

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月17日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590673

研究課題名（和文）

アトピー性皮膚炎予防の環境要因と遺伝要因の交互作用解明に関する前向きコホート研究

研究課題名（英文）

A prospective cohort study on gene-environment interactions affecting 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（和文）：九州沖縄母子保健研究のデータを活用し、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因を解明した。特に、遺伝的要因と環境要因との交互作用について検討した。9編の英文原著論文が国際学術誌により受理された。

研究成果の概要（英文）：We investigated risk and preventive factors for allergic disorders using data from Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. Especially, we assessed the gene-environment interactions. Nine original articles were accepted by several international academic journals.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,400,000 | 420,000   | 1,820,000 |
| 2010年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 2011年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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

## 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎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。欧米では非常に多くのアレルギー疾患に関する疫学研究が実施されており、アレルギー疾患のリスク要因に関するエビデンスが蓄積されている。一方、国内では、症例対照研究による遺伝子多型とアレルギー疾患との関連に関する報告は多く、世界的にもトップレベルにある。しかしながら、環境要因とアレルギー疾患に関する分析疫学研究は少ない。特に、コホート研究によるエビデンスは極めて少ない。

## 2. 研究の目的

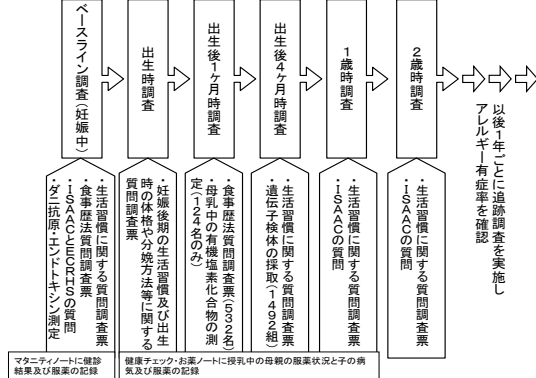
本研究は出生前開始前向きコホート研究である「九州・沖縄母子保健研究」のデータを用い、日本人におけるアトピー性皮膚炎のリスク要因に関するさらなるエビデンスの蓄積に貢献する。

## 3. 研究の方法

平成19年度より、アレルギー疾患、歯科疾患、産後うつ病等の母子に関する健康問題のリスク要因及び予防要因の解明を目的とした出生前開始二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」を実施している。ベースライン調査、出生時、生

後 4 ヶ月時、1 歳時、2 歳時追跡調査にそれぞれ 1,757 名の妊婦、1,591 組、1,482 組、1,434 組、1,326 組の母子が参加した。現在、3 歳時及び 4 歳時追跡調査を実施している。生後 4 ヶ月前後に 1,492 組の母子から遺伝子検体を得た。

【ベースライン調査と各追跡調査の内容と運営概念図】



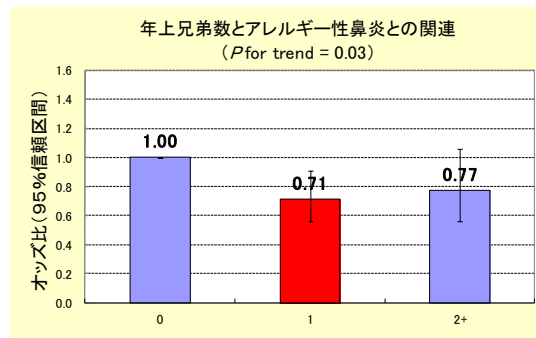
ベースラインデータを用いて、妊婦における各種環境要因とアレルギー有症率との関連を調べる。European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)に基づいて喘息を定義し、89名の症例群と喘息既往のない1281名を対照群とした症例対照研究を設定した。International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)に基づくアトピー性皮膚炎188名と対照群1082名の症例対照研究も設定した。さらに、ISAACに基づくアレルギー性鼻結膜炎393名と対照群767名の症例対照研究も設定した。これらの症例対照研究で若年成人女性における各アレルギー疾患と関連する遺伝要因と環境要因の交互作用を検討している。

子供については、2歳時或いは3歳時のISAACに基づく喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎を結果因子として、各種周産期における環境要因との関連を評価する。さらに、遺伝要因と環境要因の交互作用を検討する。

