

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590791

研究課題名(和文) 小児生活習慣病予防に資する尿中バイオマーカーの疫学的検討

研究課題名(英文) Epidemiological study of urine biomarkers that contribute to the prevention of chronic disease in childhood

研究代表者

清水 悠路 (SHIMIZU, Yuji)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・特任研究員

研究者番号：40569068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：エコチル調査大阪UCの妊婦5990人を対象に、血圧関連の尿中バイオマーカーとしてNa、K、尿素窒素(UN)、糖尿病の尿中バイオマーカーとしてC-ペプチド(CPR)を測定し、それらと妊娠中の高血圧、糖尿病との関連を検討した。妊娠初期のNa/Kは妊娠初期、中期、後期の収縮期血圧値及び高血圧、妊娠中期、後期の拡張期血圧値と正の関連があった。一方、妊娠初期のUN/Crは妊娠初期、中期、後期の拡張期血圧値及び中期、後期の収縮期血圧値、高血圧と負の関連があった。妊娠中後期のUN/Crは妊娠後期の高血圧と負の関連があった。妊娠初期のCPR/Crと糖尿病との関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：We examined the association of urine biomarkers with hypertension (HT) and diabetes (DM) among 5990 pregnant women who participated in the Osaka Regional Center, the Japan Environment and Children's Study. We measured sodium (Na), potassium (K), urea nitrogen (UN) as biomarkers related to hypertension and C-peptide (CPR) as a biomarker related to diabetes. Na/K at the first trimester was associated with increased systolic blood pressure (SBP) and HT at the first, second and third trimesters and increased diastolic blood pressure (DBP) at the second and third trimesters, while UN/Cr at the first trimester was associated with decreased DBP at the first, second and third trimesters and decreased SBP and HT at the second and third trimesters. UN/Cr at the second/third trimester was associated with increased HT at the third trimester. CPR/Cr at the first trimester was not associated with HbA1c and DM at the first trimester.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：尿中バイオマーカー 血圧 糖尿病 妊婦 エコチル調査 環境因子 小児生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

日本人の動脈硬化性疾患の最大の原因は高血圧である。その背景として、国際的にみて日本人のナトリウム摂取量が多いこと(カリウム摂取に比べて多いこと)、蛋白質の摂取が少ないことが挙げられており、日本人の食生活の特徴とされる。また、母親の食生活が子どもに強く影響することも指摘されており、小児期からのこれらの食習慣の改善が、将来の小児生活習慣病(血圧高値、肥満、血糖高値等)さらには成人後の生活習慣病の予防に寄与するものと推察される(Oliveria SA, et al. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:593-598)。さらに、最近では、日本人の小児や成人の肥満度の上昇により、糖尿病の発症リスクの増加が懸念され、小児期からの対策の重要性が指摘されている。糖尿病発症のメカニズムとして、中年期のインスリン抵抗性の増大の関与が大きいが、小児期並びに高齢者においては、インスリン分泌量の低下が大きな原因である。申請者らは、これまでに中年期男性においてスポット尿中の尿素窒素濃度(蛋白質摂取の指標)が収縮期血圧値と負の関連を示すこと(Umesawa M, et al. *Am J Hypertens*. 2010;23:852-8)、中年期から高齢期の男女で、食物頻度調査法により算出されたナトリウム、カリウムの摂取量と循環器疾患死亡リスクと関連することを報告している(Umesawa M, et al. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:195-202)。しかしながら、母親と小児の上記の尿中バイオマーカーが成人並びに若年成人女性や小児の生活習慣病の発症と関連するかは、国内外を問わずエビデンスはほとんど得られていない。

2. 研究の目的

本研究は環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」大阪ユニットセンター参加者(母子)において、尿検体中に含まれるバイオマーカーの母子間の相関を分析するとともに、母親の生活習慣病(高血圧、糖尿病)の有病との関連並びにその後の小児生活習慣病発症との関連を分析することを目的としている。

本研究期間においては、妊婦の尿中バイオマーカーと妊娠中の血圧値(高血圧)及びHbA1c(糖尿病)との関連について検討した。

3. 研究の方法

エコチル調査大阪ユニットセンター(代表:磯博康)の参加者を対象として本研究への参加同意を得た。大阪ユニットセンターは、泉州地域(岸和田市、貝塚市、熊取町、泉佐野市、田尻町、泉南市、阪南市、岬町)を調査対象地域とし、泉州地域の出産数の約8割をカバーする主要な産婦人科13協力医療機関において、受診した妊婦とその子どもの登録を行った。大阪ユニットセンター参加者のうち、5990人から本研究への同意を得た。

採尿は、全体調査の採尿の時期(妊娠初期、

中後期の2回)に行い、エコチル調査専用の採尿容器に約50mlを目安として尿を採取し、エコチル調査の必須項目を測定後、余った尿で本調査の尿中バイオマーカーの測定を行った。測定項目は、血圧関連の栄養素のバイオマーカーとしてナトリウム(Na)、カリウム(K)、尿素窒素(UN)と、糖尿病関連でインスリン分泌を反映するバイオマーカーとしてC-ペプチド(CPR)である。

