

平成30年6月29日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08755

研究課題名(和文) 妊婦の尿中バイオマーカーと血圧値の変化及び子どもの食嗜好に関するコホート調査

研究課題名(英文) A cohort study of maternal urinary biomarkers during pregnancy in relation to changes in blood pressure and their children's food preference

研究代表者

池原 賢代 (Ikehara, Satoyo)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：70589465

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠初期の尿中Mg/Cre、UN/Creは、妊娠中及び産後1か月時の血圧値と負の関連、Ca/Creは産後1か月の血圧値と負の関連、Na/Kは妊娠中及び産後1か月の血圧値と正の関連を示した。妊娠中後期の尿中Mg/Creは、妊娠中及び産後1か月の血圧値と負の関連、Ca/Creは妊娠中期及び後期の収縮期血圧と正の関連、Na/Kは妊娠後期の収縮期血圧と正の関連、UN/Creは妊娠後期及び産後1か月時の血圧値と負の関連があった。児の4.5歳の食嗜好については、母親の妊娠初期のNa/Kは児の甘味嗜好と負の関連、妊娠中後期のNa/Creは児の塩分嗜好と正の関連を示した。

研究成果の概要(英文)：As for spot urine in the 1st trimester, Mg/Cre and UN/Cre were inversely associated with blood pressure (BP) levels during pregnancy and one month after childbirth, and Ca/Cre was inversely associated with BP levels one month after childbirth. Na/K was positively associated with BP levels during pregnancy and one month after childbirth. As for spot urine in the 2nd-to-3rd trimester, Mg/Cre was inversely associated with BP levels during pregnancy and one month after childbirth. Ca/Cre was positively associated with systolic BP (SBP) levels in the 2nd and 3rd trimesters. Na/K was positively associated with SBP levels in the 3rd trimester. UN/Cre was inversely associated with BP levels in the 3rd trimester and one month after childbirth. For taste preference in 4.5-year children, maternal Na/K in the 1st trimester was inversely associated with sweet food preference, while Na/Cre in the 2nd-to-3rd trimester was positively associated with salty food preference.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：妊婦 子ども 血圧 食嗜好 尿中バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

近年、妊娠高血圧症候群の既往がある女性では、既往のない女性に比べて、将来の高血圧や糖尿病、循環器疾患発症リスクが高いこと (Männistö T, et al. Circulation. 2013, Kurabayashi T, et al. Maturitas. 2013) や 20 年後の血圧値が高いことが示されており (Drost JT, et al. BJOG. 2013) 妊娠中の血圧のコントロールの重要性が出産後の女性の循環器疾患予防において認識されつつある。

我々はこれまでに一般住民 40~75 歳を対象として、スポット尿によるナトリウム (Na) と収縮期血圧との間に正の関連があることを報告した (梅澤、磯他、第 22 回日本疫学会総会、2012)。しかしながら、妊娠中の栄養摂取が血圧値に与える影響は明らかでない。また、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説に見られるように、生活習慣病は遺伝的な素因や成人期の生活習慣だけでなく、胎児期や乳幼児期の生育環境の影響を受けることが示唆されている。そのため、生まれた子どもの食嗜好の形成には妊娠中の母親の栄養状態が関与している可能性があるが、その点については明らかにされていない。

近年、食事中のマグネシウム (Mg) 摂取量が高血圧発症リスクと負の関連を示すことや 24 時間尿中 Mg 排泄量 (食事からの Mg 摂取を反映) が多いほど高血圧発症リスクが低いことが報告されている (Joosten MM, et al. Hypertension. 2013)。カルシウム (Ca) に関しては、食事からの Ca 摂取量は血圧値や高血圧リスクと負の関連がある一方で、尿中 Ca 排泄量は収縮期血圧と正の関連を示すことや高血圧患者で多いことが報告されている (Kesteloot H, et al. Am J Epidemiol. 2011)。しかしながら、妊婦における尿中 Mg や Ca の血圧値への影響については明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」の大阪ユニットセンター参加者である妊婦を対象として、妊娠初期及び中期のスポット尿を利用し、血圧関連の尿中バイオマーカーと妊娠初期、中期、後期、出産後 1 か月の血圧値及びその変化との関連を分析する。また、母親の妊娠初期・中期の尿中バイオマーカーと生まれた子どもの食嗜好との関連についても分析し、母体の栄養摂取が子どもの食習慣の形成に及ぼす影響を検討する。