#### 4. 研究成果

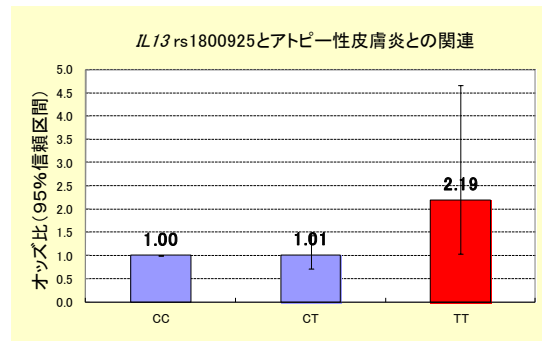
##### (1) 兄弟数とアレルギー疾患

ベースラインデータを活用し、妊婦における兄弟数とアレルギー疾患有症率との関連を調べた。年上兄弟数とアレルギー性鼻炎との間に有意な負の関連を認めたと、喘息、ア



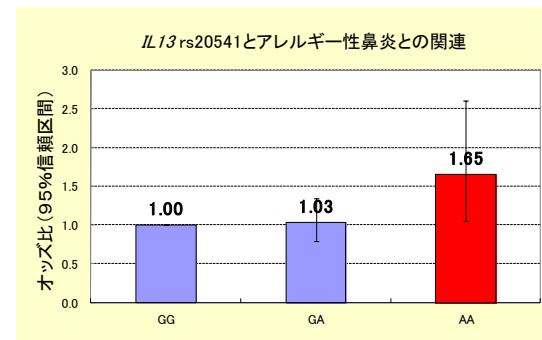
トピー性皮膚炎とは関連がなかった。

(2) IL13 遺伝子多型とアトピー性皮膚炎  
妊婦においてアトピー性皮膚炎の症例対照研究を設定し、IL13 遺伝子多型 rs1800925 と rs20541 との関連を調べた。Rs1800925 の CC 遺伝子型に比較し、マイナー TT 遺伝子型では有意な正の関連を認めた。Rs1800925 と喫煙との間に交互作用はなかった。Rs20541 遺伝子型とアトピー性皮膚炎との間に有意な関連は認めなかった。



##### (3) IL13 遺伝子多型とアレルギー性鼻炎

妊婦においてアレルギー性鼻炎の症例対照研究を設定し、IL13 遺伝子多型 rs1800925 と rs20541 との関連を調べた。SNP rs20541 とアレルギー性鼻炎との間に有意な関連を認めた。SNP rs1800925 とは有意な関連を認めなかったが、喫煙との間に生物学的な交互作用を検出した。



##### IL13 rs1800925 と喫煙の相加的交互作用

|  | 喫煙無群             |  | 喫煙有群              |  |
|--|------------------|--|-------------------|--|
|  | 補正オッズ比           |  | 補正オッズ比            |  |
| CC + CT  | 1.00             |  | 0.98 (0.74-1.31)  |  |
| TT   | 0.78 (0.32-1.89) |  | 2.67 (0.70-10.17) |  |
| Relative excess risk due to interaction (RERI) = 1.90 (95% CI: -1.71-5.52) |                  |  |                   |  |
| Attributable proportion due to interaction (AP) = 0.71 (95% CI: 0.25-1.18) |                  |  |                   |  |
| Synergy index (S) = -6.97 (95% CI: not calculable)                         |                  |  |                   |  |

##### (4) 母乳中化学物質とアレルギー疾患

124名の母親から母乳検体を得、4種の化学物質を測定した。β-HCH、HCB、DDE、

nonachlordane いずれも喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎と関連がなかった。

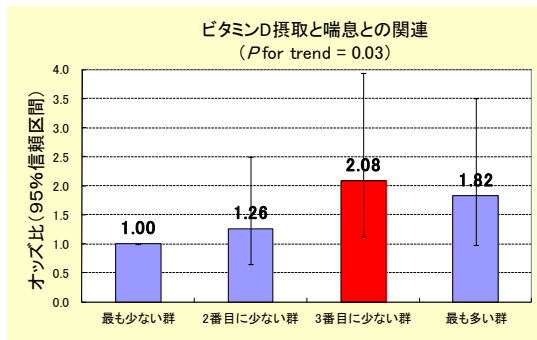
|                  | 喘鳴<br>補正オッズ比     | 喘息<br>補正オッズ比     |
|------------------|------------------|------------------|
| β-HCH            | 0.98 (0.95-1.01) | 1.00 (0.97-1.02) |
| HCB              | 0.94 (0.74-1.18) | 1.01 (0.76-1.36) |
| <i>p,p'</i> -DDE | 1.00 (0.98-1.01) | 1.00 (0.98-1.01) |
| Nonachlordane    | 1.01 (0.99-1.03) | 1.01 (0.98-1.04) |

|                  | アトピー性皮膚炎<br>補正オッズ比 | アレルギー性鼻炎<br>補正オッズ比 |
|------------------|--------------------|--------------------|
| β-HCH            | 0.98 (0.96-1.01)   | 1.00 (0.98-1.01)   |
| HCB              | 0.85 (0.69-1.04)   | 0.95 (0.82-1.09)   |
| <i>p,p'</i> -DDE | 0.99 (0.98-1.005)  | 1.00 (0.99-1.005)  |
| Nonachlordane    | 1.01 (0.99-1.03)   | 0.99 (0.98-1.01)   |

