

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23137

研究課題名（和文）母体血中脂肪酸は子の血圧と関連するか：出生コホートによるDOHaD仮説の検証

研究課題名（英文）Association between maternal serum fatty acids levels during mid pregnancy and blood pressure of offsprings at 8 years of age

研究代表者

金子 佳世（KANEKO, Kayo）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・講師

研究者番号：30771547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、愛知県における出生コホート調査で、妊娠中期血清清保存および子どもの学童期（7-8歳時点）での対面調査へ参加協力を得られた母子を対象集団として、妊娠期の母体血中脂肪酸24分画構成比率・濃度を測定し、子どもの血圧との関連を検証した。男児においては、妊娠中期の母体血中飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸の高値群は、低値群と比較して、7-8歳時点の収縮期血圧が高い傾向を示すことが明らかとなった。また、これは、子どものBMIや食塩摂取量など既知のリスク因子から独立した関連であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧発症は、胎生期・乳幼児期環境の影響を受けると考えられている。欧米の先行研究では、母体血中n3系多価不飽和脂肪酸構成比率の低下が子どもの血圧上昇と関連することが報告されているが、わが国では全く検証されてこなかった。本研究により、男児では、妊娠中期の母体血中飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸の高値群は、低値群と比較して、7-8歳時点の収縮期血圧が高い傾向を示し、この関連は、子どものBMIや食塩摂取量など既知のリスク因子から独立した関連であることが示めされた。高血圧発症に関与する胎生期要因の一つとして、妊娠中の母体血中脂肪酸について検討を行ううえで、基盤となる情報が整理された。

研究成果の概要（英文）：This study examined the participants who provided maternal blood sample during pregnancy and offspring's blood pressure measurement at 7-8 years as the Adjunct Study of Japan Environment and Children's Study in Aichi. The present study indicated that higher maternal serum saturated fatty acid and monounsaturated fatty acid level were associated with a higher systolic blood pressure among male children at 7-8 years of age while no significant association was observed in female children. In addition, the association was independent from body mass index, sodium intake and other potential confounding factors.

研究分野：疫学

キーワード：出生コホート 血中脂肪酸 DOHaD 小児血圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の本態性高血圧(以下、高血圧)有病率は高く、その予防は重要な公衆衛生課題である。高血圧発症は、胎生期・乳幼児期環境の影響を受けると考えられている(DOHaD 説)。最近の欧米の疫学研究では、母体の血中 n3 系多価不飽和脂肪酸構成比率の低下が、子どもの血圧上昇と関連することが報告されているが、わが国では全く検証されていない。また、この関連において、小児期の食塩摂取量等、既知の高血圧リスク因子の影響を考慮した研究は少ない。妊娠期の母体血中脂肪酸は、胎生期の脳神経・血管系組織の発達において重要な役割を果たすため、子どもの血圧との関連を検証することで、高血圧予防に向けた新たな知見の創出に資すると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、愛知県における出生コホート調査(約 5200 組対象)で、妊娠中期血清保存および子どもの学童期(7-8 歳時点)での対面調査へ参加協力を得られた母子を対象集団として、妊娠期の母体血中脂肪酸 24 分画構成比率・濃度を測定し、子どもの血圧との関連を検証することを目的とした。また、その関連性は、子どもの肥満度(Body Mass Index : BMI)、推定食塩摂取量から独立しているか検討した。

3. 研究の方法

妊娠期母体血中脂肪酸 24 分画測定対象者

コホート対象者のうち、妊娠中に 2 回の採血協力を得られ、凍結保存に十分な血清を得られた 590 名を対象とした。そのうち、妊娠中期(14-27 週)の採血結果を得られた者は 486 名、妊娠後期(28 週以降)の採血の採血結果を得られた者は 475 名であった。妊娠中期と後期、両方の採血結果を得られた者は 268 名であった。

子どもの学童期(7-8 歳時点)対面調査対象者

2019 年~2022 年の間に、該当年度に小学 2 年生に在籍中であつた者全員に対し、対面調査への参加を呼びかけ、協力を得られた 2500 名を対象として、血圧測定、身長・体重計測、尿検査を実施した。

妊娠期 母体血中脂肪酸 24 分画測定

H.U. フロンティア株式会社(旧エスアールエル(SRL)社)へ測定を委託した。妊娠中に採取し-80 で凍結保存していた血清試料を用い、誘導体化試薬にてメチルエステル化し、ガスクロマトグラフ(島津製作所製 型式 GC-17A/GC-2010)にて測定した。