現在、エコチル調査の全国データは未固定であるため、本研究では暫定データを使用して解析を進めた。

妊娠中の血圧値は、妊婦健診転記票の初期、中期、後期を使用し、服薬については主にリサーチコーディネーターが妊婦に対して行った薬剤インタビューの情報を使用した。高血圧(HT)の定義は、収縮期血圧(SBP)140mmHgまたは拡張期血圧(DBP)90mmHgまたは降圧剤服用有りとした。HbA1cについては、エコチル調査の妊娠初期の血液検査の結果を使用し、HbA1c 6.5%またはインスリンまたは血糖降下薬服用ありを糖尿病(DM)とした。尿中クレアチニン(Cr)は、エコチル調査の妊娠初期、中後期の尿検査で得られた測定値を用いた。

4. 研究成果

測定した妊娠初期の尿中バイオマーカー濃度の平均値は、Na=151.4±66.2mEq/l、K=42.0±22.8mEq/l、UN=612.1±280.9mg/dl、CPR=112.2±113.0ng/ml、Na/K=4.3±2.4(N=5300)、UN/Cr=6.5±2.2、CPR/Cr=1.1±0.9(N=5007)であった。妊娠中後期については、それぞれ137.1±66.2mEq/l、38.2±22.2mEq/l、514.9±266.5mg/dl、116.3±127.8ng/ml、4.2±2.2(N=5785)、6.5±2.1、1.4±1.2(N=5513)であった。

また、妊娠初期のSBP、DBPの平均値及びHTの割合は、112.7±11.8mmHg(N=4726)、64.7±9.2mmHg(N=4724)、1.7%(N=4726)であった。妊娠中期はそれぞれ、110.9±11.4mmHg(N=5058)、62.8±8.7mmHg(N=5054)、1.0%(N=5053)、妊娠後期は113.1±11.5mmHg(N=5020)、65.6±9.1mmHg(N=5019)、1.9%(N=5018)であった。

(1) 妊娠初期のNa/K区分と妊娠初期・中期・後期の血圧値・高血圧との関連

妊娠初期のNa/K(四分位)の最高群では最低群に比べて、妊娠前期、中期、後期のSBPが高く、Na/KとSBPとの間に正の関連が認められた。

また、妊娠初期のNa/Kの最高群では最低群に比べて、妊娠中期、後期のDBPが高く、Na/KとDBPとの間に正の関連が認められた。

さらに、妊娠初期のNa/Kの最高群は最低群よりも妊娠初期、中期のHT割合が高く、

Na/K と HT 割合との間に正の関連がみられた。

表1. 妊娠初期のNa/Kと妊娠初期・中期・後期のSBP、DBP、HT割合との関連(年齢調整)

	妊娠初期の Na/K				Pfortrend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
初期(N)	1076	1068	1101	1103	
SBP(mmHg)	111.7	113.2*	112.6	114.1*	<0.001
DBP(mmHg)	64.8	64.9	64.5	65.2	0.15
HT(%)	1.1	1.8	1.6	2.4*	0.03
中期(N)	1123	1111	1152	1166	
SBP(mmHg)	110.5	110.7	110.9	111.8*	0.007
DBP(mmHg)	62.2	62.8	62.6	63.3*	0.006
HT(%)	0.8	0.4	1.0	1.9*	0.004
後期(N)	1114	1102	1139	1148	
SBP(mmHg)	112.2	113.1	113.2	113.8*	0.001
DBP(mmHg)	64.8	65.7*	65.3	66.1*	0.006
HT(%)	1.1	1.9	1.3	2.6	0.02

†p<0.1, *p<0.05

(2) 妊娠初期の UN/Cr 区分と妊娠初期・中期・後期の血圧値・高血圧との関連

妊娠初期の UN/Cr(四分位)の最高群では最低群に比べて、妊娠初期、中期、後期の DBP が低く、妊娠初期の UN/Cr と負の関連が認められた。

また、妊娠初期の UN/Cr の最高群では最低群に比べて、妊娠中期、後期の SBP が低く、妊娠初期の UN/Cr と負の関連が認められた。

さらに、妊娠初期の UN/Cr の最高群は最低群に比べて、妊娠中期の HT 割合が低かった。妊娠初期の UN/Cr は妊娠中期、後期の HT 割合と負の関連を示した。

表2. 妊娠初期 UN/Cr と妊娠初期・中期・後期のSBP、DBP、HT割合との関連(年齢調整)

	妊娠初期の UN/Cr				Pfortrend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
初期(N)	1030	1047	1004	1004	
SBP(mmHg)	112.9	113.3	112.7	112.6	0.35
DBP(mmHg)	65.1	65.2	64.6	63.8*	<0.001
HT(%)	1.8	2.4	1.5	1.4	0.24

