

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10636

研究課題名(和文)小児肥満と喘息に共通して関与するアディポサイトカイン等の検討：出生コホート研究

研究課題名(英文)Evaluation of association between adipocytokines and childhood obesity and asthma: birth cohort study

研究代表者

宮下 ちひろ (Miyashita, Chihiro)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任教授

研究者番号：70632389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、出生前向きコホートを用いて、生後早期の過剰な体重増加や肥満が学童期・青年期の喘息を増加させるかを明らかにすることを目的とした。4歳の肥満傾向は、2歳以前の肥満傾向よりも、7歳の喘鳴症状の強いリスク要因であることが示された。小学校6年生の肥満のケースコントロール集団において、臍帯血中の炎症性サイトカインであるIL6の濃度が上がるほど、男児でのみ小学校6年生の肥満傾向リスクが低下する傾向が認められた。出生直後のIL6レベルは特に男児の肥満リスクに関連する可能性が示された。一方で小児肥満と12歳の喘息は関連がなく、2次性徴の年齢で、小児肥満と喘息の関連が変化する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の肥満傾向(肥満度20%)は8歳で男児7.2%、女児で6.5%の割合で出現し、11歳ではそれぞれ9.7%、8.7%に増加している。小児肥満は成人期の2型糖尿病や高脂肪症、高血圧などのメタボリックシンドロームに移行する確率が高い。成人のみならず小児でも肥満と喘息は互いに悪化要因である。本研究により小児肥満と喘息が共通して発症するメカニズムを解明すると共に、著しく増加の一途をたどる喘息・肥満の予防医学に貢献する。

研究成果の概要(英文)：In a prospective birth cohort, the aim in this study was evaluated association between child obesity in early life and asthma in school-aged children. This study suggests that obesity at age 4 years were practical risk factor for wheezing symptoms at age 7 years. In a case-control study, increased concentration of interleukin 6 (IL6) in cord blood, which is inflammatory cytokine were associated with increased incidence of obesity with sixth grade school children in boys. The result indicates that IL6 levels at birth may be associated with obesity risk factor, especially in boys. On the other hand, childhood obesity was not associated with asthma at age 12, suggesting that the association between childhood obesity and asthma may change at the age of puberty.

研究分野：公衆衛生

キーワード：小児肥満 小児喘息 炎症性サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児の肥満傾向(肥満度 20%)は8歳で男児 7.2%、女児で 6.5%の割合で出現し、11歳ではそれぞれ 9.7%、8.7%に増加している(平成 29 年度学校保健統計)。小児肥満は成人期の 2 型糖尿病や高脂肪症、高血圧などのメタボリックシンドロームに移行する確率が高い。成人のみならず小児でも肥満と喘息は互いに悪化要因であり、出生コホートをを用いたメタ解析では小児の肥満は喘息の相対リスクを 2.0 倍に増加させ(Obes Rev, 2013)、BMI と喘息発症リスクには量反応関係が認められた(BMC Pediatr, 2013)。肥満と喘息が関連するメカニズムとして、肥満は呼吸機能に負担をかける(呼吸器のコンプライアンス低下)と共に、過剰な体重増加や肥満によって脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインや炎症性サイトカイン等が気道炎症を躍起することや Th1/Th2 バランスを変化させることが示唆されている(Front Immunol, 2015; Ann Am Thorac Soc, 2018)。しかし、小児の肥満による代謝変動や炎症反応が気道炎症を躍起して、喘息リスクを増加させる可能性が指摘されているが、実際にアディポサイトカイン等を測定して、小児肥満と喘息に共通して関与するか検討した報告はない。成人では、肥満と喘息の両方をもつ群で、アディポサイトカインや炎症性サイトカインが共通して関与することが報告されたが、小児では十分な研究はされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、出生前向きコホートをを用いて、生後早期の過剰な体重増加や肥満が学童期・青年期の喘息を増加させるかを明らかにすることである。さらに、アディポサイトカインや炎症性サイトカインが小児の肥満と喘息に関与するか明らかにすることで、肥満と喘息が共通して発症するメカニズムを解明する。また、小児肥満と喘息に影響する環境要因を明らかにすることで、学童期・青年期の肥満と喘息を抑制する予防対策に貢献する。

3. 研究の方法

(1) 調査票による全体調査

本研究は、母児 2 万人を胎児期から前向きに長期追跡する大規模出生コホート「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(以下、北海道スタディ)」を対象とした。既に保有している 1 歳、2 歳、4 歳、7 歳の児の身長と体重、喘鳴の有無に関する調査票の回答データを使用した。小学校以降の参加者を対象に郵送法による調査を実施した。12 歳の調査ではアレルギー症状の医師の診断歴の回答を得た。アレルギーの評価を目的として小児喘息アレルギー調査 ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)調査により親の回答から 17 歳の喘鳴、皮膚炎、鼻結膜炎の有訴の有無の情報を得た。続いて、出生コホートに参加する保護者に対して、小学校 6 年間、年 2 回、合計 12 回の学校定期健診から、測定日、身長、および体重について記録の転記を依頼した。

