

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の
発症関連環境要因の解明に関する
前向きコホート及び横断研究

平成 19 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 三宅 吉博

平成 20 (2008) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の発症関連環境要因の解明に関する 前向きコホート及び横断研究	1
三宅吉博	

II. 分担研究報告書

1. 出生前開始二世世代継続前向きコホート研究

(1) 大阪母子保健研究の運営と実施	15
廣田良夫	
(資料1) 大阪母子保健研究結果概要 (一般向け)	19
(2) 妊娠前、妊娠中および生後4ヶ月の生活環境と2歳6ヶ月時アレルギー疾患発症との関連 大阪母子保健研究	38
大矢幸弘	
(3) 妊娠期の栄養摂取と2歳6ヶ月までのアレルギー疾患との関連	51
横山徹爾	
(4) 室内空気中ホルムアルデヒド曝露とアレルギー疾患との関連	63
大阪母子保健研究 田中景子	
(5) 九州・沖縄母子保健研究の運営と実施	68
三宅吉博、田中景子、清原千香子、佐々木敏	
(資料1) 研究紹介パンフレット	72
(資料2) 生活習慣・生活環境に関する質問調査票 (ベースライン調査)	74
(資料3) 食事歴法質問調査票	105
(資料4) マタニティノート	127
(資料5) 個人栄養調査結果票	131
(資料6) 出生時の質問調査票	133
(資料7) 出生後4ヶ月時の質問調査票	136
(資料8) 健康チェック・お薬ノート	144
(資料9) 遺伝子解析研究のパンフレット	148
(資料10) 九州・沖縄母子保健研究 研究協力産科施設一覧	156

2. 横断研究

(1) 家庭内喫煙と小児のアレルギー疾患との関連 琉球小児健康調査	169
田中景子、三宅吉博、佐々木敏、大矢幸弘	

(2)	う蝕経験と小児のアレルギー疾患との関連	
	琉球小児健康調査	175
	田中景子、三宅吉博、佐々木敏、大矢幸弘	
(3)	多価不飽和脂肪酸摂取と喘息症状有症率との関連	
	琉球小児健康調査：The Ryukyus Child Health Study (RYUCHS)	180
	三宅吉博、佐々木敏、田中景子	
(4)	環境要因・既往歴・両親のアレルギー疾患既往歴と小児のアレルギー疾患との関連に関する横断研究	
	福岡市・吹田市・川越市における小中学生の健康調査のまとめ	186
	田中景子、横山徹爾、三宅吉博	
(5)	栄養摂取量と小児のアレルギー疾患との関連に関する横断研究	
	福岡・吹田・川越市における小中学生の健康調査	194
	佐々木敏	
(6)	環境要因・既往歴・両親のアレルギー疾患既往歴と幼児のアレルギー疾患との関連に関する横断研究	
	福岡市3歳児健康調査	206
	田中景子、三宅吉博	
(7)	栄養素及び食品摂取量と小児のアレルギー疾患との関連に関する横断研究	
	福岡市3歳児健康調査	218
	佐々木敏	
3.	衛生仮説の検証	
(1)	本研究班疫学データに基づいた衛生仮説の検証	229
	三宅吉博	
4.	症例対照研究	
(1)	福岡市3歳児健康調査におけるアトピー性皮膚炎の分子疫学的研究	237
	清原千香子	
5.	文献レビュー	
(1)	乳製品摂取とアレルギー性疾患：レビュー	241
	田中景子、三宅吉博	
III.	研究成果の刊行物・別冊	265

I . 総括研究報告書

衛生仮説を含めたアレルギー性疾患の発症関連環境要因の解明に関する
前向きコホート及び横断研究

主任研究者 三宅 吉博 福岡大学医学部公衆衛生学准教授

研究要旨

アレルギー疾患の発症要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。本研究班の目的は、アレルギー疾患のリスク要因に関するエビデンスを蓄積することである。前向きコホート研究、横断研究及び症例対照研究の手法を用いてリスク要因の解明を行う。

出生前開始二世世代継続前向きコホート研究である大阪母子保健研究では、計 1,002 名の妊婦がベースライン調査に参加した。ベースライン調査では、生活習慣、生活環境、既往歴及び家族歴等に関する質問調査票と食事歴法質問調査票を用い、24 時間ホルムアルデヒド曝露量、寝具ダニ抗原量、血清総 IgE 値の情報も得た。生後 4 ヶ月時前後の第一回追跡調査、1 歳 6 ヶ月時前後第二回追跡調査、2 歳 6 ヶ月時前後第三回追跡調査及び 3 歳 6 ヶ月時前後第四回追跡調査にはそれぞれ 867 組、763 組、586 組、494 組の母子が参加をした。第四回追跡調査参加者の 318 組の母子から遺伝情報を得た。現在、4 歳 6 ヶ月前後第五回追跡調査を実施している。

今年度から第二の出生前開始二世世代継続前向きコホート研究として九州・沖縄母子保健研究を開始した。ベースライン調査では、生活習慣等の質問調査票、食事歴法質問調査票、寝具ダニ及びエンドトキシン量の情報を得ている。出生時、生後 1 ヶ月時、4 ヶ月時、1 歳時に追跡調査を実施し、以後、毎年追跡を行う。4 ヶ月時に母子から遺伝情報を得る。平成 20 年 2 月 4 日現在、1,646 名の妊婦がベースライン調査に参加している。

横断研究である琉球小児健康調査では、沖縄県那覇市と名護市の全公立小中学生 38,212 名中、28,897 名が調査に参加した（75.6%）。大阪府吹田市公立小中学生を対象に、28,642 名中 6,805 名（23.8%）が調査に参加した。福岡市城南区及び西区公立小中学生 26,028 名中 6,144 名（23.6%）が調査に参加した。川越市公立小中学生 26,827 名中 5,982 名（22.3%）が調査に参加した。平成 18 年 6 月より 8 ヶ月間、福岡市全 7 区で実施された 3 歳児健康診査を受診した幼児 8,269 名中 2,109 名（25.5%）が調査に参加した。参加者の中から、ISAAC の診断基準で過去 1 年アトピー性皮膚炎有りと判断された幼児を症例群とした遺伝子多型に関する症例対照研究も実施した。症例群 140 名、対照群 258 名から遺伝子検体を得た。

大阪母子保健研究のベースラインデータを用いた解析では、子数が多いほど妊婦の血清総 IgE 値が低下したが、その傾向性 P 値は統計学的に有意ではなかった。また、ホルムアルデヒド 47ppb 以上でアトピー性皮膚炎の有症率と有意な正の関連を認めた。年上兄弟なしに比較して年上兄弟 1 人は生後 1 歳半時の ISAAC による喘鳴のリスクを有意に高めた。

琉球小児健康調査のデータでは、総兄弟数が多いほど、ISAAC による全てのアレルギー疾患の有症率が低かった。受動喫煙と喘息・喘鳴と有意な正の関連を認めた。う蝕経験とアレルギーとの関連はなかった。リノール酸摂取と喘鳴との間に有意な正の関連を認めた。福岡・吹田・川越小児健康調査のデータでは、総兄弟数と明らかな負の関連を認めたのは喘鳴のみであった。台所のカビと年 1 回以上の風邪罹患は、全てのアレルギー疾患有症率と有意な正の関連を認めた。福岡市 3 歳児健康調査では、総兄弟数は喘息・喘鳴と有意な正の関連を認めた。1 歳未満中耳炎既往はアトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎と有意な正の関連を認め、風邪及びインフルエンザ既往は喘鳴と有意な正の関連を認めた。症例対照研究では、ADAM33 rs2853209 SNP がアトピー性皮膚炎の発症に関連していることを初めて見出した。

