

平成21年 4月 1日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390019  
 研究課題名（和文） 胎生期・新生児期・若年期の環境・遺伝要因の生活習慣病発症に及ぼす影響に関する研究  
 研究課題名（英文） The study on incidence of lifestyle-related disease associated with environmental and genetic factors during intrauterine, neonatal, and the youth period.  
 研究代表者 今井 潤 (IMAI YUTAKA)  
 東北大学・大学院薬学研究科・教授  
 研究者番号：40133946

## 研究成果の概要：

家庭血圧を用いた平均12年間の縦断的検討で、高血圧発症と関連する遺伝子多型が4つ同定され、交絡要因で補正後も、リスク多型の数に応じ高血圧発症リスクが増大した。若年女性の血圧値は月経周期によって変動し、月経期には血圧は高値を示した。妊婦の血圧は、季節要因で修飾され、その他の交絡要因で補正後も、高血圧家族歴や妊婦の母親の妊娠中の血圧レベルが妊婦の妊娠期間中の家庭血圧レベルと関連した。いずれの集団においても環境・遺伝要因の双方が血圧レベルに影響を及ぼしていた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2007年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：公衆衛生学・健康科学

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：Barker 仮説、妊娠高血圧、高血圧症、24時間自由行動下血圧、胎児発育遅延、遺伝、家庭血圧、生活習慣病発症

## 1. 研究開始当初の背景

1986年 Barker DJ らが「胎児発育遅延と成人以後の虚血性心疾患発症との関連」を示して以降、胎児発育遅延が将来の高血圧、高脂血症などの生活習慣病と関連しているとの報告が欧米を中心に続いている。「成人以降の生活習慣病の要因は胎生期に既に存在する」とする「Barker 仮説」は大いに注目されてきたが、これまでの研究成績は、その時代的背景、人種、性、年齢、表現型により一致をみない。

近年の我が国では、人口の高齢化と相まって代謝症候群に集約される生活習慣病が生

活の質、生命の質を脅かす最大の危険因子と考えられるに至っている。そして、生活習慣病への対応には、治療医学以上に予防医学的アプローチが必要であり、最近では医療費の抑制の面からもその重要性が再認識されてきている。もしも、高血圧、高脂血症、糖尿病といった生活習慣病が、遺伝要因に加え胎生期における環境要因によってもプログラムされているとするならば、我々は生活習慣病の予防を妊娠管理（胎生発育管理）からはじめなければならない。

## 2. 研究の目的

本研究では、「現在の日本における Barker 仮説を検証」する。次に、遺伝要因の解析を加え、より厳密に遺伝要因と環境要因を分離した上で、「胎生期、新生児期の発育が高血圧、糖尿病などの生活習慣病の発症に果たす役割を検討」することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 大迫コホート：

コホート対象者6900名に対して行ったアンケート調査における兄弟情報を利用して家系情報データベースを作成する。血圧測定に関しては、7才以上の5000人に対し、ICメモリ付家庭血圧計により夜間血圧も含めた家庭血圧の測定を継続する。

データベース化した家系情報に基づき、遺伝・環境要因と家庭血圧・夜間血圧等の血圧情報に関する横断的解析を行う。

さらに、出生時情報や遺伝・環境要因と家庭血圧経年変化・高血圧発症との関連について縦断的解析を行い、高血圧発症に関わる遺伝子多型についても、環境要因などで補正を行って上で、解析・報告する。

さらに、19年間にわたる家庭血圧の変化との関連について縦断的に解析する。

### (2) 医療系学生コホート：

計600組の学生とその家族に対して家庭血圧計を配り夜間血圧を含めた家庭測定を行う。主観察集団（学生本人の集団）に対して出生時状況および現在の生活習慣に関する自記式アンケート調査を実施する。

