

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：22501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593382

研究課題名(和文)胎児の健全な成長発達に向けた妊婦の日常生活行動の検討 - 酸化ストレスを指標にして -

研究課題名(英文)The study of pregnant women's daily life behavior for health growth and development of human fetus: Focus on oxidative stress during gestational periods

研究代表者

川城 由紀子(Kawashiro, Yukiko)

千葉県立保健医療大学・健康科学部・准教授

研究者番号：20337108

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)：妊婦を対象にした横断的・縦断的調査により、酸化ストレス状態とその関連要因について検討した。

本解析から、1)妊娠期の母体は強度の酸化ストレス状態にあり、2)妊娠週数が進むと酸化ストレスの指標である血清中d-ROMs値が増加し、抗酸化力の指標であるBAP値が減少することが示された。また、3)酸化ストレスは非妊時BMIや妊娠中の血圧上昇、不安尺度の得点と関連する傾向が示された。これらのことから、酸化ストレスによる母児の健康リスク軽減のため、妊娠前から妊娠中を通しての栄養指導や妊娠中の合併症予防のための指導、また妊娠期を通じての精神的支援の必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The oxidative stress levels of pregnant women were measured by cross-sectional and longitudinal study.

These studies demonstrated that 1) pregnant women had high level of oxidative stress and 2) that index of oxidative stress increases meanwhile, that of antioxidant power decreased throughout gestational period. The pro-oxidant antioxidant balance is maximally disturbed at the end of gestation. Moreover, 3) oxidative stress correlated to non-pregnant body mass index, hypertension, and anxiety level. Such results suggest the necessity of nutritional education, the prevention of pregnancy complication, and mental support for reduction of health risk for pregnant women and fetus.

研究分野：母性看護学

キーワード：酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

近年、妊娠中の母体のストレスと出生後に児が発症する疾患との関連が報告されている (Beydoun and Saftlas, 2008)。妊娠期の母体へのストレスは子宮内環境を通して胎児に影響を及ぼすことから、ストレスコントロールは母体の健康のためばかりではなく、胎児の健全な成長発達につながると考えられる。つまり子宮内環境は胎児の一生を左右する要因である。

酸化ストレスとは生体内の酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ、酸化反応が優位になっている状態のことを言う。酸化ストレスは細胞の DNA や細胞膜上のリン酸脂質、蛋白、糖質などを傷害し、生活習慣病の発症に関与していることが知られている。また、酸化ストレスは食事、喫煙、アルコール、精神的ストレスなどの日常生活による要因によって引き起こされる (Moller et al., 1996)。一方でビタミン C やビタミン E、脂肪酸 n-3 や n-6 には抗酸化作用があることがわかっている。妊娠それ自体により酸化ストレスは生じるものであるが、このようなストレスは母児の健康リスクになりうる。例えば酸化ストレス発生の要因となる喫煙やアルコール摂取が胎児に悪影響を及ぼすことは、すでに多くの研究により明らかである。さらに、酸化ストレスは母体の妊娠高血圧症候群や妊娠性糖尿病、そして子宮内胎児発育不全 (IUGR) の発症や胎児プログラミングに関連があることも報告されている (Takagi et al., 2004; Myatt, 2006)。

酸化ストレス状態を正しく評価するためには、生体内の酸化ストレス度とそれに対する生体の持つ抗酸化力のバランスを考えることが必要である (高野他, 2009) が、酸化ストレス度と抗酸化力という双方向から評価した報告はない。最近では FRAS4 (ウイスマー社) を用いることで、酸化ストレス度と抗酸化力の指標である血清中の

diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) と Biological Antioxidant Potential (BAP) の値を測定することによって、簡便な操作で臨床の場において即座に酸化ストレス状態を把握できるようになった。一方で妊娠期の酸化ストレス状態については未だ不明な点が多い。例えば妊娠中の精神的ストレスと酸化ストレス状態との関係や、妊娠中の抗酸化物摂取と酸化ストレス状態の関係についてはこれまでにほとんど報告されていない。酸化ストレスマーカーの中で、特に尿中 8 ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) は酸化ストレスの指標としてその有用性が報告されている (Kim et al., 2005) が、測定方法が複雑で測定誤差が生じやすいため、8-OHdG 値を即座に活用することは不可能である。妊婦の酸化ストレス状態について、児玉ら (2008) が妊娠 8 カ月時の d-ROMs 値のみを報告しているが、BAP とのバランスについて詳細に評価した報告はない。