本研究班の結果から衛生仮説を全面的に支持することは難しい。今後は胎内プログラミング仮説の検証も十分に視野に入れ、胎児期の曝露要因とアレルギー発症との関連に関する多くのエビデンスを蓄積すべきである。遺伝要因との交互作用の検討も必要である。

分担研究者

廣田 良夫

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
教授

大矢 幸弘

国立成育医療センター第一専門診療部ア
レルギー科医長

佐々木 敏

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学
専攻疫学保健学講座社会予防疫学分野教授

横山 徹爾

国立保健医療科学院技術評価部研究動向分
析室長

田中 景子

福岡大学医学部公衆衛生学助教

清原 千香子

九州大学大学院医学研究院予防医学分野講
師

研究協力者

村上 健太郎

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学
専攻疫学保健学講座社会予防疫学分野助教

松末 綾

福岡大学医学部法医学助教

福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
助教

大藤 さとこ

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
助教

荒川 雅志

琉球大学法文学部観光科学科保養保健観光
分野保健情報学講座准教授

A. 研究目的

近年、本邦を含めた先進諸国において、急激なアレルギー疾患の増加が認められる。日本では、国民の3割近くが何らかのアレルギー疾患に悩まされているといわれており、大きな社会問題となっている。最近の国際的研究において、日本人の小学1年生のアトピー性皮膚炎有症率が17%と世界で2番目に高い数値であった。患者及び家族の精神的負担は重く、経済的負担も無視できない。これ以上の患者の拡大を防ぐためにも、アレルギー疾患の発症要因及び予防要因の解明は予防医学上、最も重要な課題の一つである。

両親のアレルギー既往がその子供のアレルギー

性疾患発症と強い関連が認められることから遺伝的要因が発症に大きく関与していると考えられる。しかしながら、昨今のアレルギー疾患の増加を遺伝的要因のみで説明することは困難であり、環境要因がアレルギー疾患発症に関与している可能性が高い。特に、アトピー性皮膚炎では5歳までに発症することがほとんどであり、胎児期及び生後間もない時期の環境要因が重要であると考えられる。

これまでの疫学研究において、大気汚染など多くのアレルギー疾患のリスク要因が指摘されている。特に、兄弟数が多いほどアレルギーに予防的であること、経済的に裕福な社会ほどアレルギーが多いなどの疫学研究結果から衛生仮説が提唱されている。一方で、乳幼児期の感染既往がアトピー性皮膚炎に予防的でないという報告もあり、衛生仮説の真偽は確かではない。

国外では多くのアレルギー疾患に関連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。特に、英国をはじめとする欧米各国では複数の出生時開始コホート研究が行われており、環境要因、遺伝的要因ともエビデンスレベルの高い知見が得られている。オランダで実施されている Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) study やドイツの Multicentre Allergy Study (MAS) などの出生時開始コホート研究は多くの学術論文を発表している。しかしながら、国外の多くの疫学研究で得られたエビデンスは一致しておらず、報告のあるいずれのリスク要因も未だ確たる結論が得られていない。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、世界でもトップレベルであるが、環境要因に関する分析疫学研究は少ない。特に、コホート研究のエビデンスは非常に乏しい状況である。日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因についての信頼できるエビデンスが必要である。

本研究班の目的は、疫学的手法を用いて、日本人におけるアレルギー疾患のリスク要因に関するエビデンスを蓄積することである。本研究班では、前向きコホート研究、横断研究及び症例対照研究という観察的な分析疫学研究の手法を用いてアレルギー疾患のリスク要因の解明を行う。

現在実施中の本邦初の出生前開始二世帯継

続前向きコホート研究である「大阪母子保健研究」を発展させ、乳幼児におけるアレルギー疾患発症のリスク要因を評価する。第二の出生前開始二世世代継続前向きコホート研究として「九州・沖縄母子保健研究」を開始する。別途、小中学生と幼児を対象とした大規模横断研究を実施し、アレルギー疾患有症率と各種環境要因との関連について調査を実施する。さらに、アトピー性皮膚炎と関連のある遺伝子多型を調べる目的で幼児におけるアトピー性皮膚炎の症例対照研究を実施する。以上より、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に関するエビデンスを多数提供する。また、環境要因と遺伝要因の相互作用を検討することにより、オーダーメイドでアレルギーを予防できるかを探索する。

B. 研究方法

1) 出生前開始二世世代継続前向きコホート研究

a. 大阪母子保健研究

平成13年11月より平成15年3月までベースライン調査を実施した。大阪府寝屋川市において母子健康手帳交付時に本研究に関するパンフレットを配布し、研究参加を呼びかけた。最終的に寝屋川市での調査参加率は17.2% (3639名中627名)であった。別の大阪府下6市における妊婦教室においてもリクルートを行った。さらに、4産科医療機関においてもリクルートを実施した。計1002名の妊婦がベースライン調査に参加した。ベースライン調査では、生活習慣、生活環境、既往歴及び家族歴等に関する本研究用に開発した質問調査票と食事歴法質問調査票を用いた。45項目からなるストレス・パーソナリティ調査も実施した。パッシブサンプリングチューブを用いて、24時間ホルムアルデヒドと二酸化窒素曝露量も測定した。寝具のダニ抗原量も半定量的に測定した。981名の妊婦から血清総IgE値のデータも得た。

生まれた子供の生後4ヶ月前後に第一回追跡調査を実施した。ベースライン調査に参加した1002名のうち、867組の母子が参加した(追跡率:86.5%)。妊娠中及び出産後の生活習慣、生活環境と健康状況について質問調査票を用いて情報を得た。子供の寝具のダニ抗原量も半定量的に測定した。

1歳6ヶ月前後に実施した第二回追跡調査

には764組の母子が参加した(追跡率:76.2%)。質問調査票により、子供の生活環境、母乳摂取状況、受動喫煙、保育状況、感染既往、ワクチン接種、抗生物質使用状況、ペット等に関する情報を得た。ISAAC日本語版の質問も含んでいる。

2歳6ヶ月前後に第三回追跡調査を実施した。586組の母子が参加した(追跡率:58.5%)。1歳6ヶ月時の追跡調査で使用した質問調査票に加え、母子とも食事歴法質問調査票により栄養の情報を得た。さらに、母子とも毛髪中の水銀濃度を測定した。

平成17年11月より3歳6ヶ月前後の第四回追跡調査を実施した。494組の母子が参加した(追跡率:49.3%)。生活習慣、生活環境に関する質問調査票と幼児用簡易版食事歴法質問調査票を用いた。第四回追跡調査参加者のうち、318組の母子において、歯科衛生士による口腔内観察(虫歯のチェック)を実施し、口腔粘膜細胞を採取して遺伝子を抽出した。

平成18年11月より4歳6ヶ月前後の第五回追跡調査を実施している。ISAACの質問によりアレルギーの状況のみ確認をしている。400組の母子の参加を見込んでいる。

(倫理面に関する配慮)

調査実施毎に、対象者が不利益を被ることなく協力を拒否できる機会を保証している。質問票の回答は全て数値化し、個人識別番号を用いて、個人を同定できないようにしている。書面によるインフォームドコンセントに同意し、署名をした後に研究参加者としている。