子どもの血圧

5 分程度の安静ののち、小児血圧測定に熟練した看護師あるいは医師が、座位にて右上腕で測定した。マンシェットは、対象者の上腕周囲計に合わせ適切なサイズを使用(主に 9-10 号を使用)し、ハンド型血圧計(ウエルチ・アレン デュラショック TM DS66)にて聴診法で 3 回測定し、収縮期・拡張期血圧の各平均値を算出した。

子どもの BMI

身長は立位にて Seca213I を、体重は、TANITA MC780A を用いて測定し、BMI(kg/m²)を算出した。

子どもの推定食塩摂取量

田中法(Tanaka et al. 2002)により、早朝尿の尿中ナトリウム(Na)・クレアチニン(Cre)濃度、年齢、性別、体重から以下の式を用いて推計した。

推定食塩摂取量 = ((Na 濃度測定値 × 24 時間 Cre 排泄量 / (Cre 濃度測定値 × 10))^{0.392}) × 21.98/17

24 時間 Cre 排泄量 = 体重 1kg あたり男 20mg/日、女 16mg/日として換算(群馬県立小児医療センター 田中ほか)

統計解析

はじめに、268 名を対象に、血中脂肪酸 24 分画の各成分の濃度・構成比率は、妊娠中期と後期で差があるか、対応のある t-検定を用いて検討した。

つぎに、母体特性 1) 出産時年齢(35 歳未満 / 35 歳以上)、2) 分娩回数(初産 / 経産)、3) 妊娠前の BMI(18.5 / 18.5-24.9 / 25.0, kg/m²)、妊娠中の喫煙(なし / あり)、妊娠中の飲酒(なし、以前に飲酒あり / あり)は、妊娠中期の血中脂肪酸 24 分画濃度へ影響を与えるか、一般線形モデルにより、探索的な検討をおこなった。

最後に、脂肪酸 24 分画と子どもの血圧等測定値等、解析に必要なデータがそろった 233 名を対象とし、血中脂肪酸成分を飽和脂肪酸(SFA)、一価不飽和脂肪酸(MUFA)、n3 系多価不飽和脂肪酸(n3-PUFA)、n6 系多価不飽和脂肪酸(n6-PUFA)に分類し、各濃度あるいは構成比率を中央値で 2 群に分け、2 群間における子どもの収縮期血圧値の平均の差について、子どもの推定食塩摂取量、BMI、月齢、を共変量に投入した一般線形モデルにより、男女別で検討した。(コロナ禍の影響により、当初予定していた解析対象数を大幅に下回った。)

4. 研究成果

妊娠中期と後期における母体血中脂肪酸 24 分画の各成分の濃度・構成比率の差
 ラウリン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸以外の各成分で、妊娠中期と比較して、妊娠後期の血中濃度が有意に高かった。一方、構成比率の比較では、妊娠中期と比較して、妊娠後期においては、SFA と MUFA が有意に高く、n3-PUFA と n6-PUFA が有意に低い結果であった(表 1)。これらの結果は、1990 年代オランダで行われた調査結果(Monique. et al, 1994)と一致していた。妊娠中の血中脂肪酸濃度や構成比率を扱う場合、採血時の妊娠週数の影響を考慮する必要性が確認された。

表 1. 妊娠中期・後期の主な母体血中脂肪酸構成比率平均値(標準偏差)の比較

	妊娠中期	妊娠後期	p 値
SFA	34.3 (2.0)	34.5 (2.0)	0.02
MUFA	24.4 (2.0)	25.8 (2.1)	<0.01
n3-PUFA	5.4 (1.3)	4.9 (1.2)	<0.01
n6-PUFA	35.8 (3.0)	34.6 (2.7)	<0.01

P 値：対応のある t-検定による

母体特性による妊娠中期の血中脂肪酸 24 分画濃度への影響

486 名の妊娠中期血清を用いて、母体特性による、血中脂肪酸 24 分画濃度を比較した。その結果、経産と比較して、初産では、リノレン酸濃度が有意に低く、妊娠中の喫煙なしと比べ、喫煙ありで、ドコサヘキサエン酸濃度が有意に低いことが分かった。妊娠中の母体血中脂質代謝は、環境化学物質の曝露の影響を受けることが報告されており、他の化学物質曝露による母体血中脂肪酸濃度・構成比率への影響について検討を行う必要性が認められた。

母体血中脂肪酸 24 分画構成比率・濃度と子どもの血圧との関連

脂肪酸 24 分画と子どもの血圧等測定値等、解析に必要なデータがそろった 233 名の参加者特性は、母親の出産時年齢 32.4 ± 4.9 歳、採血時の妊娠週数 22.7 ± 2.9 週であった。また、血圧測定時の子どもの月齢は 95.2 ± 3.5 か月であった。

