

旧ソ連邦におけるヨード欠乏状態の調査研究 ならびに一般女性の栄養評価

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
公衆衛生学分野
准教授 高村 昇

1. 旧ソ連邦におけるヨード欠乏状態の調査研究

【緒言】

1986年のチェルノブイリ原子力発電所の事故後、特に小児における甲状腺がんが増加したことが知られているが、この原因として事故によって大気中に放出された短半減期性の放射性ヨード、特にI131の吸入や摂取による内被ばくが想定されている。その一方でチェルノブイリ周辺地区は事故当時ヨード欠乏状態にあったことが、チェルノブイリ笹川プロジェクトにおける調査で推察されており、このことも甲状腺がんの増加の一助となったことが考えられている。具体的には、1991年から1996年までの5,710例の尿中ヨード濃度中央値はベラルーシ共和国のゴメリ州で169 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、モギリョフ州177 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、ウクライナのキエフ州で85 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、ジトミール州39 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、ロシア連邦のブリヤンスク州で70 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、小児甲状腺がんが多発し、最も放射能汚染が深刻なベラルーシ共和国ではヨード塩による補充が事故後順調に行われているのに対して、キエフ州ではヨード欠乏が明らかとなった。また、ヨード欠乏によって地方性甲状腺腫の頻度が高いこともあわせて示されている。

一方で、中央アジアカザフスタン共和国は、旧ソ連邦最大の核実験場であったセミパラチンスク核実験場を有する広大な国である。核実験は1949年から1989年までに地上核実験だけでも110回以上行われたと報告されており、付近住民は放射線降下物による内被ばくを繰り返すうけたと考えられる。しかし、旧ソ連邦時代の秘密主義の下、その影響は西側には一切に明らかにされず、1991年の旧ソ連邦崩壊、それに伴うカザフスタン共和国の独立に伴う情報公開後も、被ばく線量の再構築が困難なこともあり、住民の健康影響を評価するのは非常に困難であるといえる。

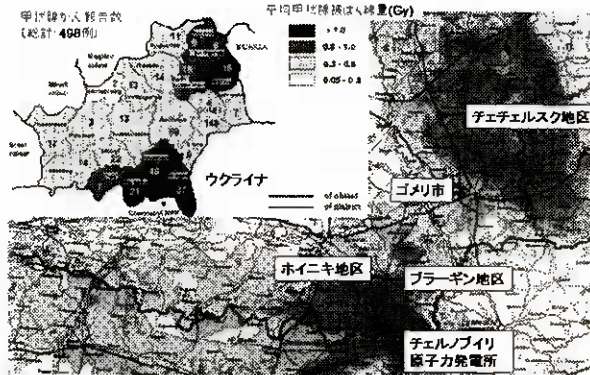
1991年以降、ユニセフの専門官であるゲラシモフ教授の主導の下、旧ソ連邦におけるヨード欠乏問題に対する取り組みが行われてきているが、その枠内で触診による甲状腺検診や尿中ヨード測定が一部地区で行われている。それによると、カザフスタンでは35-30%に軽度の甲状腺腫が認められ、尿中ヨードの中央値は旧首都のアルマティで $32\mu\text{g}/\text{L}$ であり、33%の小児に甲状腺ホルモン濃度の低下が見られたとされている。その後他の旧ソ連邦諸国と同様、ヨード塩による補充事業が推進されてきており、その効果を評価する上でも、特に流通の難しい地方におけるヨード欠乏の有無を評価することが重要である。

以上の観点から、我々はセミパラチンスク核実験場が存在した東カザフスタン州(旧セミパラチンスク州を含む)、及びチェルノブイリ原子力発電所事故によって最も甚大な被害を受けたベラルーシ共和国ゴメリ州の特に地方における尿中ヨード濃度の予備調査を行ったので報告する。

【対象と方法】

ベラルーシ共和国ゴメリ州、及びカザフスタン共和国東カザフスタン州のセミパラチンスク核実験場周辺地域において検診を行い、尿サンプルの収集を行った。ベラルーシ共和国ではゴメリ医科大学と共同で、ゴメリ州内のゴメリ市(人口40万人程度)、ホイニキ地区(人口5万人程度)、ブラーギン地区(人口1万人程度)から一般住民を対象としてサンプリングを行った($n=438$)。カザフスタン共和国では、セミパラチンスク医科大学と共同で、東カザフスタン州セミパラチンスク市の妊産婦110名を対象としてサンプリングを行った。

尿は早朝の随時尿とし、収集後測定までは 4°C に保存した。地区毎の尿中ヨードの中央値が $20\mu\text{g}/\text{L}$ 以下を重度のヨード欠乏、 $20-50\mu\text{g}/\text{L}$ を中等度、 $50-100\mu\text{g}/\text{L}$ を軽度のヨード欠乏と定義した。



