

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17290

研究課題名（和文）母体血中脂肪酸と子の動脈硬化指標の関連：出生コホートによるDOHaD仮説の検証

研究課題名（英文）Relationships between maternal serum fatty acids levels during mid pregnancy and cardio ankle vascular index in the 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） 3,500,000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、妊娠中期血清保存および子どもの7-8歳時点での医学的検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・濃度と、子どもの血管の固さ（CAVI: cardio ankle vascular index）との関連を検証した。本研究により、8歳時点の子ども152名（男児76名、女児76名）のCAVI平均値が示された。また、妊娠期母体血中脂肪酸24分画比率および濃度の高低による子どもの8歳時点のCAVI平均値の差はみられなかった（ $n=51$ ）。コロナ禍の影響で想定していたサンプル数を得られなかった点は、本研究の限界である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国の動脈硬化性疾患の有病率は高く、その予防は重要な公衆衛生課題である。母体血中脂肪酸は、胎児の心血管・神経系発達に不可欠であり、その過不足は出生以降の動脈硬化の進行に関与するといわれている。しかし、母体血中脂肪酸と児の動脈硬化の程度の関連を調べた先行研究は皆無である。本研究結果では、母体血中脂肪酸と8歳時点の子どものCAVI値の関連はみられなかったが、児の成長に伴い関連が認められるようになるか、今後の研究で検討するうえでの基礎情報が示された。また、今回示された8歳時点の子ども152名（男児76名、女児76名）のCAVI平均値は、日本人小児における参考情報となり得るかもしれない。

研究成果の概要（英文）：This study examined the relationships between maternal serum fatty acid levels during mid-pregnancy and offspring's cardio-ankle vascular index (CAVI) at 7-8 years as the Adjunct Study of Japan Environment and Children's Study in Aichi. We described the median and standard deviation of CAVI in Japanese children at 7-8 of age by different sex ($n=152$). The results had shown no significant relationship between maternal serum fatty acid levels during mid-pregnancy and offspring's CAVI at 7-8 years ($n=51$). Since no previous similar large-scale cohort study has investigated the relationships of maternal serum fatty acid levels with offspring's CAVI, the present findings must be carefully verified in further studies.

研究分野：疫学、母子保健

キーワード：出生コホート 血中脂肪酸 DOHaD CAVI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の動脈硬化性疾患の有病率は高く、その予防は重要な公衆衛生課題である。動脈硬化は、出生後から加齢に伴い無症候に進み、壮年期以降、高血圧や心血管障害等として表出する。先行研究では、母体の血中脂肪酸は、胎児の心血管・神経系発達に不可欠であり、その過不足は、エピゲノム変化や生後の生活習慣を介し、出生以降の動脈硬化の進行に関与することが示唆されている(DOHaD 仮説)。しかし、これまで、母体の血中脂肪酸のレベルと、子どもの動脈硬化の程度の関連は、全く検証されていない。本研究では、愛知県における出生コホート調査で、母子 272 組を対象集団とし子ども(7-8 歳児)の血管の固さ(CAVI: cardio ankle vascular index)を測定し、研究チームで保有している母体血中脂肪酸構成比率および濃度と子どもの CAVI の関連を検証することで、動脈硬化予防に向けた新たな知見の創出に資すると考えられた。なお、新型コロナウイルス感染症等の影響により、十分なサンプル数を確保できない場合は、代替アウトカムとして、子どもの Body Mass index (BMI) を用いることとした。

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で、母子 272 組を対象集団とし子ども(7-8 歳児)の血管の固さ(CAVI: cardio ankle vascular index)を測定し、研究チームで保有している母体血中脂肪酸構成比率および濃度と子どもの CAVI および代替指標として設定していた子どもの BMI の関連を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

妊娠期母体血中脂肪酸 24 分画

妊娠中期と後期、両方の採血検体を保管していた 268 名において、妊娠期母体血中脂肪酸 24 分画を測定した。測定は、H.U. フロンティア株式会社(旧エスアールエル(SRL)社)へ委託した。妊娠期に採取し-80 で凍結保存していた血清試料を、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 CAVI

エコチル調査愛知ユニットセンター2021年度医学的検査に参加した7-8歳児155名のうち、CAVI測定に同意が得られなかった2名、心疾患既往歴1名を除外した152名(男児76名、女児76名)を対象とした。血圧脈波検査装置(VaSera VS-3000E/TE)を用い、雑音のない空調調節した室内で、測定方法について訓練を受けた医療資格所持者が測定した。また、参加児には検査前に平易な言葉で説明(プレパレーション)のうえ、四肢の血管を圧迫しない服装で臥床させ、リラックスした状態であることを確認したうえで測定した。

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。

統計解析

妊娠期母体血中脂肪酸構成比率および濃度と子どもの CAVI 値がそろった 51 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 CAVI 値の平均の差について、t-検定により検討した。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ため、代替アウトカムとして設定していた子どもの BMI について、男女別に同様の検討を行った。

4. 研究成果

子どもの CAVI 値(男女別)分布

152 名の子どもの CAVI 値について、男女別に平均値と標準偏差を算出し、スロバキアで実施された先行研究(Jurko et al. Pediatric reference values for arterial stiffness parameters cardio-ankle vascular index and CAVI0, J Am Soc Hypertens. 2018.Nov;12(11):e35-e43. doi: 10.1016/j.jash.2018.10.003.2018)の結果と比較した(表 1)。その結果、子どもの CAVI 値は、男女別で差はなく、先行研究の結果と同等であった。