特に、3歳6ヶ月時追跡調査では、個人の遺伝子解析情報が個人情報を伴って漏洩しないように、提供を受けた試料や、質問票等から収集した個人情報を含むすべての情報は、大阪市立大学大学院医学研究科ヒトゲノム遺伝子解析研究個人情報管理委員会・個人情報管理責任者により連結可能匿名化された上で遺伝子解析を行う。個人情報管理責任者により厳重に管理・匿名化された上で遺伝子解析が行われるので、個人識別情報と連結した遺伝子解析情報が、第三者はもとより、研究者にも渡ることはない。さらに、アレルギー疾患は多因子病であると考えられるため、最終的な発症には、本研究では十分収集できなかった個々人の環境要因・生活習慣要因等が関

係していると考えられる。したがって、個人情報情報の漏洩は起こり得ないが、万一遺伝子解析情報が漏洩したとしても、試料等提供者やその家族に対する差別などの不利益行為につながる可能性は極めて小さい。

なお、本研究は前向きコホート研究であり、追跡による情報の追加・更新を伴う。また、対象者の同意が得られる限り、追跡を行うことを想定している。従って、個人情報管理責任者により連結可能匿名化を行った後も、追跡により追加・更新された情報と共に、遺伝子解析結果を統計解析する必要が生じる。そのような場合には、その都度大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会に申請し、承認を受けた上で、情報の再照合・連結・再匿名化を個人情報管理責任者に依頼する。

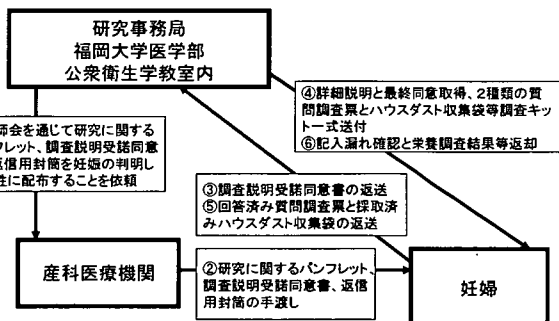
本研究計画は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会において承認された。

b. 九州・沖縄母子保健研究

調査期間は平成19年4月1日より1年間の予定で、3000名の参加を目標としている。九州及び沖縄県の423産科医療施設においてリクルートを実施している。平成20年2月4日現在、1,646名の妊婦がベースライン調査に参加している。

ベースライン調査の運営概念図を示す。

【ベースライン研究運営概念図】



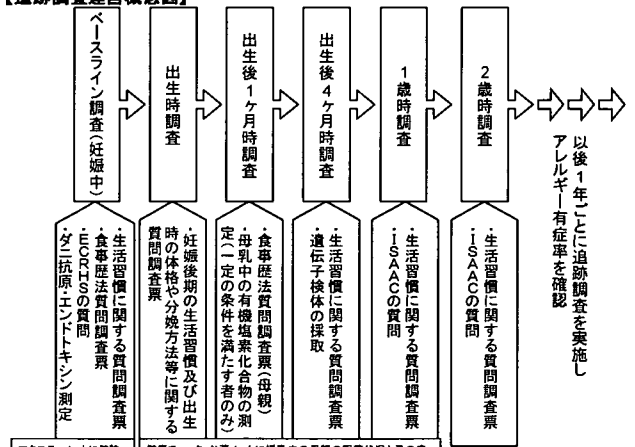
- ① 医師会及び産婦人科医会を通じて所属産科医療機関において、全ての妊娠の判明した受診者に本研究に関するパンフレット、福岡大学研究事務局から詳細な調査説明を受ける調査説明受諾同意書及び同意書を福岡大学研究事務局に返送するための返信用封筒を手渡していただくよう依頼を行う。
- ② 産科医療機関は研究に関するパンフレット、調査説明受諾同意書、返信用封筒一式を妊娠の判明した対象候補者全員（可能な限り）に手渡す。

- ③ 調査に関する詳細な説明を受諾した対象者は氏名、自宅住所及び電話番号を記入の上、福岡大学研究事務局に返送する。
 - ④ 福岡大学研究事務局は対象者に連絡し、調査研究全般の詳細な説明を行い、最終的な同意を得る。2種類の質問調査票と妊婦寝具のハウスダスト収集袋、及び妊娠期間中の服薬の情報と健診結果を記入していただくマタニティノートを送付する。
 - ⑤ 対象者は2種類の回答済み質問調査票と採取済みハウスダスト収集袋を福岡大学研究事務局に郵送する。
 - ⑥ 福岡大学研究事務局は対象者に質問調査票の記入漏れの確認を行い、栄養調査結果とダニ等測定結果を返却する。
- ベースライン調査の内容を示す。

- 本研究用に開発した生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴等に関する質問調査票
- 食事歴法質問調査票
- ハウスダストのダニ抗原量及びエンドトキシン量測定
- 妊娠期間中を通して、服薬及び健診結果の記録

追跡調査の運営概念図を示す。

【追跡調査運営概念図】



出生時調査では、出生予定日の1~2ヶ月前に、対象者に質問調査票を送付する。母親の妊娠後期の生活習慣、出生時の子供の体格及び分娩方法等の情報を得る。

出生後1ヶ月時調査では、食事歴法質問調査票により、母親の栄養調査を実施する。正期産(37週0日~41週6日)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場合に限り、一部の対象者で母乳中の有機塩素化合物(クロルデン類、HCB、DDT類、HCH類)の測定を実施する。

出生後4ヶ月時調査では、質問調査票により、児の使用している寝具、母乳の摂取状況、

家庭内喫煙状況、医師によるアトピー性皮膚炎の診断状況、母親の妊娠中の喫煙、食事制限についての情報を得る。また、エディンバラの産後うつ病に関する質問も含んでいる。訪問調査では、調査スタッフ（歯科衛生士）が対象者宅を訪問し、母子の口腔粘膜細胞の検体（DNA 抽出のため）、唾液の検体（コチニン量測定のため）、及び母の口腔内観察（歯周病とう歯のチェック）を実施する。

出生時から生後 1 歳までの期間を通して、授乳中の母親の服薬状況と児の病気及び服薬について記録する。

1 歳時以降の追跡調査では、毎年、基本的に質問調査票を用いて追跡調査を実施する。子供の生活環境や感染既往、ワクチンの接種状況等の情報を収集すると同時に、アレルギー疾患発症状況を確認する。

評価する結果因子として、The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) で使用された妥当性の検証された疫学的診断基準の日本語版を基本に、質問調査票を用いて情報を収集する。ベースライン調査では、European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 質問票も活用し、成人喘息の有症率を評価する。

口腔粘膜細胞を採取した専用の綿棒から DNA を抽出する。主に PCR 法にて遺伝子多型の解析を行う。遺伝子（多型）は、非野生型アレルの頻度がある一定（例えば 0.2）以上存在するもの、遺伝子型の生物学的な意義が明確であるもの、遺伝子のアレルギー発症への関与が生物学的にもっともらしいものを選択する。現時点の候補遺伝子として、免疫関連遺伝子：

TAP1, TAP2, TGFB1, CARD15, CSF2, CMA1, CD14, SPINK5, TNFA, IL1, IL1RL1, IL4, IL4R, IL10, IL12, IL12R, IL13, IL18, CTLA4, LTC4S, LTA, GRPA, NOD1, CC16, STAT6, NOS1, CCL5, TBXA2R, ADRB2, HLA-DRB1, HLA-DQB1, FCER1B, ADAM33