中期(N)	1082	1087	1057	1056	
SBP(mmHg)	111.7	111.3	110.6	110.4*	0.004
DBP(mmHg)	63.2	63.0	62.4†	62.1*	0.002
HT(%)	1.6	1.0	0.8	0.4*	0.005
後期(N)	1063	1081	1047	1046	
SBP(mmHg)	113.9	113.5	112.7*	112.3*	<0.001
DBP(mmHg)	66.0	66.0	65.3	64.5*	<0.001
HT(%)	2.2	2.0	1.8	1.0	0.04

*p<0.05

(3) 妊娠中後期の Na/K 区分と妊娠中期・後期の血圧値・高血圧との関連

妊娠中後期の Na/K(四分位)と妊娠中期、後期の SBP、DBP、HT 割合に関連はみられなかった。

表3. 妊娠中後期 Na/K と妊娠中期・後期のSBP、DBP、HT割合との関連(年齢調整)

	妊娠中後期の Na/K				Pfortrend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
中期(N)	1237	1254	1264	1239	
SBP(mmHg)	110.4	111.4	110.8	111.0	0.33
DBP(mmHg)	62.8	63.2	62.5	62.6	0.33
HT(%)	1.3	1.1	1.0	0.6	0.08
後期	1234	1253	1265	1243	
SBP(mmHg)	112.5	113.2	113.3	113.2	0.11
DBP(mmHg)	65.5	65.8	65.6	65.5	0.76
HT(%)	2.5	1.7	1.5	1.6	0.09

(4) 妊娠中後期の UN/Cr 区分と妊娠中期・後期の血圧値・高血圧との関連

妊娠中後期の UN/Cr と妊娠中期の SBP、DBP、HT 割合の間には関連はみられなかった。

妊娠中後期の UN/Cr の最高群では、最低群に比べて、妊娠後期の SBP 及び DBP が低かった。また、妊娠中後期の UN/Cr と妊娠後期の HT 割合との間に負の関連が認められた。

表4. 妊娠中後期UN/Crと妊娠中期・後期のSBP、DBP、HT割合との関連(年齢調整)

	妊娠中後期の UN/Cr				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
中期(N)	1218	1189	1170	1176	
SBP(mmHg)	110.8	110.9	110.9	110.7	0.86
DBP(mmHg)	63.1	62.5	62.7	62.6	0.21
HT(%)	1.1	0.9	0.6	1.3	0.79
後期(N)	1220	1194	1164	1175	
SBP(mmHg)	113.6	113.0	113.0	112.6 [†]	0.17
DBP(mmHg)	66.1	65.4	65.4	65.1*	0.21
HT(%)	2.6	2.0	1.5	1.1	0.02

[†]p<0.1, *p<0.05

(5) 妊娠初期の CPR/Cr と HbA1c 値、糖尿病との関連

妊娠初期の CPR/Cr と妊娠初期の HbA1c 値、DM との間には関連は認められなかった。

表5. 妊娠初期の CPR/Cr と HbA1c 値、DM との関連(年齢調整)

	妊娠初期の CPR/Cr				P for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
初期(N)	1218	1226	1229	1216	
HbA1c(%)	5.03	5.04	5.04	5.04	0.91
DM(%)	0.6	0.5	0.4	0.4	0.45

妊娠初期の尿中 Na/K は妊娠初期、中期、後期の SBP 及び HT 割合、妊娠中期、後期の DBP と正の関連が認められた。一方、妊娠初期の尿中 UN/Cr は妊娠初期、中期、後期の DBP 及び妊娠中期、後期の SBP 及び HT 割合と負の関連が認められた。

妊娠中後期の尿中 Na/K は、妊娠中期、後期の血圧値や HT 割合との関連はなかった。尿中 UN/Cr については、妊娠中期の血圧値や HT 割合とは関連はなかったが、妊娠後期では尿中 UN/Cr の最高群で SBP 及び DBP が低かった。

尿中 Na/K と血圧上昇との関連については、Na 貯留による循環血液量の増加の影響が示唆された。また、尿中 UN/Cr と血圧低下との関連については、血管内皮機能の亢進に伴う血管拡張による影響と考えられた。

全体として、妊娠中期の Na、K、UN の平均値が低下した。この結果は、妊娠に伴う循

環血液量の増加によるものと考えられた。また、妊娠中期には SBP、DBP の平均値の低下がみられた。これは妊娠中の女性ホルモンの増加による血管拡張作用によるものと考えられる。

妊娠初期の CPR/Cr と HbA1c 値や糖尿病との間には関連は認められなかった。

今後は、エコチル調査の全体調査のスケジュールと合わせて子どもの採尿を実施し、母子間の尿中バイオマーカーの相関分析や小児生活習慣病との関連について検討を進める。

5. 主な発表論文等

〔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
<http://www.ecochil-osaka.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水悠路 (SHIMIZU, Yuji)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員
 研究者番号：40569068

(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)研究協力者

池原賢代 (IKEHARA, Satoyo)

木村尚史 (KIMURA, Takashi)