

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 5 月 3 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590699

研究課題名（和文） 長期的葉酸摂取の把握を通じたダウン症候群リスク低減に向けた分子疫学研究

研究課題名（英文） Molecular epidemiological study on the evaluation of long-term intake of folic acid, in order to reduce the risk of Down syndrome

研究代表者

高村 昇（TAKAMURA NOBORU）

長崎大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：30295068

研究成果の概要（和文）：

各世代における遺伝子多型とホモシステインの関連をみるために、新生児、母親、さらに祖母の三世代におけるサンプリングを行った。サンプリングはすべての世代で終了しており、世代によってホモシステイン・葉酸代謝と MTHFR 遺伝子多型との関連が異なることを示した。

研究成果の概要（英文）：

We showed that genetic effects of MTHFR polymorphism on homocysteine metabolism is different in three generations, i.e. new born babies, mothers and elderies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
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	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：母子保健・ダウン症候群・葉酸

1. 研究開始当初の背景

ダウン症候群は、精神遅滞の原因としてもっとも頻度の高いもので 5,000 人に 1 人程度の頻度で見られる。ダウン症候群のリスクとしては、高齢出産がよく知られてきたが、最近になって妊娠初期における葉酸の摂取不足や葉酸の代謝に関与している酵素の一つである methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子の多型、それに伴う血中ホモシステインの上昇が染色体の不安定性を

惹起することが示唆されている (Tamura *et al.* Am J Clin Nutr 2006)。

研究代表者らは、これまでも葉酸代謝と疾患リスクについて幅広い研究を展開し、ホモシステインと生活習慣病、動脈硬化リスクについての分子疫学研究を行ったほか (Takamura *et al.* Asia Pac J Clin Nutr 2006)、中央アジアのカザフスタン共和国での葉酸摂取状況についての調査を通じて、民族や地域レベルでの葉酸摂取と疾患リスクとの関連

について明らかにしてきた (Akilzhanova *et al.* Am J Hematol 2006; Akilzhanova *et al.* Eur J Clin Nutr 2006; Akilzhanova *et al.* Asia Pac J Clin Nutr 2008)。さらに母子保健の分野においても研究代表者らは、ダウン症候群児出産経験のある母親が、コントロール群に比して血中ホモシステイン濃度が有意に高く、さらに葉酸濃度は有意に低いことを本邦ではじめて証明した (Takamura *et al.* Eur J Clin Nutr 2004)。このことは、従来葉酸充足地域であると考えられてきた日本人においても、特に若い世代における食習慣の欧米化に伴い、葉酸の摂取減少がダウン症候群発症に関連している可能性を示すものである。

その一方で従来多くの研究では葉酸充足状況の評価には血清葉酸濃度が用いられてきたが、血清葉酸濃度は直近の食事の影響を受けやすく、個人の日常における葉酸摂取状況を反映しているとは言い難いという欠点があった。そのため最近、比較的長期間の葉酸摂取状況を反映するマーカーとして赤血球中の葉酸濃度が着目され、この濃度と動脈硬化の関連等についても報告されてきている (Durga *et al.* Atherosclerosis 2005)。しかし、現在赤血球中葉酸濃度を測定している国内の研究施設、企業がなく、これまで日本で赤血球中の葉酸濃度についての研究を展開することは困難であった。

2. 研究の目的

以上の研究状況を踏まえ、研究代表者らはダウン症候群発症における葉酸の摂取状況の関与について評価し、及び葉酸代謝遺伝子多型解析についての症例—対照研究を行うことで、日本人におけるダウン症候群発症リスクを体系的に解析し、将来のリスク低減、発症予防にむけた取り組みを行った。

3. 研究の方法

1. 長崎県において新生児スクリーニングを行った濾紙 150 例、妊婦 150 例、及び健診に参加した中高年女性 150 例から血液サンプル、濾紙サンプルを得る。
2. 一般生化学検査に加えてビタミン B6 の測定を行う。
3. 血漿を用いてホモシステインの測定を行う。
4. 得られた赤血球を用いて染色体 DNA を抽出し、Taqman PCR プライマーを用いた葉酸代謝関連遺伝子多型 (SNPS) 解析を行う。

4. 研究の成果

各世代における遺伝子多型とホモシステインの関連をみるために、新生児、母親、さらに祖母の三世代におけるサンプリングを行った。サンプリングはすべての世代で終了しており、世代によってホモシステイン・葉酸代謝と MTHFR 遺伝子多型との関連が異なることを示した。

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 32 件)

1. Takamura N, Yamashita S. Lessons from Chernobyl. **Fukushima J Med Sci** 57(2):81-5, 2011.
2. Yagura C, Takamura N, Goto Y, Sugihara H, Sota T, Oka S, Shimoda T, Yoshizumi K. Cardiorespiratory fitness and metabolic markers in healthy young adult men. **J Phys Ther Sci** 23(6):845-9, 2011.
3. Vasilkova O, Mikhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N.