ベラルーシ共和国ゴメリ州の汚染状況と甲状腺がんの発生状況

【結果・考察】

現在、国内でのヨード測定が困難であるため、尿サンプルは冷凍ストックしており、今後ヨード測定が再開された段階で速やかに開始する予定である。

昨年度の報告で我々は、ウクライナにおけるヨード充足状況について評価を行い、都市部においてはヨードが比較的充足されてきており、ヨード塩によるヨード充足プログラムが機能していることを報告した。その一方で、旧ソ連邦の国々では現在経済成長の一方で都市と地方の経済格差、インフラ格差が大きな問題として挙げられており、ヨード塩の流通状況も都市部と地方によって差がみられる可能性があり、今後検討する必要があると考えられる。

2. カザフスタン共和国における母子保健の現状についての国際調査

【緒言】

近年、母体の不十分なビタミンB、特に葉酸不足によって二分脊椎やダウン症候群のリスクが高まることが報告され、これをもとに現在多くの国で妊娠前期における葉酸

の投与が推奨されている¹²。実際、妊娠前期における葉酸の予防的投与によって二分脊椎のリスクが40-80%低下したという報告がされている³。

また、葉酸はホモシステインの代謝に関連しており⁴⁵、ホモシステインの上昇は脳心血管病変の独立したリスクファクターであると考えられている。また議論のあるところではあるが、葉酸の摂取が脳心血管病変のリスク低減につながるとの報告もなされている³。葉酸の摂取に加えて、血漿ホモシステイン濃度は葉酸依存性にホモシステインのメチル化に関与する5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) という酵素によっても調整されている^{6,7}。特に MTHFR の 677 番の C から T への遺伝子多型 (C677T/MTHFR) は、ホモシステイン濃度の調節に大きく関与するものとして着目されてきている。C677T/MTHFR の頻度は比較的高く、白人で 34%、日本人でも 42% のアリルに存在することが報告されている。

最近我々は、中央アジアカザフスタン共和国において、おそらく低葉酸摂取による「葉酸欠乏状態」がカザフ人一般成人の 82.0% に存在することを示し、脳血管障害、さらには神経管損傷リスクの軽減のために、十分な葉酸の摂取が必要であることを示した。しかしながら、適切な投与プログラムの策定にあたっては、カザフ人におけるホモシステイン関連要因を明らかにすることが必要である。そこで本研究ではまず、一般カザフ人におけるホモシステイン関連因子の同定を行い、さらに Down 症を出産した母親と対照群における葉酸、ホモシステイン関連因子の比較研究を行ったので報告する。

【対象と方法】

血液サンプルはカザフスタン共和国のセミパラチンスク市で収集した。明らかな動脈硬化性疾患、進行中の妊娠、てんかんや methotrexate やフェニトインといった葉酸代謝に影響を与える薬物の服用があるものは対象者から除外し、最終的に 110 名のカザフ人成人 (男性 61 名、女性 49 名、22 - 77 歳) を対象者とした。平均年齢は 37.9 ± 16.1 歳であった。空腹時に採血を行い、血漿、血清は冷凍保存した。血清葉酸 (正常範囲: 3.6-12.9 ng/ml)、ビタミン B12 (233-914 pg/ml) は化学発光酵素免疫測定法によって、クレアチニン (0.65-1.09 mg/dl) とアルブミン (3.7-5.5 g/dl) は BCG 法で測定し、血漿ホモシステイン濃度 (男性: 6.3-8.9 nmol/ml、女性: 5.1-11.7 nmol/ml) は HPLC

法によって測定した。

染色体DNAは血球からMagExtractor MFX®を用いて自動的に抽出し、C677T/MTHFR遺伝子多型はTaqMan法を用いて行った。ホモシステイン値は正規分布していなかったため、Log変換したうえで、重回帰分析で関連因子を同定した。さらにホモシステインとC677T/MTHFR遺伝子多型の相関については、ANCOVA解析を用いた。

【結果】

血清葉酸濃度は、0.7-13.5 ng/ml（男性：1.1-10.3 ng/ml、女性：0.7-13.5 ng/ml）であった。110名中72名（65.4%）は正常値以下（<3.6 ng/ml）を示した。血漿ホモシステイン濃度は5.5 to 41.1 mmol/l（男性：5.5-41.1 mmol/l、女性5.8-37.9 mmol/l）であった。性と年齢で調整した重回帰分析では、クレアチニンとアルブミンはホモシステインとの相関がみられず、ビタミンB12は相関傾向がみられた（ $\beta=0$ 、 $p=0.076$ 、表1）。葉酸はホモシステインと有意に相関していた（ $\beta=-0.26$ 、 $p=0.007$ ）。C677T/MTHFR遺伝子多型分析では、TTの遺伝子型では、CC及びCTに比して血漿ホモシステイン濃度は上昇していた（ $19.5 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ vs. $9.7 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$; $p<0.01$ 、表2）。性と年齢で調整したところ、同様にTTの遺伝子型では、CC及びCTに比して血漿ホモシステイン濃度は上昇していた（ $19.7 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ vs. $9.7 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$; $p<0.01$ ）。さらに性、年齢に加えて葉酸濃度で調整しても、TTの遺伝子型では、CC及びCTに比して血漿ホモシステイン濃度は上昇していた（ $19.7 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ vs. $9.7 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$; $p<0.01$ ）。