薬物代謝酵素遺伝子：

CYPs, GSTs, NATs

を予定している。

（倫理的な配慮）

対象候補者に不利益を被ることなく協力を拒否できる機会を保証する。研究担当者に個人情報保護に関する教育を行う。遺伝子解析情報及び質問票から収集した環境要因に関する情報は本研究独自の識別番号により匿名化し、個人を特定できないようにする。対象候補者が書面によるインフォームドコンセント

に同意し、署名した後に、研究参加者とする。遺伝子解析研究では、対象者に研究目的等について記載したパンフレットを用いて説明を行う。対象者が調査票回答後または、遺伝子採取後に研究参加取りやめを希望した場合、その対象者の情報を消去し検体を破棄するなど倫理面に配慮する。遺伝情報については連結可能匿名化を行う。本研究に関して、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を受けた（平成 19 年 2 月 6 日）。

2) 横断研究

a. 琉球小児健康調査

沖縄県那覇市及び名護市教育委員会の支援のもと、平成 16 年 9 月から 17 年 1 月まで、沖縄県那覇市と名護市の全公立小中学生を対象に、健康調査を実施した。生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴、ISAAC 等の質問を含んだ本研究用に開発した質問調査票と小学生用簡易版食事歴法質問調査票（沖縄版）を活用した。中学で給食があったため中学生にも小学生用食事調査票を用いた。回答者には、個別に学校を通じて栄養調査結果を返却した。各学校で担任を通じて調査キットを配布し、概ね 2 週間の期限で回収した。現地の調査スタッフが記入漏れを確認し、記入漏れのある場合、再度、担任を通じて再配布と再回収を実施した。参加率は、那覇市小学生：80.9%（17,329/21,423）、那覇市中学生：63.5%（6,443/10,146）、名護市小学生：84.1%（3,648/4,338）、名護市中学生：64.1%（1,477/2,305）であった。計 28,897 名から情報を得た。

調査票以外に、学校健診データも活用して各種要因との関連を評価する。名護市個人情報保護審査会の承認を得て、名護市小中学生の歯科健診データを入手した。那覇市個人情報保護審査会の承認を得て、那覇市小中学生の歯科健診と視力のデータを得た。さらに、平成 12~14 年に入学した児童生徒のツベルクリン反応に関連するデータも得た。

b. 吹田市小児健康調査

吹田市教育委員会の支援のもと、平成 17 年 11 月、大阪府吹田市公立小中学生を対象に、健康調査を実施した。生活習慣、生活環境、既往歴、家族歴、ISAAC 等の質問を含んだ本研究用に開発した質問調査票と小学生または中学生用簡易版食事歴法質問調査票を使用し

た。各学校の担任を通じて、調査キットを配布したが、回収については個人情報保護の観点から、研究参加を承諾した保護者から直接福岡大学研究事務局に郵送する方式とした。栄養調査結果返却を保護者が希望する場合、調査票に氏名、連絡先を記入していただくこととした。記入漏れの確認は福岡大学事務局において実施した。記入漏れがあり、氏名と連絡先の記入がある場合、電話、ファックス、郵送等で確認をした。栄養調査結果を希望者各個人に返却した。対象候補者の小中学生28,642名中6,805名(23.8%)が調査に参加した。

c. 福岡市小児健康調査

福岡市教育委員会の支援のもと、平成18年1月から2月にかけて、吹田市と同じ方法で、福岡市城南区及び西区において調査を実施した。対象候補者の小中学生26,028名中6,144名(23.6%)が調査に参加した。

d. 川越市小児健康調査

川越市教育委員会の支援のもと、平成18年7月に、吹田市及び福岡市と同じ方法で調査を実施した。対象候補者の小中学生26,827名中5,982名(22.3%)が調査に参加した。

e. 福岡市3歳児健康調査

平成18年6月～平成19年1月の間に、福岡市の3歳児健康診査を受診した8,269名のうち8,064名の幼児の保護者に、調査キット一式を配布した。2,109名より調査票を回収した(回収率:25.5%)。調査セットには、2種の質問調査票(本研究用に開発した生活習慣と生活環境に関する質問調査票、幼児用簡易型食事歴法質問調査票)、寝具のほこり採取用キット及び返信用封筒を封入しており、調査スタッフが保護者に直接手渡した。

調査参加者は、回答済み調査票及び寝具ほこりを、郵送にて直接福岡大学医学部公衆衛生学内に設置する研究事務局に返送した。事務局の調査スタッフが、質問票を確認し、記入漏れ等があった場合は、電話、ファックス、郵送などで対象者に問い合わせた。生活習慣と生活環境に関する質問票の調査項目は、家族構成、家庭内喫煙の状況、居住環境、寝具の使用状況、ペットの飼育状況、抗生剤の使用状況、既往歴、家族歴及びISAAC等である。また、出産の状況、1歳6ヶ月児健康診査、3歳児健康診査、及び予防接種については、母子健康手帳から質問調査票に転記いただいた。

寝具のほこりから半定量的ダニ抗原量を測定した。

3) 症例対照研究

福岡市3歳児健康調査参加者のうち、ISAACの質問で過去1年アトピー性皮膚炎有りの217名に症例群として研究協力を依頼し、140名より遺伝子検体を得た。ISAACの質問で生涯6ヶ月以上かゆみを伴う皮疹のない328名に对照群として研究協力を依頼し、258名より遺伝子検体を得た。

DNA抽出は、研究対象者が3歳児であることを考慮し非侵襲的で、迅速で、信頼性が高い、頬粘膜を綿棒で擦り取る方法(DNA BuccalAmp™ DNA Extraction Kit、エア・ブラウン社)で行った。口腔細胞の採取は保健師(または看護師)が行った。一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)の解析は、主に制限断片長多型(polymerase chain reaction-restriction fragment Length Polymorphism, PCR-RFLP)法にて行った。a disintegrin and metalloproteinase domain 33(ADAM33)は8 SNPs(rs2853209, rs2787094, rs2280091, rs2280090, rs628977, rs543749, rs597980, rs528557)、interleukin 4(IL4)は1 SNP(rs2243250)、interleukin 4 receptor(IL4R)は1 SNP(rs1801275)、interleukin 13(IL13)は1 SNP(rs20541)、cytotoxic T lymphocyte-associated 4(CTLA4)は1 SNP(rs231775)、chymase 1(CMA1)は1 SNP(rs1800875) signal transducer and activator of transcription 6(STAT6)は1 SNP(rs324015)、serine protease inhibitor, Kazal-type 5(SPINK5)は1 SNP(rs2303067)およびglutathione s-transferase pi(GSTP1)は1 SNP(rs1695)の合計9遺伝子の16 SNPsについて解析した。

4) 統計解析と論文執筆

前向きコホート研究及び横断研究とも、可能な限り広範な交絡要因を補正し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、各種要因と各アレルギー疾患との関連を詳細に解析する。

「大阪母子保健研究」では、ベースラインデータを活用した妊婦における各種要因と各アレルギー疾患有症率との関連を評価し、論文執筆をしている。これまで8編の論文を投稿し、7編が受理された。生後4ヶ月前後の第一回追跡調査のデータも活用し、4ヶ月時

