

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390158

研究課題名(和文) アレルギー性疾患予防を目的とした遺伝要因と環境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 genetic and environmental factors with respect to the prevention of allergic disorders

研究代表者

三宅 吉博 (Miyake, Yoshihiro)

愛媛大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50330246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)： 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」のデータを用いて解析を行った。母親において、各種遺伝子多型とアレルギー疾患との関連を調べたところ、IL4遺伝子多型、IL4R遺伝子多型、IL3遺伝子多型、IL5RA遺伝子多型、TOP2A遺伝子多型、TSLP遺伝子多型において、いずれかのアレルギー疾患との間に有意な関連を認めた。

妊娠中の母親の栄養摂取と生まれた子の2歳時におけるアレルギー疾患リスクとの関連を調べた。魚介類由来n-3系不飽和脂肪酸摂取と喘鳴リスクとの負の関連、乳製品、カルシウム摂取とアトピー性皮膚炎リスクとの負の関連を認めた。

研究成果の概要(英文)： Using data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study, a prebirth cohort study, we examined the relationships between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and allergic disorders in mothers. IL4 SNPs, IL4R SNPs, IL3 SNPs, IL5RA SNPs, TOP2A SNPs, TSLP SNPs were significantly associated with any of the allergic disorders.

We investigated the associations between maternal intake during pregnancy and allergic disorders in children aged 2 years. A significant inverse relationship were observed between maternal intake of eicosapentaenoic acid plus docosahexaenoic acid during pregnancy and infantile wheeze, while maternal intake of total dairy products and calcium during pregnancy was significantly associated with a reduced risk of infantile eczema.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：出生前コホート研究 栄養 アレルギー疾患 遺伝子多型 リスク 横断研究 環境要因 交互作用

1. 研究開始当初の背景

(1) アレルギー疾患は先進諸国だけでなく、発展途上国においても増加傾向にあり国際的な健康問題となっている。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、最も重要な課題である。

(2) 環境要因と遺伝要因のいずれにおいても、日本人小児におけるアレルギー疾患の疫学研究によるエビデンスが少ない最大の原因として、本邦では出生前開始コホート研究が極めて少ないことが挙げられる。

2. 研究の目的

本研究では平成 19 年より開始した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」と、別途、新規に開始した 3 歳児を対象とした横断研究のデータを用いて、日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因及び予防要因を調べ、特に、遺伝要因と環境要因の交互作用に関するエビデンスの蓄積に貢献する。

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、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 5 月より沖縄県の 40 産科医療機関、8 月より宮崎県、大分県、熊本県及び長崎県の 208 産科医療機関、9 月より鹿児島県及び佐賀県の 44 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、1,757 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 歳時追跡調査では、それぞれ 1,590 組、1,527 組、1,430 組、1,362 組の母子が参加した。生後 4 ヶ月前後に 1,492 組の母子から遺伝子検体を得た。

3 歳時追跡調査の質問調査票では、家庭内喫煙、入浴頻度、託児状況、ペット飼育状況、睡眠時間、母乳と人工乳摂取状況の最終確認、口腔衛生状況、国際的に妥当性の検証された疫学的診断基準 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood: ISAAC) に基づくアレルギー有症状状況、医師によるアレルギー疾患診断状況、食物アレルギー、各種感染症既往、S-M 社会生活能力検査等の質問を含んだ。また、3 歳児健康診査の結果及び各種ワクチン

ン接種状況について、母子健康手帳から転記いただいた。さらに、妥当性の検証された幼児版半定量食事摂取頻度調査票 (岐阜大学大学院医学研究科疫学・予防医学分野、永田知里教授作成) を用い、子供の栄養データを得た。1,306 組の母子が参加した。

4 歳時追跡調査では、家庭内喫煙、託児状況、睡眠時間、排便習慣、口腔衛生状況、国際的に妥当性の検証された疫学的診断基準 (ISAAC) に基づくアレルギー有症状状況、医師によるアレルギー疾患診断状況、食物アレルギー、各種感染症既往、運動習慣、S-M 社会生活能力検査等の質問、幼児版半定量食事摂取頻度調査票を含んだ質問調査票を用いた。1,267 組の母子が参加した。

5 歳時追跡調査では、S-M 社会生活能力検査を Strengths and Difficulties Questionnaire に変更した以外、4 歳時追跡調査と同じ質問調査票を使用した。1,214 組の母子が参加した。