3. 研究の方法

エコチル調査大阪ユニットセンター追加調査参加者について、妊娠初期または中後期の尿中 Mg 及び Ca を測定した。そのうち、単胎妊娠で血圧値及びクレアチニン (Cre) が得られた者について、尿中バイオマーカー

と妊娠初期、中期、後期、出産後 1 か月の血圧値及び分娩時のドクター調査票からの妊娠高血圧症候群 (PIH) との関連を分析した。

また、妊娠中の母親の血圧関連の尿中バイオマーカー [Na、カリウム (K)、尿素窒素 (UN)、Mg、Ca] と子どもの食嗜好との関連については、単胎妊娠で妊娠中の尿中バイオマーカーを得られた母親から生まれた子どもで、これまでに 4.5 歳時点の食嗜好の回答が得られた 2260 人を分析対象とした。子どもの食嗜好として「しょっぱい物・塩辛い物」、「脂っこい物」、「甘い物」について、「嫌い」、「あまり好きではない」、「ふつう」、「好き」、「大好き」の 5 択で母親から回答を得た。

4. 研究成果

(1) 妊娠初期の尿中バイオマーカーと血圧値及び PIH との関連

妊娠初期の Mg/Cre と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月時の血圧値及び PIH との関連との関連

妊娠初期の Mg/Cre は、妊娠前期、中期、後期、産後 1 か月時の SBP と負の関連があった。また、妊娠前期、中期、産後 1 か月時の DBP と負の関連を示した。さらに、PIH と負の関連があった。

表 1. 妊娠初期の Mg/Cre と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月時の SBP、DBP 及び PIH との関連 (年齢調整)

	妊娠初期の Mg/Cre				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
初期 (N)	1164	1183	1184	1202	
SBP (mmHg)	114.6	113.0*	113.0*	112.6*	<0.001
DBP (mmHg)	66.0	64.7*	65.0*	64.3*	<0.001
中期 (N)	1231	1235	1230	1238	
SBP (mmHg)	112.5	111.1*	110.8*	110.5*	<0.001
DBP (mmHg)	64.0	62.9*	62.6*	62.3*	<0.001
後期 (N)	1215	1221	1213	1219	
SBP (mmHg)	114.3	112.8*	112.8*	112.4*	<0.001
DBP (mmHg)	66.5	65.2	65.9	65.4	0.10
産後 1 か月 (N)	1202	1213	1205	1205	
SBP (mmHg)	117.2	115.3*	114.5*	113.9*	<0.001
DBP (mmHg)	70.1	68.6*	68.3*	67.7*	<0.001
PIH (%)	4.7	3.4	2.5*	2.5*	0.003

\*p<0.05

妊娠初期の Ca/Cre と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月の血圧値及び PIH との関連

妊娠初期の Ca/Cre は、産後 1 か月時の SBP 及び DBP と負の関連があった。

表 2. 妊娠初期の Ca/Cre と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月時の SBP、DBP 及び PIH との関連(年齢調整)

	妊娠初期の Ca/Cre				P for
	Q1	Q2	Q3	Q4	trend
初期(N)	1167	1193	1189	1184	
SBP(mmHg)	113.2	113.4	113.1	113.5	0.59
DBP(mmHg)	65.1	65.0	64.7	65.1	0.95
中期(N)	1225	1234	1236	1239	
SBP(mmHg)	111.0	111.2	111.2	111.5	0.23
DBP(mmHg)	63.0	63.0	62.9	62.9	0.74
後期(N)	1208	1216	1219	1225	
SBP(mmHg)	113.1	113.0	112.9	113.2	0.74
DBP(mmHg)	65.7	65.9	65.6	65.7	0.84
産後1か月(N)	1198	1216	1205	1206	
SBP(mmHg)	115.9	115.2	115.4	114.4*	0.005
DBP(mmHg)	69.3	68.5	68.7	68.2*	0.02
PIH(%)	3.7	4.4	1.9	3.2	0.16

\*p<0.05

妊娠初期の Na/K と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月の血圧値及び PIH との関連

妊娠初期の Na/K は、妊娠初期の SBP、妊娠中期、後期、産後 1 か月時の SBP 及び DBP と正の関連を示した。

表 3. 妊娠初期の Na/K と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月時の SBP、DBP 及び PIH との関連(年齢調整)