におけるアトピー性皮膚炎疑いを結果因子とした解析をした。現在、家庭内環境要因との関連に関する論文 1 編が受理された。1 歳 6 ヶ月前後の第二回追跡調査のデータを用いて解析を行っている。ISAAC 診断基準を用いて喘鳴とアトピー性皮膚炎を結果因子とする。さらに医師により喘息またはアトピー性皮膚炎と診断を受けた場合、それぞれ医師診断喘息、医師診断アトピー性皮膚炎と定義し、結果因子としている。各種曝露要因とこれらの結果因子との関連を解析する。これまで母乳及び受動喫煙に関する 3 編の論文を投稿し、1 編が受理されている。

横断研究では、ISAAC 診断基準を活用し、各種要因との関連を解析する。地理的、文化的条件を考慮し、沖縄で得た情報は、独立して「琉球小児健康調査」とし、順次解析を行い、論文を投稿している。これまで 6 編の論文を投稿し、3 編が受理されている。福岡市、吹田市及び川越市のデータはまとめて、「福岡・吹田・川越小児健康調査」として、解析、論文執筆を行う。さらに、「福岡市 3 歳児健康調査」についても順次、解析、論文執筆を行う。

症例対照研究では、頻度の高い allele を major allele、頻度の低い allele を minor allele と定義した。SNP と疾病の関連性については、遺伝子多型別の解析と recessive model を採用した解析の両者について検討した。各 SNP とアトピー性皮膚炎のリスクとの関連性は、多変量ロジスティック回帰分析を用いて性のみを調整して、オッズ比とその 95%信頼区間を算出した。

C. 結果

1) 大阪母子保健研究

a. 妊婦における子数と血清総 IgE 値

平均総 IgE 値の得られた妊婦 981 名のベースラインデータを活用した共分散分析では、子供のいない妊婦の平均総 IgE 値は 72.7 IU/ml (95%信頼区間: 63.0-83.9)、子供 1 人の妊婦では 64.3 IU/ml (54.9-75.2)、子供 2 人以上の妊婦では、59.7 IU/ml (44.4-80.4) となった。しかしながら、この傾向性 P 値は 0.17 と統計学的に有意ではなかった。

b. 妊婦におけるホルムアルデヒド曝露との関連

ホルムアルデヒド曝露の測定結果が得られた妊婦 998 名を解析対象者とした。ホルムアルデヒド曝露量を 30、60、90 パーセントイル値で 4 分した場合、ホルムアルデヒド濃度とアトピー性皮膚炎有症率との間には正の量反応関係を示す傾向があった。ホルムアルデヒド曝露量を 90 パーセントイル値 (47ppb) で二分したところ、47ppb 以上のホルムアルデヒド曝露はアトピー性皮膚炎と有意な正の関連を認めた (調整済みオッズ比: 2.25、95%信頼区間: 1.01-5.01)。この正の関連は、アレルギー疾患の家族歴のないグループでより顕著であった。ホルムアルデヒド曝露と喘息及びアレルギー性鼻炎有症率との間には、統計学的に有意な関連を認めなかった。

c. 年上兄弟数との関連

第二回追跡調査における ISAAC による喘鳴とアトピー性皮膚炎の累積罹患率は 22.1% (169/763)、18.6% (142/763) であった。医師による診断の喘息及びアトピー性皮膚炎の累積罹患率は 4.3% (33/763)、9.0% (69/763) であった。

年上兄弟なしに比較して年上兄弟 1 人は ISAAC による喘鳴のリスクを有意に高めたが、年上兄弟 2 人とは関連がなかった。年上兄弟は医師診断による喘息と ISAAC 及び医師診断によるアトピー性皮膚炎のリスクと特に関連を認めなかった。

d. 生活環境との関連

第三回追跡調査における児の過去 1 年間の有症率は ISAAC 方式で喘鳴が 18.6%、アトピー性皮膚炎が 17.2% であった。児の喘鳴の発症と関連の認められた要因としては、妊娠中の母親の羽毛枕の使用と母親の高学歴 (在籍 21 歳以上) および母親の気管支喘息既往歴との間に正の関連があった。児のアトピー性皮膚炎の発症と関連が認められた要因としては、妊娠中の母親の羽毛寝具の使用との間に負の関連、ウレタンフォームの使用との間に正の関連があった。また、居間の掃除を週 3 回以上行っていた群では有意に発症が少なかった。医師の診断によるアトピー性皮膚炎では、プロパンガス使用の家庭で正の関連、都市ガス使用の家庭で負の関連、母親の鉄剤使用との間に正の関連を認めた。母親のアトピー性皮膚炎の既往との間に有意な正の関連を認めた。

e. 妊娠時母親の栄養状況との関連

第三回追跡調査によって、①ISAAC 質問項

目による喘鳴の有無、②医師による気管支喘息の診断、③ISAAC 質問項目によるアトピー性皮膚炎を把握した。これらの調査が完了した母子（2歳6ヶ月 586組）を対象として、妊娠時母親の食品・栄養素摂取状況とこれらアレルギー性疾患との関連を分析した。第三回追跡調査完了者のうち、累積罹患率は①109名(18.6%)②23名(3.9%)、③101名(17.2%)であった。ハザードモデルによると、高リスクとなったのは、喘鳴は糖質と穀類摂取量が多い、脂肪酸・n-3系脂肪酸・リン・脂肪エネルギー比・魚介類摂取量が少ない、n-3/n-6比が小さい母の児などであった。喘息では鉄・ビタミンB₂・カロテン・亜鉛・緑黄色野菜であった。アトピー性皮膚炎では砂糖類であった。アトピー性皮膚炎と負の関連を認めたのは、コレステロール・卵類であった。

f. アレルギー疾患以外の知見

ベースラインデータを活用して、妊婦における緑黄色野菜以外の野菜摂取と抜歯経験との間に有意な負の関連を認めた。

第一回追跡調査でエディンバラ産後うつ病評価尺度を用いた。中等度の食事のグリセミック・インデックスが産後うつ病のリスクを下げることを見出した。

2) 琉球小児健康調査

a. 兄弟数との関連

全てのアレルギー疾患で総兄弟数が多いほど、補正オッズ比が低下し、トレンドP値はどれも統計学的に有意であった。年上兄弟数との関連については、アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻結膜炎のみ統計学的に有意な負の関連を認めた。年下兄弟数については、アトピー性皮膚炎のみ統計学的に有意な負の関連を認めた。

b. 受動喫煙との関連

家庭内喫煙が無い子供に比較して、現在15本以上/日の小児では、喘鳴と喘息の有症率が有意に高かった。また、累積曝露による量反応関係も有意であった。アトピー性皮膚炎では過去に家庭内喫煙があったもので有症率が有意に高かった。家庭内喫煙とアレルギー性鼻結膜炎の間には統計学的に有意な関連は認めなかった。

c. う蝕経験との関連

全体の解析では、う蝕経験といずれのアレルギー疾患との間に統計学的に有意な関連は

認めなかった。しかしながら、両親のアレルギー疾患既往の有無別の解析では、両親のいずれかにアレルギー疾患の既往のある群においてのみ、う蝕経験とアレルギー性鼻結膜炎の有症率との間に有意な負の関連を認めた。

d. 脂肪酸摂取との関連

多価不飽和脂肪酸摂取と喘鳴有症率との間に有意な正の量反応関係が認められ、第5分位の第1分位に対する補正オッズ比も有意であった。n-3系不飽和脂肪酸摂取と喘鳴との間に正の関連を認め、第2分位と第5分位の補正オッズ比は有意であった。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は喘鳴と特に関連を認めなかった。n-6系不飽和脂肪酸摂取及びリノール酸摂取とも第5分位が喘鳴有症率と有意な正の関連を認め、トレンドP値も有意であった。検討したいずれの多価不飽和脂肪酸摂取も喘息有症率と特に関連を認めなかった。