6 歳時追跡調査の質問調査票では、家族構成、母親の当該児以降の出産と妊娠、母親の職業、母親の能動喫煙と受動喫煙、母親の口腔衛生状況、母親のアレルギー状況、母親の身体活動、母親の睡眠状況、母親の排便状況、母親のうつ症状、母親の体重、家計の年収、家庭内喫煙、子の睡眠時間、子のテレビ視聴時間、子の屋外での遊び時間、子の運動習慣、子の朝食摂取、子の食事時間、子の排便状況、子の口腔衛生状況、子のアレルギー状況、子の各種感染症既往、子の身長と体重、子の Strengths and Difficulties Questionnaire 等の質問を含んだ。また、妥当性の検証された母親の半定量食事摂取頻度調査票及び幼児版半定量食事摂取頻度調査票を用い、母子の栄養データを得た。さらに、同意を得た場合、歯科衛生士が自宅を訪問し、母子の口腔内観察と血圧測定を行った。

7 歳時追跡調査の質問調査票では、子に関する家庭内喫煙、睡眠時間、テレビ視聴時間、運動習慣、排便状況、口腔衛生状況、アレルギー状況、各種感染症既往、身長、体重、視力、Strengths and Difficulties Questionnaire 等の質問を含んでいる。

(2) 九州・沖縄 3 歳児健康調査：

平成 24 年 5 月より平成 26 年 3 月まで、福岡県内協力自治体 (福岡市、糸島市、太宰府市、久留米市、那珂川町等の計 32 市町) と沖縄県内協力自治体 (那覇市、宜野湾市、浦添市、名護市、沖縄市、豊見城市、うるま市の計 7 市、ただし名護市と浦添市は平成 25 年 3 月まで) 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。各協力自治体が発行する 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 6,598 名が回答済み質問調査票を研究事務局に返送した。

研究事務局スタッフは質問調査票の回答状況をチェックし、全ての質問事項の回答を得た後、お子さんの栄養摂取状況に関する栄養調査結果を自宅に送付した。この際、さらに遺伝子解析研究への参加を依頼する目的で、遺伝子解析研究に関する説明文書も同封した。

後日、保護者に電話し、遺伝子解析研究に参加する意志があるかどうかを確認し、意志がある場合、送付した遺伝子解析研究に関する説明文書を用いて、詳細に説明し、最終的に同意を得た。

同意を得た直後に、遺伝子解析研究の同意書、同意取消依頼書、口腔粘膜細胞を採取する綿棒 2 本と採取の方法に関する文書を自宅に送付した。保護者は 2 本の綿棒でお子さんの頬粘膜を擦過して検体を採取し、署名済み同意書と一緒に研究事務局に返送した。後日、薄謝（500 円図書カード）を送付した。最終的に 3,855 名から遺伝子検体を得た。

4. 研究成果

(1) 大阪母子保健研究のデータを用いて、親の社会的経済的要因と 4 歳半時における喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎リスクとの関連を調べたところ、母親の教育歴が高いほど、喘鳴と喘息のリスクが有意に高く、父親の教育歴が高いほど、アトピー性皮膚炎のリスクが有意に高かった。

(2) 福岡小児健康調査のデータを用いて、2500 g 未満の出生時低体重、37 週未満での出産及び性別、妊娠週別、初経産別標準体重の 10 パーセントイル未満で定義した small-for-gestational age と喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎有症率との関連を調べたが、いずれの組み合わせにおいても統計学的に有意な関連を認めなかった。

(3) 九州・沖縄母子保健研究の母親のデータを用いて解析した。IL4 遺伝子多型 rs2227284 とアレルギー性鼻炎との間に有意な関連を認めた。IL4 遺伝子多型 rs2243290 と喘息との間に有意な関連を認めた。IL13 遺伝子多型 rs1805011 及び rs1805015 とアトピー性皮膚炎との間に有意な関連を認めた。

(4) 妊娠中の母親の栄養摂取状況と子の 2 歳時におけるアレルギー疾患リスクとの関連を調べたところ、エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸を合算した摂取量と生まれた子の喘鳴リスクとの間に有意な負の量-反応関係を認めた。飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、αリノレン酸、n-6 系不飽和脂肪酸摂取と喘鳴との間に関連はなかった。アト

