

母子に係る疾患のリスク要因及び予防要因解明に 関する前向きコホート研究 —九州・沖縄母子保健研究—

母子保健に関する疫学研究チーム（課題番号：117014）

研究期間：平成23年7月22日～平成26年3月31日

研究代表者：田中景子 研究員：三宅吉博

【研究成果】

背景と目的

欧米では、複数の出生前開始前向きコホート研究が実施されており、アレルギー疾患をはじめ、産後うつ病、乳歯齲蝕等、出生前後における母子の健康問題に関わるリスク要因、及び、予防要因に関する質の高いエビデンスが蓄積されている。しかし、人種により生活習慣、生活環境は異なっており、さらに遺伝子多型の頻度も違うため、欧米人を対象としたこれらの研究結果を、そのまま日本人に当てはめることは適切ではない。日本人における各種疾患のリスク要因、予防要因を解明し、予防方法を確立するには、日本人を対象とした疫学研究が必要である。

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」のデータを活用し、胎児期及び出生後の各種環境要因及び遺伝的要因と、乳幼児のアレルギー疾患、乳歯齲蝕、母親の歯周病等、日本人母子に関する健康問題との関連について調べる。日本人母子に関する信頼性の高いエビデンスを数多く公表することで、日本人に適したオーダーメイドの予防方法確立に貢献する。

方法

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、4ヶ月時、1歳時、2歳時、3歳時、4歳時、5歳時の追跡調査に、それぞれ1590組、1527組、1430組、1362組、1306組、1266組、1211組の母子が参加した。各追跡調査では、対象小児の誕生日の約2週間前に保護者に質問調査票を郵送した。保護者は子の誕生日から2週間以内を目途に、回答済み調査票を研究事務局へ返送した。事務局スタッフは、質問調査票の記入漏れや非論理的な回答を丁寧にチェックし、そのような回答があれば、電話、ファックス等で保護者に確認を行い、データ欠損を極力無くし、データの質を高めた。参加者には、子の栄養調査結果を返却した。生後1ヶ月前後に、正期産でかつ、児の出生時体重が2500gを超えており、対象者の同意が得られた125名の母乳中の有機塩素化合物の測定を行った。生後4ヶ月前後に1,492組の母子から遺伝子検体を得た。生後1～12ヶ月の間に、歯科衛生士が対象者宅を訪問し、母親の口腔内観察（歯周ポケット測定、齲蝕のチェック）を実施し、1180名より情報を得た。2歳時および3歳時の追跡調査では、1歳6ヶ月健診及び3歳児健康診査の歯科健診結果を母子健康手帳から質問帳票に転記頂くことで、乳歯齲蝕の情報を得た。

本研究では、これらの調査で得られたデータを活用

し、各種環境要因及び遺伝要因とアレルギー疾患、歯科疾患などの母子に関する健康問題との関連について解析した。

結果

主な結果は以下の通りであった。

1) 魚介類、肉類及び脂肪酸摂取と妊娠中うつ症状との関連

1745名を対象とした。Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)により、16点以上をうつ症状有りと定義したところ、妊娠中のうつ症状の有症率は19.3%であった。魚介類摂取の第一四分位を基準として、第四四分位では有意に妊娠中うつ症状の有症率の低下と関連し、負の量-反応関係も有意であった。肉類摂取と妊娠中うつ症状との間に統計学的に有意な関連は認めなかった。エイコサペンタエン酸摂取とドコサヘキサエン酸摂取も妊娠中うつ症状と有意な負の関連を認めた。一方、総脂肪酸摂取と飽和脂肪酸摂取が多いほど、有意に妊娠中うつ症状の有症率が高まった。一価不飽和脂肪酸、n-3系不飽和脂肪酸、 α リノレン酸、n-6系不飽和脂肪酸、リノール酸、アラキドン酸、コレステロール摂取及びn-3/n-6比のいずれも妊娠中うつ症状と統計学的に有意な関連は認めなかった。

2) 若年成人女性における喫煙とアレルギー疾患との関連

1743名を対象とした。European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)に基づき、過去1年の喘鳴と喘息を定義した。International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)に基づき、過去1年のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻結膜炎を定義した。非喫煙者に比較して、現在喫煙者および ≥ 4 パッケ-年の喫煙は、喘鳴と有意な正の関連を認めた。喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎有症率とは有意な関連を認めなかった。非喫煙者において、家庭内と職場での受動喫煙は、喘鳴とアレルギー性鼻結膜炎有症率と有意な正の関連を認めた。一方、受動喫煙と喘息及びアトピー性皮膚炎有症率との間には有意な関連は認めなかった。