- Leptin is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetol** 48(4):291-5, 2011.
4. Norimatsu T, Osaki M, Tomita M, Ye Z, Abe Y, Honda S, Kanagae M, Mizukami S, Takamura N, Kusano Y, Shindo H, Aoyagi K. Longitudinal study to identify factors predicting health-related quality of life in knee osteoarthritis among community-dwelling women in Japan: The Hizen-Oshima Study. **Orthopedics** 34(9):e535-40, 2011.
 5. Hayashida N, Sekitani Y, Kozlovsky A, Rafalsky R, Gutevich O, Daniliuk V, Yamashita S, Takamura N. Screening for 137Cs Body Burden due to the Chernobyl Accident in Korosten City, Zhitomir, Ukraine: 1996-2008. **J Rad Res** 52(5):629-33, 2011.
 6. Matsuda N, Brahmanandhan GM, Yoshida M, Takamura N, Suyama A, Koguchi Y, Juto N, Raj YL, Winsley G, Selvasekarapandian S. Background radiation and individual dosimetry in the costal area of Tamil Nadu, India. **Radiat Prot Dosimetry** 146(1-3):314-7, 2011.
 7. Nakazato M, Maeda T, Takamura N, Wada M, Yamasaki H, Johnston KE, Tamura T. Relation of body mass index to blood folate and total homocysteine concentrations in Japanese adults. **Eur J Nutr** 50(7):581-5, 2011.
 8. Irie S, Hayashida N, Shinkawa T, Taira Y, Sekitani Y, Teraoka S, Hashiguchi K, Yoshida K, Morishita M, Takamura N. Suitability of tartrate-resistant Acid phosphatase type 5b as a screening marker for bone mineral density in community-dwelling elderly individuals. **Tohoku J Exp Med** 224(2):105-10, 2011.
 9. Akilzhanova A, Meirmanov S, Zhunussova T, Nakashima M, Takamura N, Akanov Z, Masadykov A, Sandybaev M, Ramankulov E, Yamashita S, Sekine I. Mutational screening of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer in the Kazakhstan population. **Breast J** 17(3):328-30, 2011.
 10. Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Zubareva IA, Kozlovsky A, Yamashita S, Takamura N. Prevalence of antithyroid antibodies and thyroid-stimulating hormone concentration in young people. **Clin Chem Lab Med** 49(4):747-9, 2011.
 11. Abe Y, Takamura N, Ye Z, Tomita M, Osaki M, Kusano Y, Nakamura T, Aoyagi K, Honda S. Quantitative ultrasound and radiographic absorptiometry are associated with vertebral deformity in Japanese women: the Hizen-Oshima Study. **Osteoporosis Int** 22(4):1167-73, 2011.
 12. Minematsu K, Takamura N, Goto K, Honda S, Aoyagi K, Moji K, Tsunawake N. A proposed method for the evaluation of body fat in Japanese adults that predicts obesity. **Nutr Res** 31(2):113-21, 2011.
 13. Nakazato M, Takamura N, Kadota K, Yamasaki H, Mukae H, Kusano Y, Nakashima K, Ozono Y, Aoyagi K, Kohno S, Maeda T. The association between atherosclerosis and plasma homocysteine concentration in the general population residing on remote islands in Japan. **Acta Med Nagasaki** 55(1): 47-54, 2011.
 14. Hashikawa K, Osaki M, Ye Z, Tomita M, Abe Y, Honda S, Takamura N, Shindo H,