統計解析では、全体を対象にした解析では、1 歳から 12 歳の肥満傾向を曝露、児の喘鳴症状やアレルギー性皮膚炎をアウトカムとして、母の年齢、妊娠前肥満傾向、出産歴、学歴、および妊娠初期喫煙、児の性別で調整したロジスティック回帰分析を実施した。1 歳から 7 歳の児の肥満傾向はカウプ指数 18 以上((厚生労働省: カウプ指数 = (体重 g ÷ 身長 cm の 2 乗) × 10))と定義した。12 歳の肥満傾向は肥満度 20%以上と定義した。

(2) 小学校 6 年生の肥満傾向ケースとコントロール研究

小学校 6 年生の前期の健診の身長と体重から、小児の肥満度 20%以上を肥満傾向と定義してケースを抽出した。小学校 6 年生前期のデータが欠損した場合は、小学校 6 年生の後期の健診データで補完した。既に保存してあった臍帯血を用いて脂質代謝関連物質であるアディポサイトカイン(アディポネクチン、レプチン)および炎症性サイトカイン(TNG、IL6)を測定した。アレルギー評価を目的に 9-11 歳の医学的調査で採血を実施し、抹消血中 IgE などを測定した。統計解析では小学校 6 年生の肥満のケースコントロール集団を対象として、独立変数を対数変換した臍帯血中のアディポサイトカインまたは炎症性サイトカイン、従属変数を小学校 6 年生の肥満傾向としたロジスティック回帰分析を実施した。調整変数は母の年齢、妊娠前肥満傾向、出産歴、母の学歴、および妊娠初期喫煙と飲酒、児の性別とした。さらに男女別で層別化したロジスティック回帰分析も実施した。

4. 研究成果

(1) 調査票による全体調査

1 歳、2 歳、4 歳、7 歳児の肥満傾向有の人数(割合)は 2674 (22.1%)、909 (8.6%)、337 (4.0%)、および 872 (10.9%)であった。アレルギー(ISAAC)調査票に過去 12 ヶ月間で喘鳴症状が有と回答した 1 歳、2 歳、4 歳、7 歳児の喘鳴症状の人数(割合)は 1408 (11.8%)、1871 (18.7%)、1505 (18.7%)、および 840 (11.7%)であった。カイ 2 乗検定で、妊娠初期と後期の喫煙、生後の児の受動喫煙は喘鳴症状の割合が高かった。4 歳の喘鳴症状を除き、母の妊娠前肥満傾向(BMI25 以上)の場合、児の肥満傾向と喘鳴症状の割合が有意に高かった。母の妊娠前肥満傾向は母のアレルギー歴とは関連がなかった。1 歳、2 歳、4 歳、7 歳児の肥満傾向の場合、

各年齢と同じかそれ以降の年齢の1歳、2歳、4歳、7歳児の喘鳴症状の調整済みオッズ比が有意に増加した。オッズ比の最小は1歳肥満傾向による7歳喘鳴症状の1.19、オッズ比の最大は4歳肥満傾向による7歳喘鳴症状の1.6であった(表2)。幼児期の過度な肥満は、気管支の成長や免疫発達に影響し、小児喘息の発症リスクを増加させることが報告されている。本研究では、幼児の肥満傾向が同じ年齢かそれ以降の年齢の喘鳴症状への影響を縦断的に多変量解析で明らかにした。肥満傾向と喘鳴症状のリスク要因である母の妊娠前肥満を調整した後も、幼児期の肥満は学童期までの喘鳴症状のリスク要因であることが示唆された。幼児の肥満は、気管支の成長や免疫発達に影響し、小児喘息の発症リスクを増加させることが報告されている。本研究では4歳の肥満傾向は、2歳以前の肥満傾向よりも、7歳の喘鳴症状の強いリスク要因であることが示された。

12歳の調査での気管支喘息とアトピー性皮膚炎の医師の診断歴があると回答した人数(割合)は気管支喘息223(10.5%)、アレルギー性皮膚炎276(13.0%)、アレルギー性鼻結膜炎375(17.7%)であった。それぞれのアレルギー診断歴をアウトカムとして、1歳から12歳の肥満傾向の影響を交絡要因で調整した多変量解析で検討したが、有意な関連は認められなかった。17歳の調査については調査票を回収している途中であり、研究期間中に解析に必要な件数のデータを得ることができなかった。

(2) 小学校6年生の肥満傾向ケースとコントロール研究

小学校6年生の肥満のケースコントロール集団を対象として、臍帯血中のアディポネクチン、レプチンやTNGレベルは小学校6年生の肥満傾向と有意な関連が認められなかった。炎症性サイトカインであるIL6の濃度が上がるほど、小学校6年生の肥満傾向リスクは低下する傾向が認められた(オッズ比(95%CI)=0.86(0.73, 1.02))。男女別にわけて解析した場合、男児のみ、IL6と小学校6年生の肥満傾向リスクが低下する傾向が認められた(オッズ比(95%CI)=0.79(0.61, 1.03))。女児では関連が認められなかった。出生直後のIL6レベルは特に男児の学童期の肥満リスクに関連する可能性が示された。

