgE の平均は小・中学生において 262 IU/ml であり、バングラデッシュ一般集団 4歳児の総 IgE の平均が 572.9 IU/ml であるのはとても高値であるといえる。その要因としては日本にはほとんど存在しない寄生虫感染による寄生虫特異的 IgE 産生により総 IgE が上昇していると考えられる。妊娠中の砒素暴露とアレルギー疾患との関連についてはほとんど報告がなく、今後は胎児期の他のパラメーターと合わせて解析を行う予定である。

(3) 砒素と胎児発達に関する研究成果

妊娠初期8週の尿中砒素量の中央値は80.7 μ g/L(最低値-最高値 1.2-1211)、妊娠後期30週の中央値は84.0 μ g/L(最低値-最高値 1.8-1435)であった。妊娠初期8週の尿中砒素量が高いほど胎児の頭の大きさは小さかった($P < 0.05$)。妊娠30週の尿中砒素量が高いほど大腿骨は短かった($P < 0.05$)。

(4) 気候変動と疾病、気象因子と小児期の疾病罹患に関する研究成果

下痢症発生の季節性ピークは、4-5月のプレモンスーン期とモンスーンピーク時の8月の2つが観察された。4-5月の罹患ピークはその前の冬1月の寒さと相関し、8月の罹患ピークは8月の降雨量の多さと相関していた。出生時体重や胸腺サイズで季節変動が観察された。今後は胎児成長と小児成長をつなげた解析をおこなう予定である。

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18件)

1. Neufeld LM, Wagatsuma Y, Hussain R, Begum M, Frongillo EA. Measurement error for ultrasound fetal biometry performed by paramedics in rural Bangladesh. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):387-94. 査読有
2. Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJ, Collinson AC, Raqib R, Vahter M, Persson LA, Arifeen SE. Early-life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1168-75. 査読有
3. Hashizume M, Wagatsuma Y, Hayashi T, Saha SK, Streatfield K, Yunus M. The effect of temperature on mortality in rural Bangladesh—a population-based time-series study. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1689-97. 査読有
4. Hashizume M, Wagatsuma Y, Hayashi T, Saha SK, Streatfield K, Yunus M. The effect of temperature on mortality in rural Bangladesh — a population-based time-series study. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1689-97. 査読有
5. Raqib R, Ahmed S, Sultana R, Wagatsuma Y, Mondal D, Hoque AM, Nermell B, Yunus M, Roy S, Persson LA, Arifeen SE, Moore S, Vahter M. Effects of in utero arsenic exposure on child immunity and morbidity in rural Bangladesh. *Toxicol Lett.* 2009;185(3):197-202. 査読有
6. Hashizume M, Wagatsuma Y, Faruque AS, Hayashi T, Hunter PR, Armstrong B, Sack DA. Factors determining vulnerability to diarrhoea during and after severe floods in Bangladesh. *J Water Health.* 2008 Sep;6(3):323-32. 査読有
7. 我妻ゆき子. 気候変動と細菌感染症. 資源環境対策. 2008; 44(9):34-38. 査読無
8. Terao T, Islam MN, Murata F and Hayashi T. High temporal and spatial resolution observations of meso-scale features of pre- and mature summer monsoon cloud systems over Bangladesh. *Natural Hazards,* 2008;44(3):341-351. 査読有
9. Hashizume M, Armstrong B, Hajat S, Wagatsuma Y, Faruque AS, Hayashi T, Sack DA. The effect of rainfall on the incidence of cholera in Bangladesh. *Epidemiology.* 2008;19(1):103-110. 査読有
10. Hashizume M, Armstrong B, Wagatsuma Y, Faruque AS, Hayashi T, Sack DA. Rotavirus infections and climate variability in Dhaka, Bangladesh: a time-series analysis. *Epidemiol Infect.* 2007:1-9 査読有
11. Hashizume M, Armstrong B, Hajat S, Wagatsuma Y, Faruque AS, Hayashi T, Sack DA. Association between climate variability and hospital visits for non-cholera diarrhoea in Bangladesh: effects and vulnerable groups. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1030-7. 査読有

12. Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: Signal Transduction, Transcription Factor, and Biotransformation Involved in Cellular Response and Toxicity. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2007;47: 243-262. 査読有
13. 野口恵美子. アレルギー疾患の遺伝要因. 日本小児アレルギー学会雑誌 2007; 21:69-74. 査読有
14. 野口恵美子. 喘息治療における pharmacogenetics. 臨床免疫・アレルギー科 2007;47:664-669. 査読有
15. 野口恵美子. 喘息の薬理遺伝学. International Review of Asthma 2007, 9:56-65. 査読有
16. Yamane Y and Hayashi T. Evaluation of environmental conditions for the formation of severe local storms across the Indian subcontinent Geophysical Research Letters 2006;33:L17806. 査読有
17. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T, Shibasaki M, Noguchi E. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis, J Hum Genet 2006;51:677. 査読有
18. 野口恵美子 基礎と臨床のコラボレーション 分子呼吸器病学 2006;10(6):50-52. 査読有
4. Wagatsuma Y: Effect of food and micronutrient supplementation on calcium level in breast milk in Bangladesh, The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association, 2010年1月9日, 埼玉.
5. Wagatsuma Y: Relationship between the anomalies of local and global meteorological elements and diarrhea diseases in Bangladesh, 第10回チュニジア-日本文化・科学・技術学術会議 (TJASSST 10), 2009年11月13日, チュニジア共和国、ハマメット.
6. 土井麻理子: バングラデシュの低栄養の母親と乳児を対象にしたコホートから -カルシウム代謝に関する臨床疫学研究. 第31回日本臨床栄養学会総会, 2009年9月18日, 神戸.
7. Terao T: Diurnal variation of rainfall intensity in pre-monsoon and monsoon over Bangladesh and the Northeastern India. 2nd International Conference on Water and Flood Management, 2009年3月15日, バングラデシュ, ダッカ.
8. 土井麻理子: バングラデシュの低栄養の母親の母乳とその乳児におけるカルシウム代謝に関する疫学研究, 第6回日本小児栄養研究会, 2009年3月14日, 東京.
9. Wagatsuma Y: Climate change impact on health: diarrhea diseases in Bangladesh, International Workshop on Agricultural Ecosystem and Sustainable Development in Brahmaputra Basin, 2008年12月20日, インド, ガウハチ.
10. Terao T: Rainfall characteristics in northeastern Indian subcontinent during pre-monsoon and mature monsoon seasons, Workshop on agricultural ecosystem and sustainable development in Brahmaputra basin, 2008年12月20日, インド, ガウハチ.

[学会発表] (計 19 件)

1. 林 泰一: バングラデシュにおける大洪水の発生とその感染症の発生と流行への影響に関する研究, 第142, 143回生存圏シンポジウム, 生存圏ミッションシンポジウム, 2010年3月11日, 京都.
2. Wagatsuma Y: Climate change impact on health: seasonality, malnutrition and fetal programming, 第135回生存圏シンポジウム 第5回 国際研究集会「南アジアの気象環境と人間活動に関する研究集会」 Relationship between weather environment and human activity in South Asia, 2010年1月31日, 京都.
3. 寺尾 徹: ダッカにおける下痢疾患パターンに対する気象水文環境の影響, 第135回生存圏シンポジウム 第5回南アジア国際研究集会「南アジアの気象環境と人間活動に関する研究集会」 Relationship between weather environment and human activity in South Asia. 2010年1月31日, 京都.
11. Hayashi, T: Several Features and Future Perspective of Weather Condition in the Northeastern Region of the Indian Subcontinent, International Workshop on Agriculture and Sustainable Development in Brahmaputra Basin, Assam, 2008年12月20日, インド, ガウハチ.
12. 野口恵美子: ワークショップ 5 アレルギー疾患のゲノム解析の最近の話題. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2008年11月28日, 東京.
13. Wagatsuma Y: Fetal growth in Bangladesh. International Workshop on Maternal and Infant Nutrition Intervention. 2008年11月4日, スウェーデン, ウプサラ.

14. Wagatsuma Y: Influence of local and global climatic changes on diarrhea diseases in Bangladesh, US-Japan Viral Disease Panel Satellite Symposium, 2008年5月26日, 長崎.
15. 熊谷嘉人: タンパク質に共有結合する環境化学物質の生体応答システム, 日本衛生学会総会シンポジウム, 2008年3月29日. 熊本.
16. 野口恵美子: アレルギー疾患の遺伝子配列解析研究の進歩と現状, 第44回日本小児アレルギー学会, 2007年12月9日, 名古屋.
17. 野口恵美子: アレルギー疾患発症における胎児期および乳児早期の栄養状態に関する基礎的研究, 第7回DIJカンファレンス, 2007年11月9日, 東京.
18. Wagatsuma Y: Fetal growth in Bangladesh: a country with high prevalence of low birth weight and maternal malnutrition. Abstract published in *Early Human Development* 2007 Special edition. Presented at the 5th International Congress on Developmental Origins of Health and Disease, 2007年11月8日, オーストラリア, パース.
19. 我妻ゆき子: 病原細菌の気候変動への応答: 下痢症を例として, 第23回日本微生物生態学会シンポジウム「気候変動と微生物生態学」, 2007年9月18日, 松山,

[その他]

本研究は、そのアンブレラとなる胎児出生コホート研究 (MINIMat Project) の一環として行われ、Uppsala University(スウェーデン)、Karolinska Institute(スウェーデン)、コーネル大学(米国)、London School of Hygiene and Tropical Medicine(英国)などの協力を得て、国際下痢症研究センター (ICDDR, B, バングラデシュ) にて、筑波大学、京都大学との国際共同研究契約により、実施された。MINIMat Project の ホーム ページ は <http://www.minimat.org/> である。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

我妻 ゆき子 (WAGATSUMA YUKIKO)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 40400676

(2) 研究分担者

野口 恵美子 (NOGUCHI EMIKO)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教

授

研究者番号: 40344882
熊谷 嘉人 (KUMAGAI YOSITO)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 00250100
岡田 昌史 (OKADA MASAFUMI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
研究者番号: 70375492
林 泰一 (HAYASHI TAIICHI)
京都大学・防災研究所・准教授
研究者番号: 10111981
寺尾 徹 (TERAO TORU)
香川大学・教育学部・准教授
研究者番号: 30303910

(3) 連携研究者

川上 康 (KAWAKAMI YASUSHI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 70234028
有波 忠雄 (ARINAMI TADAO)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 10212648
永田 恭介 (NAGATA KYOSUKE)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 40180492