

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18657

研究課題名(和文) 妊娠・出産に伴う血中ケトン体の役割：胎児の成長と産後うつ病の回避

研究課題名(英文) The Role of Blood Ketone Bodies in Pregnancy: Fetal Growth and Avoidance of Postpartum Depression

研究代表者

馬詰 武 (Umazume, Takeshi)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：00807935

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)：本研究は妊娠中の栄養指標の一つである母体血中ケトン体が母児に及ぼす影響の解明を目的とした。231名の健常妊婦の妊娠中の血液データと新生児の体形について解析した結果、妊娠中のケトン体濃度と新生児の体形(身長・体重・頭囲・胸囲・腹囲)とに連関性は認めなかった。しかし、妊娠後期に血中ケトン体濃度が最も高値となることが明らかとなり、母児に何らかのメリットをもたらしている可能性が示唆された。次に、別の集団104名の健常妊婦の妊娠中と産後の血液データおよび産後1か月のエジンバラ産後うつ自己評価表の点数を検討したが、神経保護作用をもつケトン体と産後うつの予防とに連関性はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケトン体は脂肪の分解により生成され、グルコースと並び主要な栄養源である。近年、一般成人における糖質制限食(ケトン産生食)に関連して研究が進み、ケトン体が神経保護作用や抑うつという効果を持つことが明らかにされた。しかし、妊娠中の糖質制限食が母体や胎児の発育へ与える影響について危険性も示唆されているが、基本的な臨床データが十分でないのが現状である。本研究では、母体の血中ケトン体濃度と新生児の体形、並びに産後うつ病との関係を調べたが、関係性を見出すことはできなかった。しかし、妊娠初期に比べ後期の方が血中ケトン体濃度は高いことが明らかとなり、やはり母児に何らかのメリットを及ぼしていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the effect of ketone bodies in maternal blood on mothers and infants. Analysis of blood data from 231 healthy pregnant women and neonatal body shape showed no relationship between ketone body concentrations during pregnancy and neonatal body shape (height, weight, head circumference, chest circumference, abdominal circumference). However, blood ketone body levels were found to be highest in the third trimester of pregnancy, suggesting that there may be some benefit to the mother and child. In another study of 104 healthy pregnant women, blood data and postpartum Edinburgh Postpartum Depression Scale were examined. There was no relationship between neuroprotective ketone bodies and postpartum depression.

研究分野：周産期医学

キーワード：ケトン体 妊娠 産後うつ ヒト絨毛性ゴナドトロピン

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠初期に生じる“つわり”は、一過性の悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状であるが、重症化すると妊娠悪阻と呼ばれる。全妊婦の 50-80%に認められるポピュラーな症状であるが、原因は不明である。“つわり”の持つ生物学的利点は、明らかでない。重症化すると尿中にケトン体が検出されるので、血中のケトン体濃度が上昇していることを示唆している。我々は、“つわり”のその原因や生物学的利点は、この血中ケトン体の上昇から解明できるのではないかと考えた。

血中ケトン体濃度の上昇は血管内皮細胞の機能を低下させるとされ[1]、また糖尿病患者におけるケトン体の過度の上昇によるアシドーシスは重篤な病態であり、一般的には血中ケトン体の上昇は有害なものと考えられている。しかし、一方でケトン体は飢餓状態や運動時には重要な栄養源となり[2,3]、脳細胞を酸化ストレスから保護することで神経保護作用も有している[4-6]。そして、ケトン体の投与に抑うつ効果があることも動物実験で示されている[7]。さらに、脳細胞はグルコースとケトン体が栄養源であり、成人の心筋細胞は必要なエネルギーの 7 割を脂肪酸の酸化により得ている。このように脂肪酸代謝により産生されるケトン体には多くの利点も認められる。

胎児を構成する細胞が必要とする栄養源は明らかとなっていないが、仮にケトン体が妊娠初期の胎児に有益に作用するのであれば、“つわり”は生物学的利点を有することになる。また、ケトン体濃度の上昇は神経細胞の保護効果や抑うつ効果につながるため、社会問題となっている産後うつ病との関連性にも関係する可能性がある。産後うつ病は約 20%に発症し[8]、受診機会の少ない育児中の母親の多くが一人で悩み、時に死亡する病気であり、ケトン体濃度の上昇が少しでもその予防に関わるのであれば大きな社会的意義をもつこととなる。