出生時状況や月経周期・季節変動と現在の血圧値との関連について横断的解析を行う。縦断研究を開始するためのコホートの整備・登録作業を継続する。

### (3) 産科コホート：

妊婦の登録（母親集団）を実施（連続的登録）する。妊娠後の定期受診時に家庭血圧計を持参し、血圧の推移を記録する。また、登録時点での母体の生活習慣について自記式アンケートを行う。また母親集団に対し、自身の出生状況に関する自記式アンケート調査を実施する。さらに、初診時以降定期的に生活習慣関連パラメータ（高感度CRP、BNP等）の採血検査を行い、生活習慣調査と共に保存する。出生後の児に対する出生時状況の調査を行い、前向きコホートに登録（主観察集団）する。インフォームドコンセントは両親から取得する。妊婦の両親の協力の下、祖父母集団における家庭血圧測定と生活習慣に関する調

査を施行し、妊娠高血圧と妊婦の両親の血圧との関連についてのデータ収集を行う。

本年は特に、妊娠期間中の血圧変化と血圧季節変動について報告を行うとともに、妊娠期間中の血圧変化の要因について、遺伝・環境要因の解析を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 予後予測能評価

病院で測定する血圧に比較し、家庭血圧や24時間自由行動下血圧は、予後予測能に優れるが、どの時間帯の血圧がどのような疾患と関連しているかは明らかとなっていなかった。そこで、24時間自由行動下血圧測定で得られた血圧値を昼夜別に有病率や予後との関連を検討したところ、夜間血圧は横断的検討において頸動脈肥厚・無症候性脳血管障害の有無と関連し、縦断的検討において脳梗塞発症や脳梗塞による死亡や心疾患による死亡と関連していた。一方で昼間血圧レベルは脳出血発症や脳出血による死亡と関連しており、血圧を測定した時間帯により、関連する疾患が異なることが明らかとなった。

また、収縮期血圧・拡張期血圧・平均血圧・脈圧の4つの血圧情報の中では収縮期血圧が最も脳卒中発症と関連し、家庭血圧の脳卒中発症予測能は特に降圧薬服用者において朝の血圧の方が予後予測能に優れていた。以上より、遺伝情報や出生児情報と血圧との関連を検討する際には昼夜別や朝晩別の血圧情報をそれぞれ解析する必要があることが明らかとなった。

病院で測定する血圧に比較し、家庭血圧や24時間自由行動下血圧は、予後予測能に優れるが、24時間自由行動下血圧測定に基づく高血圧の診断基準は従前考えられていたものよりも低いことが示唆された。また、動脈硬化指標であるAASIや脈圧は大迫コホートにおける死亡率と関連した。

### (2) 臓器障害など

血漿フィブリノーゲンレベル高値は24時間自由行動下血圧レベルとは独立して無症候性脳梗塞の存在と関連することが明らかになった。血圧と凝固系因子は妊娠高血圧症候群においても相互作用を持つ可能性があることから今後検討する必要性が示唆された。また、微量アルブミン尿は動脈硬化指標の一つである脈波伝播速度と関連していた。

### (3) 医療経済

高血圧を有する患者に家庭血圧の導入を想定し、医療経済分析を行ったところ、医療費

削減効果が見込まれた。

#### (4) 腎機能

腎機能低下者は有意に脳卒中発症リスク・脳心血管死亡リスクが高く、腎機能を示すクレアチニン値よりも、クレアチニークリアランスを予測し評価した値の方が予後予測能に優れていた。

#### (5) リスク層別化

病院で測定する血圧に比較し、家庭血圧や24時間自由行動下血圧は、予後予測能に優れるが、日本高血圧学会のガイドラインのリスク層別化に家庭血圧を用いると、リスク層別化がより明瞭になることが明らかになった。

#### (6) 食事

大迫町一般地域住民において、果物や野菜摂取が多い群では家庭血圧に基づく高血圧有病率が有意に低く、高血圧発症リスクを低減する可能性が示唆された。

#### (7) 長寿

大迫コホートにおいて、親が早世であった群では、親が長寿であった群に比較して、成人後の血圧レベルが有意に高値であり、高血圧有病率も高かった。この結果は随時血圧よりも、家庭血圧で、その関連がより明瞭になった。