3) 福岡・吹田・川越小児健康調査

a. 兄弟数との関連

総兄弟なし群に比較して、総兄弟2人以上の群は有意に低い喘鳴有症率と関連した。トレンドP値も有意であった。総兄弟数とアレルギー性鼻結膜炎との間に有意な負の量反応関係を認めたが、総兄弟数2人以上の粗オッズ比は有意ではなかった。年上兄弟数との関連では、アレルギー性鼻結膜炎のみ有意な負の関連を認めた。年下兄弟数については、アトピー性皮膚炎のみ有意な負の関連を認めた。

b. 生活習慣、環境等との関連

全体の過去1年のアレルギー疾患有症率は喘鳴：10.9%、喘息：8.2%、アトピー性皮膚炎：14.9%、アレルギー性鼻結膜炎：21.5%であった。喘鳴の有症率と有意な正の関連を認めた因子は間接喫煙、木造系の集合住宅、増改築あり、夏場の週1回以上のゴキブリの出現、急性虫垂炎手術の既往であった。一方、喘鳴と有意な負の関連を示したのは、兄弟有りと毎日の歯磨き習慣であった。喘息と有意な正の関連を示したのは、間接喫煙、木造系の集合住宅であった。アトピー性皮膚炎と有意な正の関連を示した因子は住居の増改築、膀胱炎の既往であった。アトピー性皮膚炎と有意な負の関連を示した因子は犬を飼っていることであった。アレルギー性鼻結膜炎と有意な正の関連を示した因子は、間接喫煙、運

動習慣、毎日の歯磨き習慣、膀胱炎の既往であった。台所のカビと年1回以上の風邪罹患、両親のアレルギー疾患既往（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）は、今回評価した全てのアレルギー疾患有症率と有意な正の関連を認めた。

c. 栄養状況との関連

喘鳴の有症率とは、銅・マンガン・ビタミン B1・ナイアシン・肉類・野菜類の各摂取量で有意な正の、コレステロール・卵類・果実類の各摂取量で有意な負の関連を認めた。喘息の有症率とは、マンガン・ビタミン B1・ナイアシン・肉類・野菜類の各摂取量で有意な正の、コレステロール・卵類の各摂取量で有意な負の関連を認めた。アトピー性皮膚炎の有症率とは、水溶性食物繊維・ナイアシン・ビタミン B6・肉類・豆類の各摂取量で有意な正の、アラキドン酸・コレステロール・カルシウム・リン・ビタミン B2・卵類の各摂取量で有意な負の関連を認めた。アレルギー性鼻結膜炎の有症率とは、多価不飽和脂肪酸・ α -リノレン酸・n-3系多価不飽和脂肪酸・リノール酸・食物繊維（総・水溶性・不溶性）・カリウム・マグネシウム・鉄・マンガン・ β -カロテン・ α -トコフェロール・ビタミン K・ビタミン B1・ビタミン B6・葉酸・ビタミン C・豆類・いも類・野菜類の各摂取量で有意な正の、卵類・穀類の各摂取量で有意な負の関連を認めた。

4) 福岡市3歳児健康調査

a. 兄弟数との関連

ISAACによる喘鳴、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 22.0%、9.1%、17.2%、2.8%であった。医師診断による喘息とアトピー性皮膚炎の有症率はそれぞれ 7.8%、8.7%であった。

総兄弟数が多いほど、喘鳴と喘息の有症率は高まり、兄弟無し群に比較して総兄弟2人以上の性別補正オッズ比はそれぞれ 1.43、1.75であり、統計学的に有意であった。トレンドP値も有意であった。総兄弟数とアトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎との間に関連を認めなかった。年上兄弟数と喘息の有症率との間に有意な正の関連が認められた。年上兄弟数は喘鳴、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎と関連がなかった。

医師診断による喘息、アトピー性皮膚炎有

症率との関連では、総兄弟数、年上兄弟数とも喘息のみ有意な正の関連を認めた。

b. 1歳未満感染既往との関連

水痘、溶連菌感染症、突発性発疹はいずれのアレルギー疾患とも関連がなかった。中耳炎は ISAAC によるアトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻結膜炎と有意な正の関連を認めた。下痢症は医師診断によるアトピー性皮膚炎と有意な正の関連を認めた。風邪は ISAAC による喘鳴及び医師診断による喘息と有意な正の関連を認めた。インフルエンザは ISAAC による喘鳴と有意な正の関連を認めた。今回検討した7つの感染症のいずれも既往のない群に比較して、少なくとも一つ既往のある群の性別補正オッズ比は全ての結果因子で統計学的に有意ではなかった。また、感染既往がアレルギーに予防的という関連は一切認めなかった。

c. 生活習慣、環境等との関連

過去1年のアレルギー疾患有症率は喘鳴：22.1%、喘息：9.1%、アトピー性皮膚炎：17.8%であった。間接喫煙は喘息及びアトピー性皮膚炎と正の関連を示した。台所のカビと保育園の利用経験ありは、喘鳴、喘息及びアトピー性皮膚炎のすべてのアレルギー疾患との間に有意な正の関連を認めた。夏場に自宅で週1回以上ゴキブリを見ることは、喘鳴と喘息の有症率と正の関連を示した。抗生剤の使用経験は、喘鳴及び喘息の有症率と正の関連を示したが、アトピー性皮膚炎とは統計学的に有意な関連を認めなかった。両親のアレルギー疾患既往（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）は、幼児のアレルギー疾患有症率と有意な正の関連を認めた。寝具のダニ抗原量は、いずれのアレルギー疾患との間にも関連を認めなかった。

d. 栄養状況との関連

喘鳴の有症率とは、ナイアシン・いも類の各摂取量で有意な正の、卵類の摂取量で有意な負の関連を認めた。喘息の有症率とは、ナイアシン・ビタミン B6・ビタミン B12 の各摂取量で有意な正の、卵類の摂取量で有意な負の関連を認めた。アトピー性皮膚炎の有症率とは、 α -リノレン酸・食物繊維（総量・水溶性・不溶性）・銅・ナイアシン・ビタミン B6・肉類・いも類・野菜類の各摂取量で有意な正の、脂質・飽和脂肪酸・アラキドン酸・コレステロール・ビタミン B2・ビタミン C・

乳類・卵類の各摂取量で有意な負の関連を認めた。

5) 症例対照研究

表 1 に minor allele ホモ接合体 vs. major allele ホモ接合体の性を調整した OR (95% CI) と P_{HWE} を示す。