ピー性皮膚炎はいずれの脂肪酸摂取とも関連がなかった。

九州・沖縄母子保健研究・生後23-29ヶ月データ(n=1,354) エイコサペンタエン酸+ドコサヘキサエン酸摂取との関連

| g/day | 喘鳴 | | アトピー性皮膚炎 | |
|-------------|---------|------------------|----------|------------------|
| | リスク | 補正オッズ比 | リスク | 補正オッズ比 |
| Q1 (0.22) | 100/338 | 1.00 | 48/338 | 1.00 |
| Q2 (0.35) | 103/339 | 1.07 (0.76-1.51) | 62/339 | 1.35 (0.89-2.06) |
| Q3 (0.47) | 93/338 | 0.87 (0.62-1.24) | 55/338 | 1.18 (0.77-1.82) |
| Q4 (0.73) | 77/339 | 0.70 (0.49-1.00) | 64/339 | 1.42 (0.93-2.17) |
| P for trend | | 0.02 | | 0.19 |

Miyake Y, et al. Ann Epidemiol. 2013; 23: 674-680.

(5) 九州・沖縄母子保健研究の母親のデータを用いて解析した。IL3 遺伝子多型 rs40401 とアレルギー性鼻炎との間に有意な関連を認めた。IL3 遺伝子多型 rs40401 と喘息との間に有意な関連を認め、喫煙との交互作用も認めた。IL5RA 遺伝子多型 rs6771148 とアレルギー性鼻炎との間に有意な関連を認めた。TOP2A 遺伝子多型 rs11650680 と喘息との間に有意な関連を認めた。

(6) 妊娠中の母親の総乳製品摂取量が多いほど子の 2 歳時における ISAAC による国際的疫学的診断基準で定義されたアトピー性皮膚炎に予防的であった。妊娠中のチーズ摂取量と 2 歳時における医師診断喘息との間に有意な負の関連を認めた。妊娠中のヨーグルト及びカルシウム摂取量が多いほど 2 歳時における医師診断アトピー性皮膚炎に予防的であった。一方、妊娠中ビタミン D 摂取量と 2 歳時における ISAAC によるアトピー性皮膚炎との間に有意な正の関連を認めた。

九州・沖縄母子保健研究・生後23-29ヶ月データ(n=1,354) 総乳製品摂取との関連

| g/day | 喘鳴 | | アトピー性皮膚炎 | |
|-------------|--------|------------------|----------|------------------|
| | リスク | 補正オッズ比 | リスク | 補正オッズ比 |
| Q1 (31.9) | 95/338 | 1.00 | 69/338 | 1.00 |
| Q2 (87.4) | 88/339 | 0.93 (0.66-1.33) | 57/339 | 0.80 (0.54-1.19) |
| Q3 (157.5) | 92/338 | 1.05 (0.74-1.49) | 57/338 | 0.82 (0.55-1.22) |
| Q4 (255.3) | 98/339 | 1.13 (0.80-1.60) | 46/339 | 0.64 (0.42-0.98) |
| P for trend | | 0.39 | | 0.054 |

Miyake Y, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113: 82-87.

九州・沖縄母子保健研究・生後23-29ヶ月データ(n=1,354)
ヨーグルト摂取との関連

| g/day | 医師診断喘息 | | 医師診断アトピー性皮膚炎 | |
|-------------|--------|------------------|--------------|------------------|
| | リスク | 補正オッズ比 | リスク | 補正オッズ比 |
| Q1 (4.0) | 18/338 | 1.00 | 16/338 | 1.00 |
| Q2 (14.9) | 14/339 | 0.86 (0.40-1.80) | 27/339 | 1.52 (0.78-3.04) |
| Q3 (34.4) | 12/338 | 0.72 (0.32-1.55) | 10/338 | 0.48 (0.20-1.10) |
| Q4 (82.3) | 12/339 | 0.84 (0.37-1.83) | 9/339 | 0.49 (0.20-1.16) |
| P for trend | 0.54 | | 0.01 | |

Miyake Y, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 82-87.

九州・沖縄母子保健研究・生後23-29ヶ月データ(n=1,354)
カルシウム摂取との関連

| mg/day | 医師診断喘息 | | 医師診断アトピー性皮膚炎 | |
|-------------|--------|------------------|--------------|------------------|
| | リスク | 補正オッズ比 | リスク | 補正オッズ比 |
| Q1 (341.1) | 16/338 | 1.00 | 16/338 | 1.00 |
| Q2 (438.3) | 10/339 | 0.62 (0.26-1.40) | 21/339 | 1.11 (0.55-2.27) |
| Q3 (526.6) | 20/338 | 1.37 (0.68-2.80) | 18/338 | 1.07 (0.52-2.23) |
| Q4 (677.6) | 10/339 | 0.73 (0.31-1.67) | 7/339 | 0.34 (0.12-0.84) |
| P for trend | 1.00 | | 0.03 | |

Miyake Y, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 82-87.

