

博士（栄養学）学位論文要約

母児の *FADS1* 遺伝子多型と赤血球中脂肪酸、
児の体格および精神神経発達との関連

Association among Maternal and Infant *FADS1* Gene Polymorphism,
Erythrocyte Fatty Acid Status, Physique at Birth and
Neuropsychiatric Development in Infancy

2023 年

指導教員 川端 輝江 教授

1902002

仁田 玲子

NITA, Reiko

女子栄養大学

【背景・目的】

n-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 (n-3LCPUFA) は、細胞膜リン脂質を構成し、脂質メディエーターへの変換などさまざまな生体機能に関わっている。体内レベルは、魚などの摂取や α リノレン酸 (ALA) からの生体内合成によって維持されている。生体内合成に関しては、 $\delta 5$ デサチュラーゼ (D5D) や $\delta 6$ デサチュラーゼ (D6D) の遺伝子 (*FADS1* および *FADS2*) 上の一塩基多型 (SNP) が代謝活性に関与し、血中の脂肪酸組成にも影響することがわかっている。一方、n-3LCPUFA は、胎児の成長や脳の構造および機能の発達に重要なはたらきを担っており、児の健全な発育に密接に関連すると考えられている。しかしながら、これまで日本人の母児を対象とした *FADS* と血中の脂肪酸組成および児のアウトカムとの関連について調査は行われていない。そこで、日本人の LCPUFA の代謝に影響するとされる *FADS1* rs174547 (T/C) を解析し、母児の遺伝子多型と赤血球中脂肪酸の状態、出生時の児の体格および後の精神神経発達との関連について検討することとした。本研究の第一章は、母児の *FADS1* 遺伝子型と母体血および臍帯血の赤血球中脂肪酸組成または組成比との関連について、第二章は、*FADS1* 遺伝子型と出生時の児の体格および胎盤重量との関連について、第三章は、*FADS1* 遺伝子型と乳幼児期の精神神経発達との関連について検討した。

【研究方法】

1. 対象地域及び対象者

本研究は、環境省による、「子どもの健康と環境に関する全国調査 (JECS)」の追加調査に参加した、宮城県沿岸部在住の母と児を対象とした。母体血の赤血球中脂肪酸組成の分析が完了している母親 522 名に対し、遺伝子解析の実施について説明を行い 443 名から同意を得た。

そこから、疾病等を有するものを除外し、母親 406 名となった。さらに、臍帯血の赤血球中脂肪酸組成および児の遺伝子解析を実施したのは、児 373 名(母児ペア 373 組)であり、最終的な解析対象者とした。

2. 調査の内容および方法

対象者の身体状況、基本属性、子どもの精神神経発達指数(ASQ-3 スコア)は、JECs の固定データから抽出した。母体血及び臍帯血の赤血球中脂肪酸組成は、ガスクロマトグラフィーによる分析データを用いた。DNA は全血から抽出し、*FADS1* rs174547 を TaqMan 法にて解析した。

【結果】

1. 母児の *FADS1* 遺伝子多型と赤血球中脂肪酸との関連(第一章)

母の *FADS1* rs174547 マイナーC アレルホモでは、母体血の $\delta 5$ デサチュラーゼの前駆体脂肪酸(リノール酸(LA)、ALA、ジホモガンマリノレン酸(DGLA))は有意に高値、生成物脂肪酸(ドコサヘキサエン酸(DHA)、アラキドン酸(AA))、 $\omega 3$ インデックス(エイコサペンタエン酸(EPA)+DHA)は有意に低値であり、 $\delta 5$ デサチュラーゼの活性指標である D5D インデックス(AA/DGLA 比)は有意に低値であった。母または児、あるいは母児ペアのマイナーC アレルホモでは、臍帯血の脂肪酸組成または組成比に対して同様の結果が得られた。

2. 母児の *FADS1* 遺伝子多型と出生時の児の体格および胎盤重量との関連(第二章)

出生時の児の頭囲は、児または母児ペアのマイナーC アレルホモではメジャーT アレルホモに対し有意に低値であった。さらに、*FADS1* の遺伝子型による層別解析において、母児 CC/CC では、出生時の児の頭囲は、母体血 DHA/ALA 比および母の魚摂取量と有意な正の関連を示した。

3. 児の *FADS1* 遺伝子型と精神神経発達指数 (ASQ-3 スコア) との関連 (第三章)

児 マイナーC アレルホモでは、2 歳の年齢別合計スコアおよび 1 歳、2 歳半の問題解決領域のスコアが有意に低い結果であった。また、2 歳半の問題解決領域のスコアでは、遺伝子×頭囲相互作用が示された。遺伝子型による層別解析においては、1 歳および 2 歳半の問題解決を含む領域別のスコアと出生時の児の頭囲との有意な正の関連が示された。さらに母児ペアのマイナーC アレルホモでは、1 歳の問題解決を含む領域別のスコアと出生時の児の頭囲との、有意な正の関連が示された。

【考察・結論】

FADS1 rs174547 マイナーC アレルホモの母または児、あるいは母児ペアでは、母体血および臍帯血の赤血球中脂肪酸の代謝効率は低い可能性が示された。また、同じ遺伝子型を持つ母親において、児の遺伝子型が異なると、臍帯血の D5D インデックスに違いが観察されたことから、児の体内でも LCPUFA 合成がおこなわれている可能性が示唆された。さらに、児および母児ペアのマイナーC アレルホモでは、出生時の児の頭囲と ASQ-3 のスコアは、有意に低かった。これらの結果から、母児の *FADS1* rs174547 のマイナーC アレルホモは、胎児の成長および後の精神神経発達に対する負の因子である可能性が示唆された。母児ペアマイナーC アレルホモに絞りこんで解析を行ったところ、生後 4 年間の発達アウトカムと出生時の頭囲との間に、また、出生時の頭囲と母の魚摂取量との間に有意な正の関連が示された。このような遺伝的背景を持つ母児では、妊娠期の魚の摂取が、児の健全な発育の一助となる可能性が示唆された。

本研究では、n-3LCPUFA および出生・発達アウトカムに関する研究の更なる進展に、*FADS1* 遺伝子多型解析が重要であると考えられた。