	妊娠初期の Na/K				P for
	Q1	Q2	Q3	Q4	trend
初期(N)	1240	1243	1245	1225	
SBP(mmHg)	112.2	113.5	113.0	114.3*	<0.001
DBP(mmHg)	64.7	65.1	64.8	65.3	0.17

中期(N)	1288	1290	1296	1294	
SBP(mmHg)	110.7	110.9	111.0	112.0*	0.002
DBP(mmHg)	62.4	63.1	62.7	63.5*	0.008
後期(N)	1276	1276	1279	1272	
SBP(mmHg)	112.2	113.0	113.2	113.9*	<0.001
DBP(mmHg)	65.0	65.8	65.9	66.3*	0.02
産後1か月(N)	1269	1262	1263	1265	
SBP(mmHg)	115.0	115.3	115.0	116.2*	0.01
DBP(mmHg)	68.4	68.8	68.3	69.5*	0.01
PIH(%)	3.7	3.6	2.6	3.3	0.46

\*p<0.05

妊娠初期 UN/Cre と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月の血圧値及び PIH との関連

妊娠初期の UN/Cre は、妊娠初期の DBP、妊娠中期、産後 1 か月時の SBP 及び DBP、妊娠後期の SBP と負の関連を示した。

表 4. 妊娠初期の UN/Cre と妊娠初期・中期・後期、産後 1 か月時の SBP、DBP 及び PIH との関連(年齢調整)

	妊娠初期の UN/Cre				P for
	Q1	Q2	Q3	Q4	trend
初期(N)	1225	1249	1238	1241	
SBP(mmHg)	113.4	113.5	113.0	113.0	0.36
DBP(mmHg)	65.4	65.4	64.9	64.3*	<0.001
中期(N)	1283	1291	1295	1299	
SBP(mmHg)	111.8	111.3	110.9	110.5*	0.002
DBP(mmHg)	63.4	63.3	62.6	62.4*	<0.001
後期(N)	1259	1278	1282	1284	
SBP(mmHg)	113.8	113.4	112.8	112.3*	<0.001
DBP(mmHg)	66.1	66.0	65.5	65.3	0.053
産後1か月(N)	1256	1262	1265	1276	
SBP(mmHg)	116.4	115.7	115.1*	114.4*	<0.001
DBP(mmHg)	69.3	69.0	68.6	68.1*	<0.001
PIH(%)	4.1	3.3	3.0	2.8	0.07

\*p<0.05

(2) 妊娠中後期の尿中バイオマーカーと血圧値及びPIHとの関連

妊娠中後期の Mg/Cre と妊娠中期・後期、産後1か月の血圧値及びPIHとの関連

妊娠中後期の Mg/Cre は、妊娠中期、後期、産後1か月時のSBP及びDBPと負の関連を示した。また、PIHと負の関連があった。

表5. 妊娠中後期のMg/Creと妊娠中期・後期、産後1か月時のSBP、DBP及びPIHとの関連(年齢調整)

	妊娠中後期の Mg/Cre				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
中期(N)	1371	1375	1370	1369	
SBP(mmHg)	111.8	111.3	111.2	110.0*	<0.001
DBP(mmHg)	63.9	63.2	62.8*	62.3*	<0.001
後期(N)	1368	1380	1373	1370	
SBP(mmHg)	113.4	113.1	113.5	112.2*	0.005
DBP(mmHg)	66.1	66.1	66.0	65.2	0.02
産後1か月(N)	1354	1360	1348	1354	
SBP(mmHg)	117.2	115.1*	115.4*	113.5*	<0.001
DBP(mmHg)	70.2	68.7*	68.4*	67.7*	<0.001
PIH(%)	4.8	2.7*	3.1	2.4*	0.003

\*p<0.05

妊娠中後期の Ca/Cre と妊娠中期・後期、産後1か月の血圧値及びPIHとの関連

妊娠中後期の Ca/Cre と妊娠中期及び後期のSBPとの間に正の関連があった。

表6. 妊娠中後期のCa/Creと妊娠中期・後期、産後1か月時のSBP、DBP及びPIHとの関連(年齢調整)