九州・沖縄母子保健研究・生後23-29ヶ月データ(n=1,354)
ビタミンD摂取との関連

| μg/day | 喘息 | | アトピー性皮膚炎 | |
|-------------|---------|------------------|----------|------------------|
| | リスク | 補正オッズ比 | リスク | 補正オッズ比 |
| Q1 (3.2) | 98/338 | 1.00 | 44/338 | 1.00 |
| Q2 (4.6) | 104/339 | 1.12 (0.80-1.58) | 61/339 | 1.39 (0.91-2.14) |
| Q3 (5.9) | 86/338 | 0.81 (0.57-1.15) | 57/338 | 1.33 (0.86-2.08) |
| Q4 (8.6) | 85/339 | 0.83 (0.58-1.18) | 67/339 | 1.63 (1.07-2.51) |
| P for trend | 0.12 | | 0.04 | |

Miyake Y, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 82-87.

(7)九州・沖縄母子保健研究の母親のデータを用いて解析した。*IL5RA* 遺伝子多型 rs17881144 とアトピー性皮膚炎との間に有意な関連を認めた。*TSLP* 遺伝子多型 rs1837253 とアトピー性皮膚炎との間に有意な関連を認めた。

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13件)

Miyake Y, Hitsumoto S, Tanaka K, Arakawa M. Association between *TSLP* polymorphisms and eczema in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Inflammation*. in press. 査読有. DOI: 10.1007/s10753-015-0143-z.
Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *IL5RA* polymorphisms, smoking, and eczema in

Japanese women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Int J Immunogenet.* 2015; 42: 52-57. 査読有. DOI: 10.1111/iji.12172.

Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Association between 17q12-21 variants and asthma in Japanese women: rs11650680 polymorphism as potential genetic marker for asthma. *DNA Cell Biol.* 2014; 33: 531-536. 査読有. DOI: 10.1089/dna.2014.2387.

Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 82-87. 査読有. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.023.

Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *IL3* rs40401 polymorphism and interaction with smoking in risk of asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Scand J Immunol.* 2014; 79: 410-414. 査読有. DOI: 10.1111/sji.12171.

Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Case-control study of rhinoconjunctivitis associated with *IL5RA* polymorphisms in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Cytokine.* 2014; 65: 138-142. 査読有. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.11.006.

Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2013; 23: 674-680. 査読有. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.08.004.

Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *IL3* SNP rs40401 variant is a risk factor for rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Cytokine.* 2013; 64: 86-89. 査読有. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.07.020.

Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Relationship between *IL4* polymorphisms and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2013; 23: 242-247. 査読有. URL: <http://www.jiaci.org/issues/vol23issue4/vol23issue04-4.htm>

Miyake Y, Tanaka K. Lack of relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged three years. *J Asthma.* 2013; 50: 555-559. 査読有. DOI: 10.3109/02770903.2013.790422.
Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Case-control study of eczema in relation to

IL4Ra genetic polymorphisms in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Scand J Immunol.* 2013; 77: 413-418. 査読有. DOI: 10.1111/sji.12043.
Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Polymorphisms in the *IL4* gene, smoking, and rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Hum Immunol.* 2012; 73: 1046-1049. 査読有. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.07.339.
Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Parental employment, income, and education and allergic disorders in children: a prebirth cohort study in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 756-761. 査読有. DOI: 10.5588/ijtld.11.0608.

〔学会発表〕(計 1件)

三宅吉博. 日本人女性における *TSLP* 遺伝子多型とアトピー性皮膚炎: 九州・沖縄母子保健研究. 第 85 回日本衛生学会学術総会 (2015/3/27. 和歌山県民文化会館・ホテルアバローム紀の国 (和歌山県和歌山市))

〔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 :
出願年月日 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/publichealth/index.php>

6. 研究組織

(1)研究代表者

三宅 吉博 (Miyake, Yoshihiro)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 50330246

(2)研究分担者

田中 景子 (Tanaka, Keiko)

愛媛大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号 : 40341432

(3)連携研究者

()

研究者番号 :