## 2. 研究の目的

本研究は、妊娠中・産後のケトン体濃度変動を追跡し、出生体重・頭囲(胎児の成長)と産後うつ病(エジンバラ産後うつ評価表により数値化)との関係を、統計解析の可能な集団サイズで明らかにすることにより、妊婦の血中ケトン体の生理的な役割を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

本課題は 2 つのコホート研究で検証した。

コホート研究- : 北海道内 3 カ所の医療機関を受診する健常妊婦を対象に検討した。研究参加に同意した女性から妊娠初期・中期・後期の血液を採取し、出生時の新生児データとの関係性を確認した。

コホート研究- : 北海道内 1 施設の医療機関を受診する健常妊婦を対象に検討した。研究参加に同意した女性から妊娠後期と産後 1 か月の血液を採取し、産後 1 か月のエジンバラ産後うつ自己評価表の点数との関係性を確認した。

#### 4. 研究成果

コホート研究- : 379 名が研究に参加し、検体不足、臨床情報不足、双胎、妊娠高血圧症候群等を除外した 245 名について解析した (表 1)。

表 1. 245 名の妊婦の特徴と血液検査所見

	妊娠初期	中期	後期	p-value
<b>臨床情報</b>				
母体体重, kg	53.8 (10.4)	48.6 (9.8)	62.6 (10.1)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.6 (3.6)	23.5 (3.3)	25.0 (3.4)	<0.001
妊娠週数, 週	10.2 (1.5)	25.8 (1.3)	36.2 (0.9)	<0.001
<b>血液検査所見</b>				
総ケトン体, μmol/L	39.3 (5.0-934)	32.8 (5.0-812)	58.8 (5.0-1460)	<0.001
3-ヒドロキシ酪酸, μmol/L	27.8 (5.0-821)	21.2 (5.0-690)	42.2 (5.0-1420)	<0.001
アセト酢酸, μmol/L	18.6 (5.0-140)	19.9 (5.0-146)	24.1 (5.0-161)	0.083
ヒト絨毛性ゴナドトロピン, IU/L	132,000 (2,620-341,000)	16,400 (166-216,000)	22,300 (31.9-113,000)	<0.001

臨床情報 平均値 (標準偏差). 血液データ: 中央値 (最小値-最大値).

妊娠初期に血中ケトン体濃度は上昇をはじめ、妊娠後期にかけて上昇した。妊婦の血中ケトン体は“つわり”の症状を最も強く認める妊娠初期に高値をとると考えていたが、妊娠初期よりも後期に最大値をとることが本研究で明らかとなった (図 1)。また、“つわり”の原因として重要なヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) は妊娠初期に最大値をとり、妊娠中期、後期は再度の上昇を認めなかった (表 1)。血中ケトン体が高値となると非妊娠時にはケ