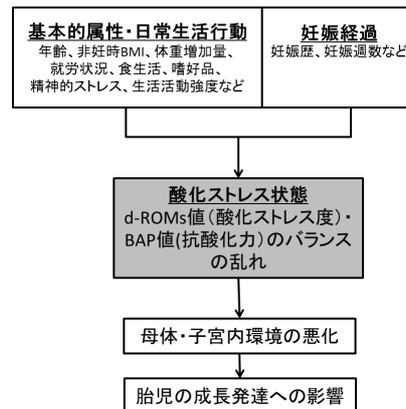


図1 本研究の概念図

本研究において「酸化ストレス状態」とは、d-ROMs 値と BAP 値のバランスのことを示す (高野他, 2009)。

## 2. 研究の目的

横断的・縦断的調査により、妊娠中の酸化ストレス状態の変化を明らかに、日常生活行動、特に食生活と精神的ストレスに焦点を当てそれらの関連性を検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 妊娠による酸化ストレス状態の評価

対象者：

a. 妊婦群 - 妊婦健康診査で採血を受ける初産婦（妊娠経過が異常な経過ではない者とし、多胎妊娠、治療を必要とする慢性疾患、精神疾患を持つ者や外国人は除外した）で、同意が得られた者。

b. 非妊婦群 - 妊娠していない女性で妊婦群と同程度の年齢で、同意の得られた者（治療を必要とする疾患を有する者は除外した）。

調査内容：

a. 基本属性の調査：質問紙と診療録から、年齢、身長、体重、職業の有無、喫煙歴、妊娠歴、妊娠経過のデータを得た。

b. 酸化ストレス状態の測定：妊娠各期の定期採血と同時に末梢血の採取を行った。その後、血清中の d-ROMs 値と BAP 値について、フリーラジカル解析装置 FREE carpe diem（ウイスマー社）を用いて測定した。

調査期間：平成 24 年 11 月～平成 26 年 7 月

#### (2) 妊婦の酸化ストレス状態への影響要因の分析

対象者：妊娠初期の採血時に縦断的調査の依頼を行い、同意が得られた者とした。調査は、1 回目妊娠 7～13 週頃、2 回目妊娠 14～27 週頃、3 回目妊娠 28～34 週頃、4 回目妊娠 35 週以降に行った。

調査内容：

a. 酸化ストレス状態の測定と基本属性の調査：前述と同様の方法で行った。

b. 食事調査：佐々木式食習慣アセスメントを用いて、抗酸化物等の摂取量を算出した。

c. 精神状態の調査：ストレス対処能力の測定には日本語版 Sense of coherence (SOC) 13 項目（短縮版）3 下位尺度 5 件法（戸ヶ里：2005）、不安の測定には日本語版 状態・特性不安尺度 (STAI) (中里他：1982) を用い

た。

調査期間：平成 24 年 11 月～平成 26 年 11 月

倫理的配慮：対象候補者に口頭と書面で個別に研究協力の依頼を行った。書面に署名にて同意が得られた方を対象に調査を行った。本研究は、千葉県立保健医療大学研究等倫理審査委員会の承認を受けて行った (No.2012-025)。

### 4. 研究成果

#### (1) 妊娠による酸化ストレス状態の評価（横断的調査）

研究協力が得られた者のうち、初産婦（妊娠初期と末期）と非妊婦について分析した。

##### 基本属性の比較

妊娠初期群 26 名、妊娠末期群 23 名、非妊婦群 24 名で、年齢や非妊時 BMI に有意差は見られなかった。

##### 酸化ストレス状態の比較

非妊婦群・妊娠初期群・妊娠末期群の d-ROMs 値の平均値は、それぞれ  $353.4 \pm 74.1$ 、 $445.6 \pm 86.1$ 、 $593.3 \pm 116.8$  U.CARR であり、妊娠週数が進むにつれて酸化ストレス度は高くなることが示された。一方 BAP 値の平均値は、それぞれ  $2399.4 \pm 155.5$ 、 $2215.7 \pm 145.4$ 、 $1781.0 \pm 171.3$   $\mu\text{mol/L}$  であり、妊娠週数が進むにつれ抗酸化力は低下した。これからのことから、妊婦は強度の酸化ストレスを受けている状況が明らかになった。