	妊娠中後期の Ca/Cre				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
中期(N)	1368	1372	1374	1371	
SBP(mmHg)	110.3	110.8	111.6*	111.7*	<0.001
DBP(mmHg)	62.7	63.1	63.0	63.3	0.11
後期(N)	1372	1373	1373	1373	
SBP(mmHg)	112.3	112.7	113.4	113.8*	0.001
DBP(mmHg)	65.7	65.6	66.0	66.1	0.21

産後1か月(N)	1348	1357	1359	1352	
SBP(mmHg)	115.6	115.4	115.1	115.2	0.32
DBP(mmHg)	68.7	69.1	68.6	68.5	0.23
PIH(%)	3.8	2.8	3.8	2.6	0.20

\*p<0.05

妊娠中後期の Na/K と妊娠中期・後期、産後1か月の血圧値及びPIHとの関連

妊娠中後期の Na/K は、妊娠後期のSBPと正の関連を示した。

表7. 妊娠中後期のNa/Kと妊娠中期・後期、産後1か月時のSBP、DBP及びPIHとの関連(年齢調整)

	妊娠中後期の Na/K				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
中期(N)	1420	1416	1416	1414	
SBP(mmHg)	110.5	111.5	110.9	111.3	0.17
DBP(mmHg)	63.0	63.3	62.7	63.1	0.85
後期(N)	1421	1418	1415	1418	
SBP(mmHg)	112.4	113.2	113.2	113.4	0.03
DBP(mmHg)	65.6	65.9	66.1	65.8	0.07
産後1か月(N)	1398	1398	1408	1391	
SBP(mmHg)	115.1	115.4	115.0	115.7	0.24
DBP(mmHg)	68.5	68.7	68.5	69.2	0.09
PIH(%)	4.0	2.9	3.5	2.8	0.17

妊娠中後期の UN/Cre と妊娠中期・後期、産後1か月の血圧値及びPIHとの関連

妊娠中後期の UN/Cre は、妊娠後期、産後1か月時のSBP及びDBPと負の関連を示した。またPIHと負の関連があった。

表8. 妊娠中後期のUN/Creと妊娠中期・後期、産後1か月時のSBP、DBP及びPIHとの関連(年齢調整)

	妊娠中後期の UN/Cre				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
中期(N)	1411	1413	1419	1422	
SBP(mmHg)	111.0	111.2	111.2	110.9	0.70
DBP(mmHg)	63.2	63.0	63.0	62.9	0.35

後期(N)	1416	1422	1414	1419	
SBP(mmHg)	1135	1132	1132	1124	0.01
DBP(mmHg)	66.5	65.9	65.7	65.3	0.01
産後1か月(N)	1389	1396	1397	1412	
SBP(mmHg)	116.0	115.6	115.4	114.2*	<0.001
DBP(mmHg)	69.2	69.2	68.5	68.0*	<0.001
PIH(%)	39	45	28	20	<0.001

\*p<0.05

### (3) 母親の妊娠時の尿中バイオマーカーと子どもの食嗜好との関連

#### 塩分嗜好

妊娠中後期の Na/Cre と生まれた子どもの塩分嗜好（しょっぱい物・塩辛い物が好き）との間に正の関連があった（表 9）。そのオッズ比は、妊娠中後期の Na/Cre が Q3 で 1.38（95%CI：1.1-1.8）、Q4 で 1.42（95%CI：1.1-1.9）と量反応関係を認めた。

その他の尿中バイオマーカーと塩分嗜好との関係は認められなかった。

表 9. 母親の妊娠中後期の Na/Cre と生まれた子どもが 4.5 歳の時の塩分嗜好との関連

	妊娠中後期の Na/Cre				Pfor trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	558	561	555	559	
Cases	121	129	153	158	
OR	1.0	1.08	1.38	1.42	0.005
95% CI	-	0.8-1.4	1.1-1.8	1.1-1.9	

#### 油脂嗜好

妊娠中の尿中バイオマーカーと生まれた子どもの油脂嗜好との間には、はっきりとした関連は認められなかった。

#### 甘味嗜好

妊娠初期の Na/K の Q4 で、Q1 に比べて、生まれた子どもの甘味嗜好（甘い物が好き）のオッズ比が低かった（OR=0.74, 95%CI:0.7-0.9）。妊娠初期の Na/K と甘味嗜好との間に負の関連が認められた（表 10）。