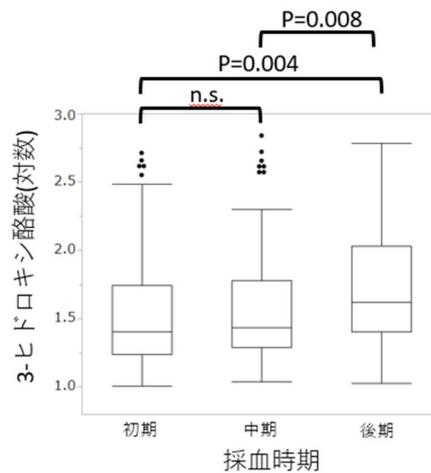


図 1: 妊娠中の血中ケトン体の変化

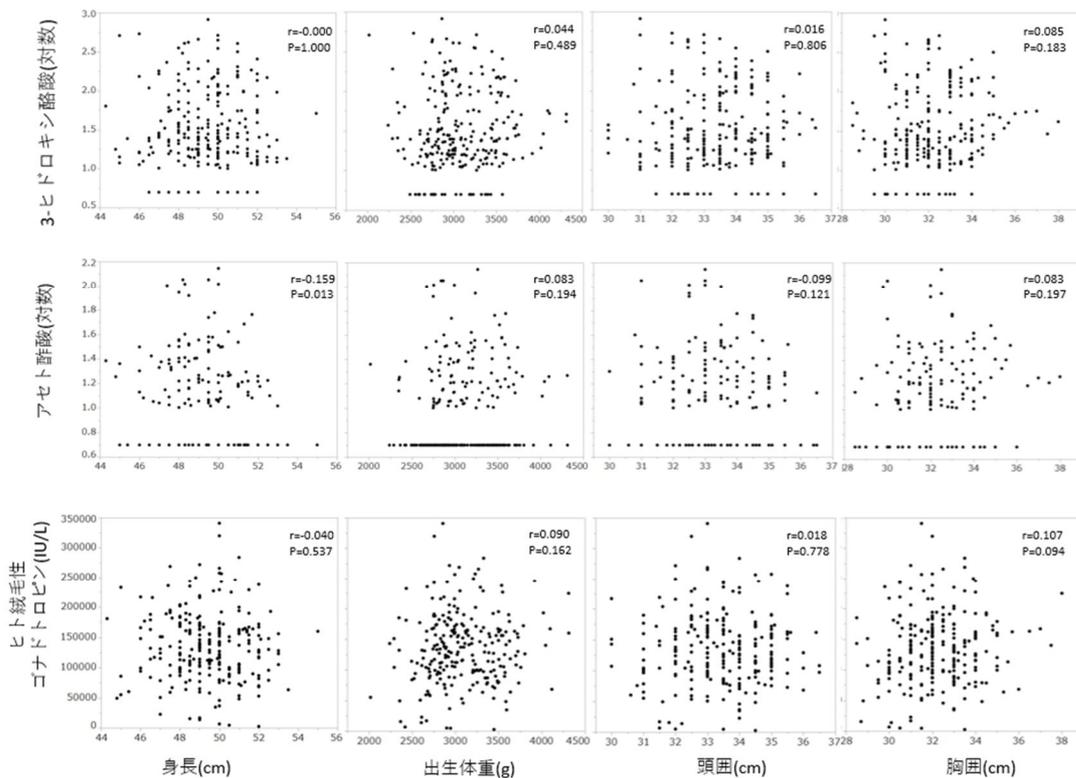


図 2: 妊娠初期の血中ケトン体濃度・ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度と新生児の体形との関係

トアシドーシスに類似した好ましくない状態であるが、妊娠中には何らかのメリットがあるために妊娠後期にかけて血中ケトン濃度が上昇するものと推察された。

次に“ つわり ”の症状が最も強い妊娠初期の血中ケトン体濃度と、新生児の体形との関係性について評価した(図2)。しかし、妊娠初期の血中ケトン体濃度と新生児の体形には何ら関係性を見出すことはできず、妊娠初期の“ つわり ”は新生児の成長に影響を及ぼすものではなかった。

そこで、“ つわり ”により体重減少した群(強いつわり症状を認めた群)と体重減少しなかった群(つわりの症状が軽度だった群)とを比較した(表2)。その結果、体重減少群の方が妊娠前のBMIが高値であった。許容される妊娠中の体重増加量は、妊娠前のBMIが高いほど少なくするべきと近年の研究で明らかとなっており[9]、妊娠初期の“ つわり ”の生物学的メリットは、体重を増やさない方が良い妊婦に妊娠初期の体重減少を誘導することが一つの役割である可能性が示された。しかしながら本研究では、ケトン体が胎児の神経系に及ぼす影響を評価することはできず、今後は児の神経学的発達にも着目した長期間の研究計画が必要であると考えられた。