男児では、母体血清 SFA 濃度低値群における収縮期血圧の平均値は 96.4 ± 8.9mmHg であったのに対し、高値群では 100.8 ± 10.9mmHg と有意に高かった。同様に男児では、母体血清 MUFA 濃度低値群における収縮期血圧の平均値 95.3 ± 8.9mmHg に対し、高値群では 102.0 ± 10.3mmHg と有意に高かった(表 2)。母体血清 n-3 系、n-6 系 PUFA レベルによる子どもの 8 歳時点の収縮期血圧平均値の差は男女ともみられなかった。また、母体血中のいずれの脂肪酸レベルによる、子どもの 8 歳時点における拡張期血圧平均値の有意な差はみられなかった。なお、脂肪酸構成比率(Wt%)の中央値で 2 群に分けて行った検討結果は濃度による分析結果とほぼ同様の傾向を示した。さらに、母親の採血時の妊娠週数、子どもの月齢、BMI、推定食塩摂取量を調整した一般線形モデルによる検討結果も、同様の傾向を示した。

結論として、男児においては、妊娠中期の母体血中 SFA、MUFA 高値群では、低値群と比較して、子どもの 7-8 歳時点での血圧が高い傾向を示すことが明らかとなった。また、これは、BMI や食塩摂取量など既知のリスク因子から独立した関連であることが示唆された。

表 2. 妊娠中期 (14-27w)脂肪酸濃度による子どもの 8 歳時点の収縮期血圧平均値の差

脂肪酸成分名	μg/mL	男児		p 値	女児	
		μg/mL	収縮期血圧 (mmHg)		収縮期血圧 (mmHg)	p 値
SFA	<1361.15		96.4 (8.9)	.02	96.46 (9.49)	.38
	≥1361.15		100.79 (10.90)		95.02 (8.77)	
MUFA	<961.8		95.31 (8.90)	<.01	96.81 (9.63)	.20
	≥961.8		102.01 (10.26)		94.69 (8.55)	
n3-PUFA	<212.25		98.18 (9.39)	.73	95.11 (9.36)	.44
	≥212.25		98.85 (10.78)		96.39 (8.87)	
n6-PUFA	<1404.45		97.23 (9.94)	.16	95.64 (9.56)	.93
	≥1404.45		100.00 (10.19)		95.80 (8.77)	

p 値：t-検定による ()内は、標準偏差

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 Kaneko K, Ito Y, Ebara T, Kato S, Matsuki T, Tamada H, Sato H, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M..., Kamijima M.	4. 巻 107
2. 論文標題 Association of Maternal Total Cholesterol With SGA or LGA Birth at Term: the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e118 ~ e129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgab618	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 Kaneko Kayo, Ito Yuki, Ebara Takeshi, Kato Sayaka, Matsuki Taro, Tamada Hazuki, Sato Hiroataka, Saitoh Shinji, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Yatsuya Hiroshi, Kamijima Michihiro, The Japan Environment Children's Study Group	4. 巻 13
2. 論文標題 High Maternal Total Cholesterol Is Associated With No-Catch-up Growth in Full-Term SGA Infants: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 3:939366
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2022.939366	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、榎原毅、加藤沙耶香、松木太郎、玉田葉月、佐藤博貴、齋藤伸治、杉浦真弓、上島通浩
2. 発表標題 妊娠中期総コレステロール値とSGA・LGAの関連～子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）～
3. 学会等名 第32回 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、玉田葉月、松木太郎、榎原毅、井上貴子、杉浦真弓、齋藤伸治、八谷寛、藤田直也、上島通浩
2. 発表標題 小学2年非肥満児における男女別の推定食塩摂取量、尿中Na/K比と収縮期血圧の関連
3. 学会等名 第67回東海公衆衛生学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、榎原毅、八谷寛、上島通浩
2. 発表標題 母体特性と妊娠中期血清n3系多価不飽和脂肪酸濃度の関連
3. 学会等名 第81回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、玉田葉月、松木太郎、大矢奈穂子、野正夏鈴、佐藤博貴、榎原毅、上島通浩
2. 発表標題 学童期健常児における推定塩分摂取量と収縮期・拡張期血圧の関連
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、玉田葉月、松木太郎、榎原毅、井上貴子、杉浦真弓、齋藤伸治、八谷寛、藤田直也、上島通浩
2. 発表標題 小学2年非肥満児における男女別の推定食塩摂取量、尿中Na/K比と収縮期血圧の関連
3. 学会等名 第67回東海公衆衛生学会
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
---------------------------	-----------------------	----

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