3) 兄弟数とアレルギー性疾患との関連

1745名を対象とした。ECRHSに基づき、過去1年の喘鳴と喘息を定義した。ISAACに基づき、過去1年のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻結膜炎を定義した。過去1年の喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率はそれぞれ、10.4%、5.5%、13.0%、25.9%であった。年上の兄弟数とアレルギー性鼻結膜炎有症率との間に有意な負の量-反応関係を認めた。年上兄弟数と喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎有症率との間に

は統計学的に有意な関連は認めなかった。総兄弟数及び年下兄弟数は、いずれのアレルギー性疾患有症率とも関連を認めなかった。

4) 妊婦における肉類・脂肪酸摂取とアレルギー性鼻炎との関連

1745名を対象とした。アレルギー性鼻炎は、ISAACの基準に基づき定義した。過去1年におけるアレルギー性鼻炎有症率は25.9%であった。肉類摂取の第一四分位を基準として、第四四分位では、有意にアレルギー性鼻炎有症率の高まりと関連し、正の量-反応関係も有意であった。魚介類摂取とアレルギー性鼻炎との間には統計学的に有意な関連は認めなかった。総脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、n-3系不飽和脂肪酸、 α リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、n-6系不飽和脂肪酸、リノール酸、アラキドン酸、コレステロール摂取及びn-3/n-6比のいずれもアレルギー性鼻炎と関連を認めなかった。

5) 母乳中有機塩素濃度とアレルギー性疾患との関連

生後1ヶ月前後において母乳採取に協力頂いた124名を対象とした。母乳中の β -hexachlorocyclohexane (HCH)、hexachlorobenzene (HCB)、*p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE)、*trans*-nonachlordaneを測定した。ECRHSに基づき、過去1年の喘鳴と喘息を定義した。ISAACに基づき、過去1年のアトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻結膜炎を定義した。過去1年の喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎の有症率はそれぞれ、9.7%、4.8%、13.7%、29.8%であった。母乳中有機塩素化合物濃度を連続変数として解析したところ、母乳中 β -HCH、HCB、*p,p'*-DDE、*trans*-nonachlordane濃度は、喘鳴、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻結膜炎のいずれの有症率とも統計学的に有意な関連は認めなかった。

6) 喫煙と歯周疾患との関連

歯周ポケット測定を実施し、データに欠損の無い1167名を解析対象とした。3.5mm以上の歯周ポケットを1歯以上有している場合を、歯周病有りと定義した。歯周病有症率は11.3%であった。非喫煙者に比較して、喫煙者では、歯周病有症率と有意な正の関連を認めた。家庭及び職場での受動喫煙と歯周病有症率との間には、統計学的に有意な関連は認めなかった。

7) VDR 遺伝子多型と歯周疾患との関連

遺伝情報があり、且つ歯周ポケット測定を実施した1150名を解析対象者とした。3.5mm以上の歯周ポケットを1歯以上有している場合を症例群と設定したところ、131名が該当した。残りの1019名を対照群と

し、genetic association study を行った。SNP rs731236 の AA 遺伝子型に比較して、GG 遺伝子型では、有意に歯周病のリスクが高まり、調整済みオッズ比は、3.68、95% 信頼区間は 1.06-12.78 であった。SNP rs7975232、rs1544410 及び rs2228570 と歯周病との間には、統計学的に有意な関連は認めなかった。SNP rs7975232 の CC 或いは CA 遺伝子型を持つ非喫煙者に比較して、AA 遺伝子型の喫煙者では、有意に歯周病のリスクが高まっており、喫煙との間に有意な additive interaction を認めた (attributable proportion due to interaction = 0.59, 95%CI: 0.13-1.05) ものの、multiplicative interaction は統計学的に有意ではなかった。

【考察】

九州・沖縄母子保健研究の参加者は、自主的に調査に参加した妊婦であり、平成 19 年度における九州・沖縄の全妊婦のほんの数パーセントの参加に過ぎない。このため本研究集団は一般集団を代表していない。つまり、本研究結果を単純に一般化するべきではない。しかしながら一方で、意識の高い妊婦に調査に参加頂いているため、脱落率は低い。前向きコホート研究では、集団の代表性よりもむしろ追跡率の高さが研究の質を左右する。この点からいうと、本コホート研究は、質の高いエビデンスを生み出す能力を持っているといえる。

今回、様々な環境要因、食事要因及び遺伝要因とアレルギー疾患、うつ症状、歯周疾患との関連について解析したが、これらの関連については、日本人において十分なエビデンスが蓄積されているとはいえない。さらに、メカニズムに関する基礎研究の報告も少ない。このため結果の解釈には、注意する必要がある。