#### (8) 遺伝子

横断的解析では、プロレニン受容体遺伝子多型が女性において血圧レベルのみならず、左室肥大やラクナ梗塞などの臓器障害と関連していた。

Gタンパク質制御遺伝子であるRGS2遺伝子多型と高血圧新規発症との関連を検討したところ、AA型を有する群ではそれ以外の群に比較して高血圧発症リスクが高値を示した。これらは、生活習慣病発症予測因子の一つであると考えられた。

家庭血圧を用いて大迫一般地域住民を平均12年間追跡した縦断的検討の結果、高血圧発症と関連する遺伝子多型が4つ同定され、年齢・BMIなどの交絡要因で補正してもなお、リスク多型を有する個数が増加するほど高血圧発症リスクが増大し、高血圧発症には遺伝・環境要因の双方が関連することが確認された。

#### (9) 月経周期と血圧

若年女性の血圧値は月経周期によって変動し、月経期には、黄体期やそれ以外の時期に

比較して有意に血圧が高値を示し、若年女性の家庭血圧を扱う際には月経周期も考慮に入れる必要が示唆された。

#### (10) 妊娠期間中の血圧と季節変動

妊婦の血圧は妊娠前期より妊娠中期に低下し、妊娠後期にかけて上昇する事が確認された。この変動は血圧の季節変動によっても変化することが明らかとなった。冬期かつ妊娠後期の血圧は、夏期かつ妊娠後期の血圧に比較して有意に高値であり、血圧上昇幅が夏期出産予定妊婦の4倍に達していた。妊婦の血圧を評価する際には季節変動を考慮に入れる必要が明らかとなった。

#### (11) 妊娠前 BMI やインスリン抵抗性と妊娠期間中の血圧

季節要因を補正しても尚、妊娠前 BMI や妊娠前期におけるインスリン抵抗性と血圧レベルが関連し、妊娠中期の血圧低下も減弱していた。

#### (12) 高血圧家族歴と妊娠期間中の血圧

また、季節・妊娠前 BMI 等の交絡要因の補正後も尚、妊婦の両親の高血圧歴は妊婦の妊娠期間中の血圧レベルと関連し、妊婦の母親の妊娠中の血圧レベルもまた妊婦の妊娠期間中の血圧レベルと関連していた。

高血圧家族歴など遺伝要因を有すると考えられる妊婦においては注意深い経過観察が必要と考えられた。

#### 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27件)

1. Hirose T, Imai Y <sup>(13)</sup>, et al (total 13). Association of (pro)renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Japanese men: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2009; 22(3): 294-299. 査読有
2. Obara T, Ohkubo T, Imai Y. Office and out-of-office heart rate and the development of metabolic disorders. *Am J Hypertens*. 2009; 22(2): 130-130. 査読有
3. Asayama K, Imai Y <sup>(10)</sup>, et al (total 10). Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan arteriosclerosis longitudinal study. *J Hypertens*. 2009; 27(2): 357-364. 査読有