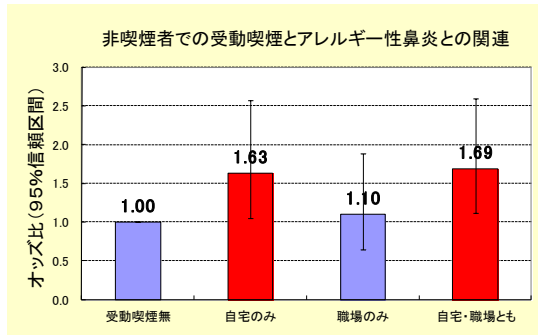
(5) 乳製品等摂取とアレルギー疾患

妊婦における乳製品、カルシウム、ビタミンD摂取との関連については、喘息有症率のみカルシウム摂取と有意な負の関連を認めた。



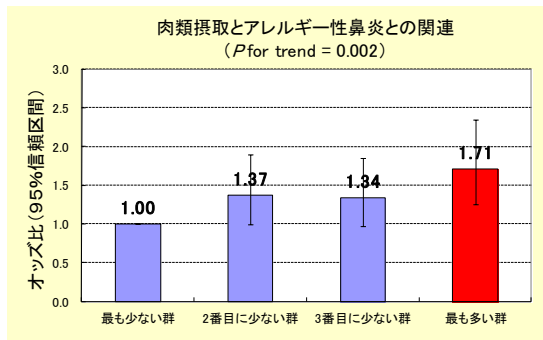
(6) 喫煙とアレルギー疾患

4 パック年以上の喫煙歴では、喘鳴有症率が有意に高かった。非喫煙者において、家庭と職場の双方で受動喫煙があった場合、喘鳴とアレルギー性鼻炎の有症率が有意に高かった。



(7) 肉類・脂肪酸摂取とアレルギー性鼻炎

肉類摂取とアレルギー性鼻炎との間に有意な正の関連を認めた。各種脂肪酸摂取とは関連がなかった。



(8) ADAM33 遺伝子多型とアレルギー性鼻炎

ADAM33 遺伝子多型については、4つのSNP及びハプロタイプがアレルギー性鼻炎と有意な関連を認め、rs628977と喫煙との間に有意な交互作用を認めた。また、SNP rs612709は喘息と有意な関連を認めた。

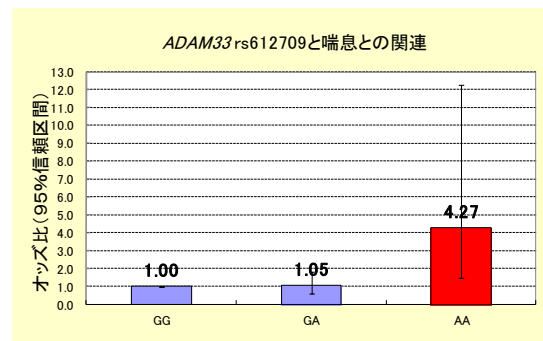
ADAM33 rs628977 と喫煙の相乗的交互作用

|         | 喫煙無群<br>補正オッズ比   | 喫煙有群<br>補正オッズ比   |
|---------|------------------|------------------|
| CC      | 1.00             | 1.00             |
| CT + TT | 0.58 (0.43-0.80) | 1.07 (0.68-1.69) |

P for interaction = 0.045

(9) ADAM33 遺伝子多型と喘息

SNP rs612709は喘息と有意な関連を認めたが、喫煙との交互作用は統計学的に有意ではなかった。



(10) IL4 遺伝子多型とアレルギー疾患

IL4 遺伝子多型とアレルギー性鼻炎及び喘息との間に有意な関連を認めたが、喫煙との交互作用は統計学的に有意ではなかった。IL4R 遺伝子多型とアトピー性皮膚炎との間に有意な関連を認めたが、喫煙との交互作用は有意ではなかった。

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9件）

- ① Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *ADAM33* polymorphisms, smoking, and asthma in Japanese women: Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis.* in press. 査読有[以下(有)と略す]
- ② Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dairy food, calcium, and vitamin D intake and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 255-261. (有)
- ③ Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M. Smoking and prevalence of allergic disorders in Japanese pregnant women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Environ Health.* 2012; 11: 15. (有)
- ④ Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutr J.* 2012; 11: 19. (有)
- ⑤ Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *ADAM33* genetic polymorphisms, smoking, and rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Hum Immunol.* 2012; 73: 411-415. (有)
- ⑥ Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Sibling number and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Public Health.* 2011; 11: 561. (有)
- ⑦ Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *IL13* genetic polymorphisms, smoking, and eczema in women: a case-control study in Japan. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 142. (有)
- ⑧ Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Case-control study of *IL13* polymorphisms, smoking, and rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 143. (有)
- ⑨ Miyake Y, Tanaka K, Masuzaki Y, Sato N, Ikeda Y, Chisaki Y, Arakawa M. Organochlorine concentrations in breast milk and prevalence of allergic disorders in Japanese women. *Chemosphere.* 2011; 85: 374-378. (有)

〔学会発表〕（計1件）

- ① 三宅吉博. シンポジウム1. アレルギー疾患の発症はどこまで抑えられるかー遺伝要因と環境要因の面からー.

シンポジスト. アレルギー疾患における遺伝要因と環境要因の交互作用:日本人のエビデンスの一例. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2010/11/25. 東京)

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/p\\_health/basic/index-j.htm](http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/p_health/basic/index-j.htm)

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・講師  
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