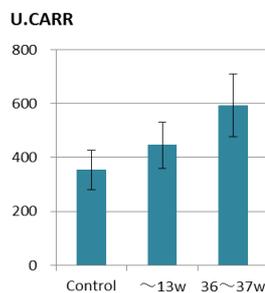


図2 d-ROMs値の推移

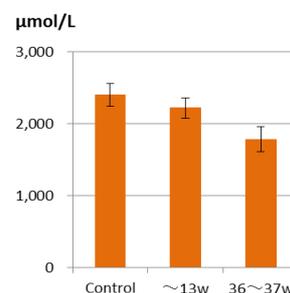


図3 BAP値の推移

(2) 妊婦の酸化ストレス状態への影響要因の分析(縦断的調査)

#### 対象者の概要

縦断的調査に同意が得られ調査が開始できた者は45名(95.7%、妊娠8-14週、初産婦20名・経産婦25名)であった(1回目調査)2回目調査41名(91.1%、妊娠20-26週)、3回目調査41名(91.1%、妊娠29-32週)、4回目調査32名(71.1%、妊娠34-37週)であった。対象者の年齢は $31.6 \pm 4.5$ 歳(21-40歳)であった。

#### 酸化ストレス状態の比較

それぞれのd-ROMs値とBAP値の平均値は、1回目調査485.9 U.CARR、2224.7  $\mu\text{mol/L}$ 、2回目調査606.1 U.CARR、1858.8  $\mu\text{mol/L}$ 、3回目調査649.5 U.CARR、1732.7  $\mu\text{mol/L}$ 、4回目658.1 U.CARR、1725.1  $\mu\text{mol/L}$ であり、本研究の横断的調査と同様の結果が得られ、分娩が近づく頃に最も酸化ストレス状態のバランスが崩れることが示された。

#### 影響要因の検証

4回それぞれの調査において、2変量の相関を分析した。d-ROMs値については、1回目調査で、妊娠回数、非妊時BMI、妊娠週数、最低血圧、3回目調査で、非妊時BMI、STAI(Y1:状態不安)4回目調査ではSTAI(Y1)で有意な正の相関がみられた。BAP値について、3回目調査でSTAI(Y1)4回目調査で最高血圧、最低血圧との間で有意な負の相関がみられた。食事摂取量と総SOC得点に関しては一定の結果は得られなかった。

以上の結果から、酸化ストレスによる母児の健康リスク軽減のため、妊娠前からの栄養指導や妊娠中の合併症予防のための指導、また妊娠期を通しての精神的支援の必要性が示唆された。

#### 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)

[学会発表](計1件)

Yukiko Kawashiro, Kuniko Ishii, Yasue Hosoyamada, Hidenobu Miyaso, Yoshiharu Matsuno, Kiyoshi Kubonoya, Chisato Mori, Masamichi Hanazato. Changes in diacron-reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential in maternal serum during pregnancy. Experimental Biology 2014. Experimental Biology 2014 (San Diego, California, USA. April 26-30, 2014.)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

川城 由紀子(KAWASHIRO, Yukiko)  
千葉県立保健医療大学・健康科学部看護学  
科・准教授  
研究者番号: 20337108

(2)研究分担者

石井 邦子(ISHII, Kuniko)  
千葉県立保健医療大学・健康科学部看護学  
科・教授  
研究者番号: 70247302

細山田 康恵(HOSOYAMADA, Yasue)  
千葉県立保健医療大学・健康科学部看護学  
科・准教授  
研究者番号: 70196608

(3)連携研究者

松野 義晴(MATSUNO, Yoshiharu)  
千葉大学・予防医学センター・准教授  
研究者番号: 00376378

宮宗 秀伸(MIYASO, Hidenobu)  
千葉大学・予防医学センター・特任助教  
研究者番号: 80422252