さらにDown症候群出産群と正常群における葉酸、ホモシステイン、ならびにMTHFR/C677T遺伝子多型頻度の比較を行ったが、いずれにおいても両群で差はなかった。

【考察】

本研究で、我々はカザフ人において、血清葉酸濃度とC677T/MTHFRがホモシステインの独立した決定要因であることを示した。カザフスタン共和国は中央アジアに位置し、60%あまりがカザフ人である。カザフ人はそのルーツが遊牧民であることもあり、その伝統的食習慣は羊肉や馬肉といった肉食が中心であり、特に流通の問題から地方では野菜の摂取が不足しがちである。今回の調査でも65.4%が低葉酸血症を示して

おり、効果的な葉酸の投与が必要であるといえる。これまでも、葉酸の投与によってホモシステイン濃度の低下を示した研究はあるが⁸⁹、これは主に欧米の研究によるものであり、カザフ人のようにベースレベルでの葉酸濃度が低い集団における効果を見たものは少ない。本研究で我々は、カザフ人においても葉酸がホモシステインの独立した関連要因であることを示し、カザフ人において、葉酸の投与がホモシステインのコントロールに重要であることを示した。さらに我々は、*C677T/MTHFR* 遺伝子多型評価において、*TT* の遺伝子型では、*CC* と *CT* の遺伝子型に比較してホモシステイン濃度はほぼ2倍に上昇していた。最近、Casasらは *C677T/MTHFR* 遺伝子多型とホモシステインとの関連についてのメタ・アナリシスを行い、正常人における *TT* と *CC* におけるホモシステイン濃度の差は $1.93\mu\text{mol/L}$ であるとした¹⁰。しかしながら各研究において、その違いは $-1.30\mu\text{mol/L}$ から $11.30\mu\text{mol/L}$ と極めて広範囲に及んでおり、41研究のうちその差が $10.0\mu\text{mol/L}$ 以上のものはわずか2研究にすぎなかった。本研究において性、年齢、葉酸濃度で調整したホモシステイン濃度は *TT* が $19.6 \pm 1.8\mu\text{mol/L}$ 、*CC* が $10.7 \pm 0.5\mu\text{mol/L}$ であり、その差は $10.0\mu\text{mol/L}$ であった。アッセイ条件等の違いもあるが、人種に加えて、食習慣を含めた日常生活スタイルが *C677T/MTHFR* 遺伝子多型とホモシステインの関連に影響を及ぼしていると考えられ、今後さらなる研究が必要である。

一方、我々は Down 症候群出産群と正常群における葉酸、ホモシステイン、ならびに *MTHFR/C677T* 遺伝子多型頻度の比較を行ったが、いずれにおいても両群で差はなかった。本研究期間中にサンプル収集できた Down 症候群出産経験のある母親の血液は未だ 20 検体であり、サンプルサイズの不十分さが大きく影響していると考えられ、今後継続したサンプル収集を行っていく予定である。

参考文献

1. James SJ. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999;70:495-501.
2. Eichholzer M. *Lancet* 2006; 367:1352-61.
3. Lumley J. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for

- preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* CD001056 2001.
4. de Bree A. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54:599-618.
 5. Voutilainen S. Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001;103:2674-80.
 6. Akilzhanova A. Kazakhstan: a folate-deficient area? *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1141-3.
 7. Quinlivan EP. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002;359:227-8.
 8. Rasmussen LB. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1156-63.
 9. de Bree A. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 1027-33.
 10. Casas JP. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005;365:224-32.

表1：男女値と、性年齢で調節したホモシステインとの関連

	男性	女性	β	95% 信頼区間	p
クレアチニン (mg/dl)	0.75 ± 0.12	0.74 ± 0.13	0.41	-0.14,0.96	0.14
ビタミン B12 (pg/ml)	352.7 ± 112.1	332.6 ± 121.0	0	-0.001,0	0.076
葉酸 (ng/ml)	3.7 ± 2.6	4.1 ± 5.3	-0.26	-0.034,-0.006	0.007
アルブミン (g/dl)	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.2	0.091	-0.077,0.26	0.28

表2：MTHFR 遺伝子多型とホモシステインとの関連

	MTHFR 遺伝子型		p
	TT (n=15)	CC&CT (n=95)	
<u>調整なし</u>			
Log 変換なし	19.5 ± 1.8 ($\mu\text{mol/L}$)	9.7 ± 0.5	<0.01
Log 変換済み	1.005 ± 0.015	1.227 ± 0.050	<0.01
<u>性・年齢で調整</u>			
Log 変換なし	19.7 ± 1.8	9.7 ± 0.5	<0.01
Log 変換済み	1.004 ± 0.015	1.236 ± 0.049	<0.01
<u>性・年齢・葉酸濃度で調整</u>			
Log 変換なし	19.7 ± 1.8	9.7 ± 0.5	<0.01
Log 変換済み	1.005 ± 0.014	1.228 ± 0.048	<0.01
平均値 ± 標準誤差			