表 1 遺伝子多型とアトピー性皮膚炎の関連性

SNP	P_{HWE}	調整 OR (95% CI)
ADAM33 rs2853209	0.29	1.82 (1.00 - 3.36)
ADAM33 rs2787094	0.84	1.39 (0.71 - 2.69)
ADAM33 rs2280091	0.84	1.63 (0.39 - 6.31)
ADAM33 rs2280090	0.23	1.80 (0.56 - 5.58)
ADAM33 rs628977	0.83	1.50 (0.76 - 2.93)
ADAM33 rs543749	0.01	0.37 (0.06 - 1.46)
ADAM33 rs597980*	0.45	0.68 (0.35 - 1.29)
ADAM33 rs528557	0.42	0.94 (0.37 - 2.25)
IL4 rs2243250	0.40	0.65 (0.31 - 1.33)
IL4R rs1801275	0.87	1.64 (0.30 - 9.07)
IL13 rs20541	0.84	2.00 (0.93 - 4.28)
CTLA4 rs231775	0.95	1.19 (0.63 - 2.20)
CMA1 rs1800875	0.79	0.81 (0.25 - 2.32)
STAT6 rs324015	0.56	0.96 (0.48 - 1.90)
SPINK5 rs2303067	0.05	1.23 (0.66 - 2.29)
GSTP1 rs1695	0.13	0.38 (0.06 - 1.47)

*対照群は 257 人

ADAM33 rs543749 SNP のみ Hardy-Weinberg の法則に従っていなかった。9 遺伝子 16 SNPs のうちアトピー性皮膚炎と統計学的に有意な関連性が認められたのは ADAM33 rs2853209 SNP (オッズ比=1.82, 95% 信頼区間=1.00 - 3.36)のみであった。また、ADAM33 rs628977 SNP と IL13 rs20541 SNP は統計学には有意ではないが、major allele ホモ接合体に比べて minor allele ホモ接合体ではアトピー性皮膚炎のリスクの高まりが観察された。ADAM33 rs528557 は全く関連が認められなかった。他の遺伝子の SNP とアトピー性皮膚炎のリスクには関連性が認められなかった。

6) 系統的レビュー

a. 乳製品摂取とアレルギー疾患

食事要因のうち、乳製品摂取に着目し、乳製品摂取とアレルギー性疾患（喘息、喘鳴、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気道過敏性、アトピー体質）との関連に関する疫学研究を対象に系統的レビューを実施した。2007年10月18日までに英語学術誌に掲載さ

れた原著論文について PubMed を用いて系統的に収集した。検討した論文は 23 編であった。検討したいずれのアレルギー性疾患に関しても、研究数が不十分な上、研究結果は一致しておらず、乳製品摂取がアレルギー性疾患に対して、予防的なのか、あるいは関連が無いのかについて結論を導くことはできなかった。

D. 考察

1) 大阪母子保健研究

出生前開始二世代継続前向きコホート研究の手法は、本邦初の研究デザインである。また、母親の妊娠時からほぼ1年毎に追跡調査を実施していること、自記式質問票からの情報収集は記入もれ確認によりほぼ完璧であることは、本研究の質を高められると思われる。さらに、すでに妥当性を検証済みである佐々木らの自記式食事歴法質問票により食習慣に関する情報を綿密に収集していること、半定量的ダニ抗原量の測定やホルムアルデヒドおよび二酸化窒素曝露量の測定、毛髪中の水銀濃度測定、母子の遺伝情報の収集など、各追跡時に特色ある調査項目を盛り込んでいることなどは、本研究の特色であり独創的な点である。十分な情報を収集しているため、広範な交絡因子を補正した解析が可能である。

本研究では、対象者との良好な信頼関係を築くため、種々の工夫を行っている。栄養調査結果など、可能な限りの情報を対象者に還元している。また、ニュースレターにより研究成果の報告を適宜行っている。

本研究の限界点として、対象者を一般住民から無作為抽出していないため、母集団の代表性および結果の一般化に問題が生じることが懸念される。実際に調査参加者の学歴は一般集団より高い傾向が認められた。また、調査実施毎に相当程度の脱落を認め、長期追跡に伴いコホートは縮小している。結果因子の把握については、ISAAC の診断基準等質問調査票に基づいており、妊婦の血清総 IgE 値を除き客観的な臨床データを得ていない。しかしながら、アレルギー疾患のリスク要因については、未だ確定したエビデンスはなく、結果因子の誤分類は non-differential と考えられ、過小評価されることになると思われる。

ベースラインデータを用いた横断研究では多くの欠点が認められるが、既にエビデンスとして欧米の学術誌に7編受理されている。

第一回追跡調査のデータを用い、アトピー性皮膚炎疑いを結果因子として1編学術誌に受理された。第二回追跡調査のデータでは、喘息とアトピー性皮膚炎を結果因子として1編学術誌に受理された。318組の母子から遺伝情報も得ており、今後のさらなる成果が期待される。

2) 九州・沖縄母子保健研究

九州・沖縄母子保健研究は、本邦2つ目の出生前開始二世帯継続前向きコホート研究である。当初、福岡県と沖縄県の2県において実施する計画で、平成19年4月より研究参加者のリクルートを開始した。しかしながら、対象者の登録状況が当初の予想を大幅に下回り、平成19年6月1日時点における研究参加者は136名であった。このため、平成19年6月に調査地域を九州全域に拡大することを決定し、各県の医師会へ協力を依頼した。九州全県の医師会及び産婦人科医会の協力を得ることができ、最終的に423施設で対象候補者へ本研究に関するパンフレットを配布いただいている。

収集すべき曝露情報については、系統的なレビューを実施した上で、日本において意義のある要因を選別し、質問調査票を開発した。調査スタッフにより、記入漏れの確認も実施しており、欠損のないデータベースの構築に取り組んでいる。調査参加者には、可能な範囲内で、栄養調査結果や寝具のダニ抗原量の測定結果などの情報を還元し、参加意識の持続を図る。また、4ヶ月時の訪問調査では、対象者の希望する場所（自宅等）へ個別に調査スタッフを派遣し、調査協力における対象者の負担を減らすと同時に、調査の質を保つ。

本邦における前向きコホート研究によるエビデンスがほとんどない現状を打破するため、本研究遂行の意義は極めて高い。

3) 横断研究

沖縄県における小中学生の健康調査では、75.6%と高い回収率が達成できた。これは、教育委員会の強力な支援が得られたこと、調査開始前に各学校を訪問し、調査実施の意義と手順について説明したこと、各学校の担任教諭を通して調査票の配布・回収が実施可能であったこと、個別に栄養調査結果の返却を行ったこと等、様々な要因が考えられる。ま

た、欠損データを極力防ぐため、現地調査員が調査票の記入漏れ等を確認した。

さらに、那覇市及び名護市の個人情報保護審査会の承認を得て、学校健診データを得ることができた。両市から歯科衛生に関する学校健診データを得ることができ、う歯経験とアレルギー疾患との関連を評価することができた。また、那覇市より小学生3学年分と中学生1学年分とBCGワクチン接種とツベルクリン反応に関する学校健診データを得た。入手することが困難なデータを活用することにより衛生仮説に関する貴重なエビデンスを供することができた。

解析対象者の規模や栄養も含めた情報量の多さから、世界的にも極めて学術レベルの高いエビデンスを供することが可能である。

吹田市、福岡市、川越市の小中学生健康調査では、担任を通じて調査キットの配布は可能であったが、学校での回収が不可能であった。調査に協力する保護者から直接、福岡大学事務局に郵送する方法となり、沖縄県の調査に比べて、参加率が低くなった。このため一般集団の代表性という観点で大きな限界が認められる。しかしながら、解析対象者数は2万人弱であり、詳細に環境要因、生活習慣の情報を得ていること、ISAACの質問を使用していること、栄養調査を実施していることを考慮すると、小児のアレルギー疾患と環境要因、生活習慣及び栄養摂取状況との関連を評価するためのデータベースとして、学術的価値は極めて高い。