母体血中脂肪酸 24 分画構成比率・濃度と子どもの CAVI 値との関連

妊娠期母体血中脂肪酸 24 分画比率と濃度の測定値と子どもの CAVI 値がそろった 51 名を対象とし、検討したところ、母体血清 SFA、MUFA、n-3PUFA、n-6PUFA レベルによる子どもの 8 歳時点の

CAVI 平均値の差はみられなかった(表2)。また、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同様の傾向を示した。

母体血中脂肪酸 24 分画構成比率・濃度と子どもの BMI との関連

妊娠期母体血中脂肪酸 24 分画比率と濃度の測定値と子どもの CAVI 値がそろった 233 名(男児 108 名、女児 125 名)を対象とし、検討した。その結果、母体血清 SFA、MUFA、n-3PUFA、n-6PUFA レベルによる子どもの 8 歳時点の BMI 平均値の差はみられなかった(表3)。また、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同様の傾向を示した。

結論として、妊娠期母体血中脂肪酸 24 分画比率および濃度と子どもの 8 歳時点の CAVI 値、BMI との関連はみられなかった。今回、コロナ禍の影響により、想定していたサンプル数を得られず、十分な解析が出来なかった点は、本研究の限界である。今後、対象人数を増やし、同様の結果が得られるか、さらなる検証が求められる。

表1. 子どもの CAVI 値男女別 平均値(標準偏差)の比較

	本研究		先行研究 (Jurko et al.2018)	
	7-8 歳児		7-10 歳児	
	男児 (n=76)	女児 (n=76)	男児 (n=73)	女児 (n=72)
CAVI 平均値 ± 標準偏差	4.60 ± 0.55	4.56 ± 0.63	4.89 ± 0.62	4.92 ± 0.52

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 CAVI 平均値の差 (n=51)

脂肪酸成分名	μg/mL	CAVI 値	p 値
SFA	<1361.15 (n=31)	4.70 ± 0.50	0.07
	>=1361.15 (n=20)	4.66 ± 0.73	
MUFA	<961.8 (n=33)	4.68 ± 0.58	0.89
	>=961.8 (n=18)	4.69 ± 0.62	
n3-PUFA	<212.25 (n=27)	4.75 ± 0.47	0.11
	>=212.25 (n=24)	4.61 ± 0.70	
n6-PUFA	<1404.45 (n=29)	4.66 ± 0.56	0.67
	>=1404.45 (n=22)	4.71 ± 0.64	

p 値: t 検定

表3. 妊娠中期 (14-27w)脂肪酸濃度による子どもの 8 歳時点の BMI 平均値の差 (n=233)

脂肪酸成分名	μg/mL	BMI (Kg/m ²)			
		男児 (n=108)	p 値	女児 (n=125)	p 値
SFA	<1361.15	16.31 ± 2.35	0.57	15.73 ± 1.79	0.63
	>=1361.15	16.05 ± 2.51		15.57 ± 1.79	
MUFA	<961.8	16.14 ± 2.37	0.84	15.86 ± 1.91	0.19
	>=961.8	16.23 ± 2.50		15.44 ± 1.65	
n3-PUFA	<212.25	16.43 ± 2.47	0.30	15.53 ± 1.67	0.44
	>=212.25	15.95 ± 2.37		15.78 ± 1.97	
n6-PUFA	<1404.45	16.02 ± 2.14	0.47	15.86 ± 1.69	0.19
	>=1404.45	16.36 ± 2.71		15.45 ± 1.86	

p 値: t 検定

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, Yatsuya H, Kamijima M.	4. 巻 14;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 Front Endocrinol (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 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 -

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 -

〔学会発表〕 計9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、加藤沙耶香、八谷寛、上島通浩
2. 発表標題 妊娠中期母体血清脂肪酸レベルと児の8歳時点のBMI・血圧の関連
3. 学会等名 第82回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中根昇吾、伊藤由起、金子佳世、加藤沙耶香、湊京子、Romanas Chaleckis、榎原毅、上島通浩
2. 発表標題 エコチル調査参加成人女性における口腔衛生状態と心臓足首血管指数の関連
3. 学会等名 第96回日本産業衛生学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、八谷寛、上島通浩
2. 発表標題 妊娠中期母体血清脂肪酸レベルと児の8歳時点のBMI・血圧の関連
3. 学会等名 第82回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中根昇吾、伊藤由起、金子佳世、加藤沙耶香、湊京子、Romanas Chaleckis、榎原毅、上島通浩
2. 発表標題 エコチル調査参加成人女性における口腔衛生状態と心臓足首血管指数の関連
3. 学会等名 第96回日本産業衛生学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、中根昇吾、八谷寛、上島通浩
2. 発表標題 7 - 8歳児におけるCardio Ankle Vascular Index (CAVI) 測定値
3. 学会等名 第68回東海公衆衛生学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、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、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、八谷寛、上島通浩
2. 発表標題 正期産SGA児における妊娠中期総コレステロール高値と非キャッチアップとの関連
3. 学会等名 第33回 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子佳世、伊藤由起、加藤沙耶香、中根昇吾、榎原毅、八谷寛、上島通浩
2. 発表標題 7 - 8歳児におけるCardio Ankle Vascular Index (CAVI) 測定値
3. 学会等名 第68回東海公衆衛生学会学術大会
4. 発表年 2022年

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