4. Metoki H, Imai Y ⑦, et al (total 7). Detection of midpregnancy fall in blood pressure by out-of-office monitoring. *Hypertension*. 2009; 53(2): e12-e13. 査読有
5. Ohkubo T, Metoki H, Imai Y. Alcohol intake, circadian blood pressure variation, and stroke. *Hypertension*. 2009; 53(1): 4-5. 査読有
6. Kikuya M, Imai Y ⑫, et al (total 12). Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008; 52(6): 1045-1050. 査読有
7. Metoki H, Imai Y ⑰, et al (Total 17). Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J Hypertens*. 2008; 26(12): 2406-2413. 査読有
8. Hashimoto J, Aikawa T, Imai Y. Large artery stiffening as a link between cerebral lacunar infarction and renal albuminuria. *Am J Hypertens*. 2008; 21(12): 1304-1309. 査読有
9. Terawaki H, Imai Y ⑩, et al (Total 10). Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2008; 31(12): 2129-2135. 査読有
10. Hozawa A, Imai Y ⑮, et al (Total 15). Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2008; 26(8): 1571-1576. 査読有
11. Utsugi MT, Imai Y ⑩, et al (total 10). Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension determined by self measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2008; 31(7): 1435-1443
12. Asayama K, Imai Y ⑬, et al (total 13). Proposal of a risk-stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2008; 31(7): 1315-1322. 査読有
13. Sato A, Imai Y ⑭, et al (total 14). Optimal cutoff point of waist circumference and use of home blood pressure as a definition of metabolic syndrome: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2008; 21(5): 514-520. 査読有
14. Fukunaga H, Imai Y ⑭, et. al (total 14). Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26(4): 685-690. 査読有
15. Ishikawa T Imai Y ⑯, et.al (total 16). Association of microalbuminuria with brachial-ankle pulse wave velocity: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2008; 21(4): 413-418. 査読有
16. Inoue R Imai Y ⑭, et.al (total 14). Stroke risk in systolic and combined systolic and diastolic hypertension determined using ambulatory blood pressure. The Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2007; 20(10): 1125-1131. 査読有
17. Shintani Y Imai Y ⑮, et.al (total 15). Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2007; 25(8): 1704-1710. 査読有
18. Nakayama M, Imai Y ⑭, et.al (total 14). Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population--the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(7): 1910-1915. 査読有
19. Ohkubo T, Imai Y ⑮, et.al (Total 15). Incorporating self-blood pressure measurements at home in the guideline from the Ohasama study. *Blood Press Monit*. 2007; 12(6): 407-409. 査読有
20. Kikuya M, Imai Y ⑪, et.al (total 12). Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007; 115(16): 2145-2152. 査読有
21. Aono Y, Imai Y ⑯, et.al (Total 16). Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(4): 963-968. 査読有
22. Kikuya M, Imai Y ⑰, et.al (total 17). Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007 38(4) 1161-1166. 査読有

23. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Imai Y. Diurnal variability of hazards. *J Hypertens*. 2007; 25(2): 479-480. 査読有
24. Hara A, Imai Y (18), et al (total 18). Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2007, 25(2), 321-327. 査読有
25. Metoki H, Imai Y (12), et al (total 12). Prognostic significance of night-time, early morning and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2006, 24(9), 1841-1848. 査読有
26. Inoue R, Imai Y (12), et al (total 12). Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2006, 48(5), 877-882. 査読有
27. Asayama K, Imai Y (13), et al (total 13). Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006, 48(4), 737-743. 査読有

[学会発表] (計 18 件)