また、妊娠中後期の Na/Cre の Q2 及び Q4 は Q1 に比べて、子どもの甘味嗜好のオッズ比が低い傾向があった。そのオッズ比は、Q2 で 0.75（95%CI：0.6-1.0）、Q4 で 0.80（95%CI：0.6-1.0）であった（表 11）。UN/Cre は、Q1 に比べて Q4 でオッズ比が低い傾向を示した（OR=0.78, 95%CI：0.6-1.0）（表 12）。

その他の尿中バイオマーカーと甘味嗜好との間には関連は認められなかった。

表 10. 母親の妊娠初期の Na/K と生まれた子どもが 4.5 歳の時の甘味嗜好との関連

	妊娠初期の Na/K				Pfor trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	499	498	500	498	
Cases	371	361	354	339	
OR	1.0	0.91	0.84	0.74	0.02
95% CI	-	0.7-1.2	0.6-1.1	0.7-0.9	

表 11. 母親の妊娠中後期の Na/Cre と生まれた子どもが 4.5 歳の時の甘味嗜好との関連

	妊娠中後期の Na/Cre				Pfor trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	558	561	555	559	
Cases	413	382	409	389	
OR	1.0	0.75	0.98	0.80	0.33
95% CI	-	0.6-1.0	0.8-1.3	0.6-1.0	

表 12. 母親の妊娠初期の UN/Cre と生まれた子どもが 4.5 歳の時の甘味嗜好との関連

	妊娠初期の UN/Cre				Pfor trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	497	499	501	498	
Cases	367	359	357	342	
OR	1.0	0.91	0.88	0.78	0.07
95% CI	-	0.7-1.2	0.7-1.2	0.6-1.0	

### (4) まとめ及び考察

妊娠初期の尿中 Mg/Cre は、妊娠前期、中期、後期、産後 1 か月時の SBP と負の関連があった。また、妊娠前期、中期、産後 1 か月時の DBP と負の関連があった。

妊娠中後期の尿中 Mg/Cre は、妊娠中期、後期、産後 1 か月時の SBP 及び DBP と負の関連を示した。

また、妊娠初期及び妊娠中後期の尿中 Mg/Cre は PIH と負の関連があった。

妊娠初期の尿中 Ca/Cre は、産後 1 か月時の SBP 及び DBP と負の関連があった。一方、妊娠中後期の尿中 Ca/Cre は、妊娠中期及び後期の SBP と正の関連を示した。

尿中 Mg/Cre と血圧低下との関連については、Mg による血管収縮やインスリン抵抗性、血小板凝集の抑制等の影響が示唆された。

一方、尿中 Ca/Cre と血圧との関連については、INTERMAP 及び INTERSALT 研究などの先行研究の報告と同様の傾向であった。Ca 摂取量が不足すると、血中濃度の維持のために骨から血中へ Ca が溶け出し、尿中排泄量も増加する。妊娠中後期は胎児の Ca 需要が増えるため、尿中排泄量の増加が顕著になる。これらのメカニズムより Ca 摂取量不

足によって血圧上昇と関連した可能性が示唆された。

母親の妊娠中後期の尿中バイオマーカーと子ども食嗜好については、母親の妊娠中後期の尿中 Na/Cre が高いほど、子どもの塩分嗜好が強い傾向があった。甘味嗜好については、母親の妊娠初期の Na/K と負の関連があった。

これらの結果への考察としては、母親の塩分摂取状況や食品摂取が家庭の味付けや食品の選択を通して、子どもの食生活や食嗜好に影響を与えている可能性が示された。

しかしながら、4.5 歳の食生活調査については進行中であるため、今後のデータ収集を待つて解析する必要がある。

## 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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

エコチル調査大阪ユニットセンター

<https://www.ecochil-osaka.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

池原 賢代 (IKEHARA, Satoyo)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：70589465

### (2)研究分担者

磯 博康 (ISO, Hiroyasu)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50223053

### (3)連携研究者

梅澤 光政 (UMESAWA, Mitsumasa)

独協医科大学・大学院医学系研究科・

准教授

研究者番号：00567498

### (4)研究協力者

木村 尚史 (KIMURA, Takashi)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教

谷川 果菜美 (TANIGAWA, Kanami)

大阪大学・大学院医学系研究科・大学院生

青地 ゆり (AOCHI, Yuri)

大阪大学・大学院医学系研究科・大学院生

崔 美善 (CUI, Meishan)

大阪大学・大学院医学系研究科・大学院生