今後も引き続き、追跡率を維持する努力が必要である。本研究を継続していくことで、日本人におけるアレルギー疾患をはじめ、うつ病、歯周疾患、発達等の母子の健康問題のリスク要因及び予防要因について解明することが可能である。さらに遺伝要因と環境要因との交互作用についても検討し、オーダーメイドの予防手段を検索する必要がある。

【研究業績】

1. Miyake Y, Tanaka K, Yasutake A, Sasaki S, Hirota Y. Lack of association of mercury with risk of wheeze and eczema in Japanese children: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Environ Res.* 2011; 111: 1180-4.
2. 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: 374-8

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Arakawa M. Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: The Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health.* 2011; 11: 358.
7. Miyake Y, Okubo H, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal dietary patterns during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 734-41
8. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. U-shaped association between body mass index and the prevalence of wheeze and asthma, but not eczema or rhinoconjunctivitis: the Ryukyus Child Health Study. *J Asthma.* 2011; 48: 804-10.
9. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Arakawa M. Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: The Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health.* 2011; 11:358.
10. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Dietary glycemic index and glycemic load in relation to risk of overweight in Japanese children and adolescents: the Ryukyus Child Health Study. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35: 925-36.
11. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary patterns during pregnancy and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Br J Nutr.* 2011; 105: 1251-1257.
12. Miyake Y, Kiyohara C, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Case-Control Study of Eczema Associated with IL13 Genetic Polymorphisms in Japanese Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(4):328-35.
13. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Nutritional adequacy of three dietary patterns defined by cluster analysis in 997 pregnant Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Public Health Nutr.* 2011;

- 14: 611-21.
14. Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma*. 2011; 48: 458-63.
 15. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Employment, income, and education and risk of postpartum depression: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord*. 2011; 130: 133-137.
 16. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal B vitamin intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 69-74.
 17. 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: 1046-9.
 18. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Self-reported rate of eating and risk of overweight in Japanese children: ryukyus child health study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012; 58: 247-52.
 19. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. An energy-dense diet is cross-sectionally associated with an increased risk of overweight in male children, but not in female children, male adolescents, or female adolescents in Japan: the Ryukyus Child Health Study. *Nutr Res*. 2012; 32: 486-94.
 20. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Employment, income, and education and prevalence of depressive symptoms during pregnancy: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Psychiatry*. 2012; 12: 117.
 21. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Dairy products and calcium intake during pregnancy and dental caries in children. *Nutr J*. 2012; 11: 33.
 22. 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.
 23. 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
 24. 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.
 25. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Characteristics of under- and over-reporters of energy intake among Japanese children and adolescents: the Ryukyus Child Health Study. *Nutrition*. 2012; 28: 532-8
 26. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Parental employment, income, education and allergic disorders in children: a prebirth cohort study in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16: 756-61.
 27. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. *ADAM33* polymorphisms, smoking, and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16: 974-9.
 28. 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: 411-5.
 29. Tanaka K, Miyake Y. Association between breastfeeding and dental caries in Japanese children. *J Epidemiol*. 2012; 22: 72-77.
 30. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal dietary patterns in pregnancy and fetal growth in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Br J Nutr*. 2012; 107: 1526-33.
 31. 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: 674-80
 32. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Relationship between polymorphisms in IL4 and asthma in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23: 242-7.
 33. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013; 13: 157
 34. Miyake Y, Tanaka K. Lack of Relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged 3 years. *J Asthma*. 2013; 50: 555-9.
 35. 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.
 36. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. *VDR* gene polymorphisms, interaction with smoking, and risk of periodontal disease in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Scand J Immunol*. 2013; 78: 371-7
 37. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Socioeconomic status and risk of dental caries in Japanese preschool children: the Osaka Maternal and Child Health Stud. *J Public*

- Health Dent. 2013; 73: 217-23.
38. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Active and passive smoking and prevalence of periodontal disease in young Japanese women. *J Periodontal Res.* 2013; 48: 600-5.
39. Tanaka K, Matsuse R, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Salivary cotinine concentrations and prevalence of periodontal disease in young Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Periodontol* 2013; 84: 1724-29
40. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Psychiatr Res.* 2013; 47: 572-8.
41. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Infant feeding practices and risk of dental caries in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Dent.* 2013; 35: 267-71
42. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Case-control study of eczema in relation to IL4R α genetic polymorphisms in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Scand J Immunol.* 2013; 75: 413-418.