福岡市3歳児健康調査では、全7区で実施された3歳児健康診査において、受診者の保護者ほぼ全員に調査キットを配布した。調査に参加すると、栄養調査結果を還元すること、500円の図書カードを進呈することとしたが、参加率は25.2%であり、一般集団を代表していない。しかしながら、小中学生調査よりきめ細かい情報を質問調査票で得、さらに幼児用簡易版食事歴法質問調査票を用いて栄養のデータも得た。学術的価値の高い多くのエビデンスを供することが期待される。

4) 症例対照研究

福岡市3歳児健康調査参加者からISAACの基準に従い、アトピー性皮膚炎の症例対照研究を設定し、遺伝情報を得た。我々の文献レビューの結果と最新の知見を基に、9遺伝子

16 の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) を選択し、福岡市の3歳児におけるアトピー性皮膚炎との関連について検討した。統計学的に有意な結果の得られた SNP は ADAM33 の rs2853209 のみで major allele ホモ接合体保有 3 歳児に対する minor allele ホモ接合体保有 3 歳児のリスクは 1.82 倍であった。今後、大阪母子保健研究で遺伝子検体を得た 318 名の幼児のデータを福岡で設定した症例対照研究に組み込み、全体の対象者数を増やすことにより、統計学的パワーを高める。その上で、ADAM33 の未検討の SNP の解析、さらにはハプロタイプでの検討を行い、ハプロタイプタグ SNP の同定も行う予定である。さらに、今回検討していない遺伝子の SNPs とアトピー性皮膚炎との関連性についての検討や遺伝要因—遺伝要因や遺伝要因—環境要因などの交互作用についても検討したい。

5) 衛生仮説の検証

本研究班の結果から衛生仮説を全面的に支持することは難しいと思われる。BCG によるツベルクリン陽性など衛生仮説の一部分は意義があるのかもしれない。統計学的に有意ではなかったが、子数の増加とともに母体の総 IgE 値の低下が認められた。この結果から出産回数ごとに母体の抗原に対する免疫寛容が高まり、その母体の免疫状況が胎児に影響するのかもしれないという胎内プログラミング仮説を否定することはできない。

一方、沖縄や福岡・吹田・川越の小中学生では兄弟数とアレルギーとの負の関連が認められたが、幼児を対象とした調査では、むしろ兄弟数とアレルギーとの間に正の関連が認められた。日本では、アレルギー疾患に対する予防的な sibling effect が全ての年齢層において存在しないのかもしれない。

今後は胎内プログラミング仮説の検証も十分に視野に入れ、胎児期の曝露要因とアレルギー発症との関連に関する多くのエビデンスを蓄積すべきである。さらに、遺伝要因との交互作用も含めた疫学研究が必要である。

E. 結論

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、多くのアレルギー疾患に関するエビデンスが報告されている。本邦にお

いても大阪母子保健研究のデータを活用したアレルギー疾患に関する原著論文が9編公開されたところであるが、欧米のレベルに追いつくべく、さらに努力をしなければならない。また、本邦で2つ目の出生前開始コホート研究である九州・沖縄母子保健研究のベースライン調査が堅調に進んでいる。大阪母子保健研究よりも詳細な情報を収集し、遺伝情報も生後4ヶ月時に採取することからほぼ全ての対象者から遺伝情報が得られると期待される。また対象者数については少なくとも2000名を確保できる見込みである。両コホート研究とも学術的価値は極めて高いと考える。

横断研究は性質上、因果関係を論じることができないが、大規模な解析対象者数で、広範な情報を用いて詳細な解析が可能であり、十分な学術的価値を有している。

症例対照研究では、ADAM33 rs2853209 SNP がアトピー性皮膚炎の発症に関連していることを初めて見出した。今後も、着実な成果が期待される。

現時点では、エビデンスの蓄積がまだ十分でなく、アレルギー疾患のリスク要因及び予防要因について明確な結論を述べることはできない。しかしながら、本研究班でこれまで得られた結果から衛生仮説を全面的に支持することはできない。幼少時の感染曝露など不衛生な生活環境がアレルギー疾患に予防的であるという短絡的な思考は避けるべきであろう。しかしながら、衛生仮説の一部分として BCG の Tokyo172 株によるツベルクリン陽性反応がアレルギー疾患に予防的であるのかもしれない。

アレルギー疾患は多因子疾患であるため、本研究班では、広範な環境要因の収集に努めている。また、可能な限り、記入漏れの確認を行い、学術的なレベルを高める努力をしている。得られた情報を余すところなく十分に検討を重ね、英文の原著論文という形でエビデンスを蓄積し、国民の保健水準の向上に貢献する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y,

- Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26: 279-287.
2. Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, Yokoyama T, Sasaki S, Fukushima W, Ohfuji S, Saito K, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 425-432.
 3. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Cross-sectional study of allergic disorders associated with breastfeeding in Japan: The Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 433-440.
 4. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol.* 2007; 17: 1004-1010.
 5. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Relationship between intake of vegetables, fruit, and grains and the prevalence of tooth loss in Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53: 522-528.
 6. Tanaka K, Miyake Y, Kiyohara C. Environmental factors and allergic disorders. *Allergol Int.* 2007; 56: 363-396.
 7. Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis: a review. *Allergol Int.* 2008; 57: 39-56.
 8. Matsunaga I, Miyake Y, Yoshida T, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Tanaka K, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Ambient formaldehyde levels and allergic disorders among Japanese pregnant women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Ann Epidemiol.* 2008; 18: 78-84.
 9. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 486-492.
 10. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Kiyohara C, Hirota Y, The Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary glycemic index and load and the risk of postpartum depression in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord.* in press.
 11. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, Yokoyama T, Hirota Y. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* in press.
 12. 田中景子、三宅吉博. アレルギー疾患の発症関連要因. *公衆衛生.* 2008; 72: 184-189.
- 2) 学会発表
1. 三宅吉博、荒川雅志、田中景子、大矢幸弘、佐々木敏. ツベルクリン反応とアレルギー疾患との関連: 琉球小児健康調査. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2007)
 2. 田中景子、三宅吉博、荒川雅志、佐々木敏、大矢幸弘. 齧蝕経験とアレルギー疾患との関連: 琉球小児健康調査. 第19回日本アレルギー学会春期学術大会 (2007)
 3. 三宅吉博、田中景子、佐々木敏、清原千香子、大矢幸弘、福島若葉、横山徹爾、廣田良夫. 母乳と喘鳴、喘息のリスク: 大阪母子保健研究. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2007)
 4. 田中景子、松永一朗、三宅吉博、吉田俊明、大矢幸弘、佐々木敏、織田肇、廣田良夫. 室内空气中ホルムアルデヒド曝露とアレルギー疾患との関連: 大阪母子保健研究. 第57回日本アレルギー学会秋期学術大会 (2007)
 5. 三宅吉博、佐々木敏、荒川雅志、田中景子、村上健太郎、大矢幸弘. 脂肪酸摂取と喘息有症率との関連: 琉球小児健康調査. 第18回日本疫学会学術総会 (2008)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし。

2) 実用新案登録

なし。

3) その他

なし。

Ⅱ. 分担研究報告書

PART 1

出生前開始二世代繼續
前向きコホート研究