表2. 妊娠初期の体重減少群と非減少群の特徴

	体重減少群 (88名)	非減少群 (157名)	p-value
身長, m	1.58 (0.05)	1.58 (0.06)	0.345
妊娠前体重, kg	54.8 (11.8)	52.2 (9.3)	0.058
妊娠前BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.0 (4.2)	20.9 (3.1)	0.025
妊娠中の最低体重, kg	53.0 (11.4)	52.2 (9.3)	0.537
体重減少量, kg	1.78 (2.0)	not available.	
妊娠中の体重増加量, %	9.8 (2.9)	12.1 (3.6)	<0.001
分娩時体重, kg	62.8 (11.1)	64.3 (9.8)	0.274
分娩時BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.2 (3.8)	25.8 (3.2)	0.193
分娩週数, week	39.2 (1.1)	39.0 (1.2)	0.362
新生児身長, cm	49.7 (1.6)	49.3 (1.9)	0.091
新生児体重, kg	3.08 (0.35)	3.08 (0.41)	0.981
新生児頭囲, cm	33.6 (1.3)	33.3 (1.3)	0.114
新生児胸囲, cm	32.3 (1.5)	32.2 (1.7)	0.397
<b>妊娠初期の血液データ</b>			
総ケトン体, μmol/L	46.0 (5-934)	34.0 (5-541)	<0.001
3-ヒドロキシ酪酸, μmol/L	33.0 (5-821)	23.4 (5-539)	<0.001
アセト酢酸, μmol/L	5.0 (5-140)	5 (5-113)	0.046
ヒト絨毛性ゴナドトロピン, IU/L	137,000 (4,640-341,000)	129,000 (2,620-284,000)	0.072

臨床情報 平均値 (標準偏差). 血液データ: 中央値 (最小値-最大値).

本研究結果の詳細は、下記の2報をご参照ください。

- Noshiro K, Umazume T, Hattori R, Kataoka S, Yamada T, Watari H. Changes in Serum Levels of Ketone Bodies and Human Chorionic Gonadotropin during Pregnancy in Relation to the Neonatal Body Shape: A Retrospective Analysis. *Nutrients* 2022, 14, 1971. Doi: 10.3390/nu14091971
- Noshiro K, Umazume T, Hattori R, Kataoka S, Yamada T, Watari H. Hemoglobin Concentration during Early Pregnancy as an Accurate Predictor of Anemia during Late Pregnancy. *Nutrients*. 2022 17;14:839. doi: 10.3390/nu14040839.

コホート研究- : 126名が研究に参加し、研究離脱した人や帝王切開となった人を除外した104名について解析した。

本研究は妊娠中の母体血中ケトン体が母体の神経保護に働きかけ、産後うつ病の発症を予防するという仮説の元、研究を進めた。しかしながら妊娠後期、産後早期、産後1か月の母体血中ケトン体濃度が高いほど産後うつ病の指標であるエジンバラ産後うつ病自己評価表

の点数が下がるという傾向は認めず、母体の血中ケトン体が産後うつ発症予防に役立っているという事実は認められなかった。

コホート研究 については、論文執筆中のため概要のみを提示したことご了承ください。

(参考文献)

1. Schwingshackl L, Hoffmann G. *Br J Nutr* 2013; 110: 969–970.
2. Newman, J. C. & Verdin, E. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25, 42–52.
3. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304, H1060–1076.
4. Lim S, et al. *PLoS One* 2011; 6: e24620.
5. Tieu K, et al. *J Clin Invest* 2003; 112, 892–901.
6. Zhang J, et al. *Biomaterials* 2014; 34, 7552–7562.
7. Yamanashi T, et al. *Sci Rep* 2017; 7: 7677.
8. Gavin NI, et al. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1071–1083.
9. Morisaki N, et al. *J Epidemiol* 2021. doi: 10.2188/jea.JE20210049.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Noshiro K, Umazume T, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Hemoglobin Concentration during Early Pregnancy as an Accurate Predictor of Anemia during Late Pregnancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 839
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14040839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Noshiro K, Umazume T, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Changes in Serum Levels of Ketone Bodies and Human Chorionic Gonadotropin during Pregnancy in Relation to the Neonatal Body Shape: A Retrospective Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1971
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14091971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 能代 究、馬詰 武 ら。
2. 発表標題 妊娠中のケトン体の増減と妊娠経過への影響に関する検討
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	能代 究  (Noshiro Kiwamu)		

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
---------	---------