- Aoyagi K. Factors associated with radiographic osteoarthritis of the knee among community-dwelling Japanese women: the Hizen-Oshima Study. **J Orthop Sci** 16(1):51-5, 2011.
15. Vasilkova O, Mikhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Testosterone is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. **Clin Chem Lab Med** 49(1):99-103, 2011.
 16. Taira Y, Hayashida N, Brahmanandhan GM, Nagayama Y, Yamashita S, Takahashi J, Gutevitc A, Kozlovsky A, Urazalin M, Takamura N. Current concentration of artificial radionuclides and estimated radiation doses around the Chernobyl Nuclear Power Plant, the Semipalatinsk Nuclear Testing Site, and in Nagasaki. **J Rad Res** 52(1):88-95, 2011.
 17. Takamura N, Hayashida N, Maeda T. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA** 304(22):2481-2, 2010.
 18. Fukahori S, Matsuse H, Takamura N, Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, Hideaki S, Kohno S. Body mass index positively correlated with forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity in population with relatively low prevalence of obesity. **Chin Med J** 123(10):2792-96, 2010.
 19. Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya I, Vasiltsova O, Kozlovsky A, Omiya M, Yamashita S, Takamura N. Evaluation of ¹³⁷Cs body burden in inhabitants of Bryansk Oblast, Russian Federation, where a high incidence of thyroid cancer was observed after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. **Radiat Prot Dosimetry** 141(1):36-42, 2010.
 20. Sekitani Y, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Takamura N. White blood cell count and cardiovascular biomarkers of atherosclerosis. **Biomarkers** 15(5):454-60, 2010.
 21. Takahashi M, Saenko V, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. **Hum Mol Genet** 19(12):2516-23, 2010.
 22. Takamura N, Hayashida N, Hagane K, Kadota K, Yamasaki H, Abiru N, Ozono Y, Kamihira S, Ishibashi K, Nakazato M, Maeda T. Leptin:high molecular weight adiponectin ratio is independently correlated with carotid intima-media thickness in men, but not in women. **Biomarkers** 15(4):340-4, 2010.
 23. Brahmanandhan GM, Hayashida N, Taira Y, Malathi J, Khanna D, Selvasekarapandian U, Matsuda N, Takamura N. Urinary iodine concentrations in the high background radiation areas of Kanyakumari district, Tamilnadu, India. **Endocr J** 57(1):87-91, 2010.
 24. Minematsu K, Kaneko Y, Nakazato M, Maeda T, Christopher NJ, Yoda T, Goto K, Takamura N, Mizota T. Percentage body fat assessed by bioelectrical impedance

- analysis as a new health index for rural areas in the Asia-Pacific region. **Acta Med Nagasaki** 54(1):39-43, 2009.
25. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura N, Hara Y, Maeda T, Saito T. Relationship between periodontal status and HbA_{1c} in non-diabetics. **J Public Health Dent** 69(3): 204-6, 2009.
26. Shinkawa T, Hayashida N, Mori K, Washio K, Hashiguchi K, Taira Y, Morishita M, Takamura N. Poor chewing ability is associated with lower mucosal moisture in elderly individuals. **Tohoku J Exp Med** 219(4): 263-267, 2009.
27. Ichinose S, Nakamura M, Maeda M, Ikeda R, Wada M, Nakazato M, Ohba Y, Takamura N, Maeda T, Aoyagi K, Nakashima K. A validated HPLC-fluorescence method with a semi-micro column for routine determination of homocysteine, cysteine and cysteamine, and the relation between the thiol derivatives in normal human plasma. **Biomed Chromatogr** 23(9):935-9, 2009.
28. Date Y, Abe Y, Honda S, Ye Z, Takamura N, Tomita M, Osaki M, Aoyagi K. Depressive status on Chinese factory workers in Nagasaki, Japan. **Ind Health** 47(4):376-82, 2009.
29. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Aoyagi K. Thyroid function is associated with carotid intima media thickness in euthyroid subjects. **Atherosclerosis** 204(2):e77-e81, 2009.
30. Taira Y, Hayashida N, Zhavaranak S, Kozlovsky A, Lyzikov A, Yamashita S, Takamura N. Urinary iodine concentrations in urban and rural areas around Chernobyl Nuclear Power Plant. **Endocr J** 56(2):257-61, 2009.
31. Fukahori S, Matsuse H, Takamura N, Hirose H, Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, Mizuta Y, Kohno S. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in general clinics and relevant factors with FEV1/FVC. **Int J Clin Prac** 63(2):269-74, 2009.
32. Nishiguchi M, Takamura N, Kono M, Aoyagi K. Estimation of blood loss in total knee arthroplasty with and without tourniquet. **Acta Med Nagasaki** 53(4): 105-109, 2009.
- [図書] (計 3 件)
1. Nagataki S, Imaizumi M, Takamura N. Disorders of iodine excess. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 403-7, 2011.
- [その他]
ホームページ等
<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/radepi/index.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
高村 昇 (TAKAMURA NOBORU)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号： 30295068
- (2) 研究分担者
増崎英明 (MASUZAKI HIDEAKI)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号： 00173740
大石和代 (OHISHI KAZUYO)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号： 01194069
林田直美 (HAYASHIDA NAOMI)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号： 00420638