1. 川口麻衣子, 今井潤, 他, 妊婦のインスリン抵抗性と家庭血圧推移: BOSHI研究, 第 19 回日本疫学会総会, 2009 年 1 月 24 日, 金沢市
2. 目時弘仁, 今井潤, 他. 正常妊娠経過における家庭血圧推移と血圧季節変動: BOSHI研究 第 31 回日本高血圧学会総会. 2008 年 10 月 11 日. 札幌市
3. 西村美里, 今井潤, 他, 正常妊婦における出産前後の自己測定血圧推移: BOSHI研究, 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 11 日, 札幌市
4. 渡邊悠美子, 今井潤, 他, 正常妊婦における高血圧家族歴と妊娠時の血圧推移: BOSHI研究, 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 11 日, 札幌市
5. 渡邊悠美子, 今井潤, 他, 家庭血圧を用いた高血圧発症予測遺伝子多型の同定: 大迫研究における 12 年の追跡から, 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 10 日, 札幌市
6. 廣瀬卓男, 今井潤, 他, (プロ) レニン受容体遺伝子多型と高血圧性臓器障害との関連の検討: 大迫研究, 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 10 日, 札幌市
7. 浅山敬, 今井潤, 他, 高血圧治療ガイドラインに基づいたリスク分類 大迫研究, 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 10 日, 札幌市
8. 加藤規弘, 今井潤, 他, Genome-Wide Association Studyによるラクナ梗塞と高血圧の感受性遺伝子探索, 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 9 日, 札幌市
9. 杉本研, 今井潤, 他, 加齢に伴う血圧上昇におけるRGS-2 遺伝子多型の関与 第 31 回日本高血圧学会総会, 2008 年 10 月 9 日, 札幌市
10. Metoki H, Imai Y, et al. Seasonal Trends of Blood Pressure during Pregnancy in Japan: The Babies and Their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period (BOSHI Study). 第 17 回国際妊娠高血圧学会, 2008 年 9 月 24 日, ワシントン DC
11. Metoki H, Imai Y, et al. Home blood pressure values during normal pregnancy: First report of the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital on intrauterine period (BOSHI study), 第 22 回国際高血圧学会 2008 年 6 月 17 日, ベルリン
12. 渡邊悠美子, 今井潤, 他, 両親の長寿は子の低い血圧と関連する—大迫研究, 第 30 回日本高血圧学会総会, 2007 年 10 月 27 日, 那覇市
13. 永井啓行, 今井潤, 他, 本態性高血圧症に対するコネキシン 40 遺伝子多型 (GJA5) の影響 大迫研究, 第 30 回日本高血圧学会総会, 2007 年 10 月 25 日, 那覇市
14. 目時弘仁, 今井潤, 他, 若年女性における月経周期と家庭血圧・脈拍との関連, 第 30 回日本高血圧学会総会, 2007 年 10 月 25 日, 那覇市
15. 橋本和啓, 今井潤, 他, (プロ) レニン受容体遺伝子多型と高血圧症との関連の検討 大迫研究, 第 30 回日本高血圧学会総会, 2007 年 10 月 25 日, 那覇市
16. Hara A, Imai Y, et al. Association of ambulatory blood pressure versus home blood pressure with the risk of silent cerebrovascular lesions in a general population: The Ohasama study. 第 17 回欧州高血圧会議, 2007 年 6 月 17 日, ミラノ

17. Metoki H, Imai Y, et al. Prognostic significance of nocturnal dipping for stroke and heart disease mortality risk: The Ohasama study. 第17回欧州高血圧会議、2007年6月17日、ミラノ
18. Ohkubo T, Imai Y, et al. Stroke prognosis of "masked hypertension" and "white-coat hypertension" detected by home blood pressure measurements: The Ohasama study. 第17回欧州高血圧会議、2007年6月16日、ミラノ

〔図書〕(計 2件)

1. 今井 潤、保健同人社、わかりやすい高血圧Q&A、2007年、227ページ
2. 浅山 敬、大久保 孝義、今井 潤、(株)永井書店、総合臨床【脳卒中 予防・治療の最前線】大迫(おおはさま)研究、2009年、238ページ-242ページ

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2件)

1. 名称：高血圧発症に関する一塩基多型(SNP)マーカー及びその使用方法  
発明者：今井 潤、大久保 孝義、目時 弘仁、渡邊 悠美子  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：2008-261318  
出願年月日：2008年10月8日  
国内外の別：国内
2. 名称：多変量解析のための方法、装置およびコンピュータープログラム  
発明者：藤原正子、丸山 穰、岡 芳知、今井 潤  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：2008-036017  
出願年月日：2008年2月18日  
国内外の別：国内

〔その他〕

報道

1. 【検証 メタボリックシンドローム】岩手県「大迫研究」が世界基準に、2009年2月11日、産経新聞
2. 冬季出産は血圧上昇に注意 東北大の医師ら呼び掛け、2008年12月20日、共同通信、日経新聞(他2紙)
3. 医療ルネッサンス 家庭血圧 Q&A、2008年8月1日、読売新聞
4. 女性の腹囲は80センチを基準に、2007年10月18日、共同通信

ホームページ等

<http://www.cpt.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

今井 潤(IMAI YUTAKA)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：40133946

(2)研究分担者

(3)連携研究者

岡村 州博(OKAMURA KUNIHIRO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90124560

小林 光樹(KOBAYASHI KOUJU)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30250781

大久保 孝義(OHKUBO TAKAYOSHI)

東北大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：60344652