本研究の調査票による全体の調査(1)と肥満傾向のケースコントロール(2)を合わせた研究成果では、乳幼児期の肥満傾向は、学童期までの喘鳴有訴のリスク要因であることが示された。この関連は、幼児の肥満と強く関連する母の肥満を調整した後も同じであった。幼児の肥満は、気管支の成長や免疫発達に影響し、小児喘息の発症リスクを増加させることが報告されている。本研究では4歳の肥満傾向は、2歳以前の肥満傾向よりも、7歳の喘鳴症状の強いリスク要因であることが示された。

アレルギー症状がより明確になる12歳まで追跡したところ、小児の肥満傾向とアレルギー症状の医師の診断歴とは関連が認められなかった。12歳は思春期の初期にあたり、2次性徴によりアレルギー症状が変化することが報告されており、2次性徴以前と、2次性徴が起こる年齢以降では、小児肥満とアレルギー症状の関連が変化する可能性が示唆された。現在、17歳のアレルギー症状について調査を継続しており、小児の肥満傾向がアレルギー症状に与える影響に関して、学童期から青年期にかけてどのように変化するか、追跡することで明らかにする。

表1 解析対象者の属性と7歳の小児肥満傾向の関係

		Obesity at 7 years of age	
		with	without
Mother			
Age (years) at delivery		31.4 ± 4.7	31.3 ± 4.5
Parity	Primipara	366 (10.3)	3194 (89.7)*
	Multipara	463 (11.5)	3563 (88.5)
Pre-pregnancy obesity	< BMI25	631 (9.2)	6207 (90.8)**
	≥ BMI25	198 (26.5)	550 (73.5)
Tobacco smoking during the 1st trimester	No	747 (10.6)	6312 (89.4)**
	Yes	82 (15.6)	445 (84.4)
Educational level	≤ 12	353 (11.4)	2756 (88.6)
	> 12	476 (10.6)	4001 (89.4)
Child			
Gender	Boy	478 (12.4)	3365 (87.6)**
	Girl	351 (9.4)	3392 (90.6)
Birth weight (g)		3119.6 ± 399.7	3021.0 ± 399.6**

BMI; Body Mass Index

表2 小児肥満の有無に対する喘鳴有訴のオッズ比(95%CI)(ロジスティックス回帰分析)

Exposures	Outcomes
-----------	----------

	Adjusted OR (95%CI) ^a	Adjusted OR (95%CI) ^b
	Wheezing at 1 years of age	
Obesity at 1 year of age	1.37 (1.20, 1.56)**	1.39 (1.21, 1.60)**
	Wheezing at 2 years of age	
Obesity at 1 year of age	1.25 (1.11, 1.42)**	1.27 (1.11, 1.44)**
Obesity at 2 years of age	1.45 (1.23, 1.70)**	1.40 (1.17, 1.67)**
	Wheezing at 4 years of age	
Obesity at 1 year of age	1.29 (1.13, 1.48)**	1.30 (1.12, 1.50)**
Obesity at 2 years of age	1.28 (1.06, 1.55)*	1.24 (1.01, 1.53)*
Obesity at 4 years of age	1.56 (1.21, 2.02)**	1.55 (1.18, 2.05)**
	Wheezing at 7 years of age	
Obesity at 1 year of age	1.19 (1.00, 1.41)*	1.18 (0.99, 1.42)
Obesity at 2 years of age	1.17 (0.91, 1.50)	1.13 (0.87, 1.49)
Obesity at 4 years of age	1.60 (1.14, 2.25)**	1.71 (1.18, 2.45)**
Obesity at 7 years of age	1.55 (1.26, 1.90)**	1.52 (1.22, 1.90)**

a; adjusted for maternal factors (age at delivery, parity, educational, pre-pregnancy obesity, Tabaco smoking at the 1st trimester), and gender of child.

b; adjusted for maternal allergic history in addition to adjusted factors of a

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyashita C., Araki A., Miura R., Bamai Y. A., Kobayashi S., Itoh S., Ito K., Tsai M. S., Kishi R	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevalence of childhood wheeze and modified DNA methylation at 7 years of age according to maternal folate levels during pregnancy in the Hokkaido Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮下ちひろ
2. 発表標題 胎児期の環境要因と低出生体重：環境と子どもの健康に関する北海道スタディ
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会学術総会：出生コホート連携シンポジウム。（オンライン開催）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

環境と子どもの健康に関する研究・北海道スタディ https://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/outcome/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小林 澄貴 (Kobayashi Sumitaka) (10733371)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任准教授 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	湊屋 街子 (Minatoya Machiko) (50733367)	北海道大学・保健科学研究所・特任講師 (10101)	
研究分担者	岸 玲子 (Kishi Reiko) (80112449)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・センター特別 招へい教授 (10101)	
研究分担者	アイツバマイ ゆふ (Ait Bamai Yu) (90752907)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任講師 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関