

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2013～2015

課題番号：25305018

研究課題名(和文)日本人・中国少数民族の出生体重と高血圧発症に関する調査研究

研究課題名(英文)Relation birth weight and adult hypertension on ethnic minorities In China

研究代表者

丸山 良子 (Maruyama, Ryoko)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10275498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,500,000円

研究成果の概要(和文)：DOHaD説に基づき、中国少数民族の中で高血圧罹患率が高いと報告のあるモンゴル族を対象に、出生体重と高血圧発症の関連性について明らかにすることを目的とした。日本人学生と日本留学中のモンゴル族学生の出生体重と循環動態、心拍変動、炎症性細胞等の測定、中国現地において食生活等の聞き取り調査を行った。その結果、モンゴル族の血圧は、年齢にかかわらず同年代に日本時より高く、低出生ほど自律神経活動機能低下の傾向があり、高血圧発症のリスクが高いことがわかった。また、モンゴル族は、野菜類、果実の摂取量が少なく、油脂類の摂取が多く、出生後の栄養にも高血圧発症リスクが関連する可能性があった。

研究成果の概要(英文)：Low birth weight(LBW) conformed as a risk of high blood pressure in later life. However, a number of studies have shown that Mongolian people have higher prevalence of hypertension compared to other ethnic groups, including the Japanese. The purpose of this study was to identify whether there are differences in the relationship of LBW and the risk of hypertension between Japanese and Mongolian. We measured BP and heart rate variability at resting condition and postal change for both Japanese and Mongolian volunteers with LBW and normal birth weight, respectively. We conclude that Mongolian young adults a higher risk of hypertension compared to the Japanese counterpart.

研究分野：基礎看護学、呼吸、環境生理学

キーワード：出生体重 高血圧 モンゴル族 循環動態 心拍変動

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は現在、先進国だけでなく開発途上国においても経済活動の活発化あるいは生活スタイルの変化に伴い、大きな問題である。これまで、生活習慣病は生後の生活習慣、例えば運動習慣や栄養摂取の影響に関連して生ずると考えられ、生活習慣病対策も生後の運動や食事などに焦点を当てて論ずることが多い。しかし、低出生体重あるいは高出生体重に虚血性心疾患による死亡率が高い、出生体重が小さいとメタボリックシンドロームの発症率が高い、低出生体重や高出生体重は2型糖尿病の発症リスクが高くなるなどの報告により、胎児期の栄養障害と将来の生活習慣病発症の関連が予測されている。生活習慣病の発症は、生後の生活習慣だけでなく、出生前の不適切な栄養環境と関連していることが予測され、とくに低栄養環境は、インスリン抵抗性や低レプチン感受性を引き起こすと言われている。Gluckman らによる胎児プログラミングを進展させた Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD)説は、子宮内あるいは出生後早期の環境に応じてプログラムされ、出生後の環境が子宮内環境と異なっていると生活習慣病のリスクが高まり、類似しているとリスクが低下するという考え方である。この説は、子宮内だけでなく、出生後早期の環境とその後の健康状態との関連性についても言及していること、子宮内発育不全でなくても、子宮内環境によって成人期の慢性疾患が起こりえることを説明することができる。わが国には、出産適齢期の女性の体格指数(BMI)の低下や初産年齢の高齢化、女性の喫煙率の増加、多胎妊娠の増加など不利益な環境が存在する。2500g未満の低体重児出生割合は、現在約10%、4000g以上の巨大児出生割合は約1%で、他の先進国に比較し低出生体重児の割合の高いことが指摘されている。DOHaD説は、もともと「低出生体重、母体の低栄養と成人期疾患の関連」を契機に発展して

きた説である。このことから先進国に比較し、妊娠中の母体栄養、衛生状態が良好であると言えない地域の注目度は高く、インド、チリ、ブラジルでは関心は高い。インドは出生児の30%が2650g以下と報告があり、今後の生活習慣病罹患率増加が懸念されている。インドと同じく人口規模が大きく、急速な経済発展を遂げた中国は、約11億5000万人の漢民族と55の少数民族約1億人が居住している。2004年度中国衛生部資料によると新生児の平均体重は3309g、低体重出生児の割合は3.6%で、日本やインドと比較し、低出生体重児が多いとは言えないが、年々増加傾向にあること、成人期の高血圧や糖尿病罹患率と死亡率の増加が認められ、とくに農村部での増加が著しいことが報告されている。DOHaD説は、1976年 Ravelli らが、第2次世界大戦中の飢餓下のオランダで、子宮内で低栄養に暴露された胎児が成人期に高度肥満を呈したという疫学調査に端を発する。このような事情により、DOHaD説が欧米諸国で関心の高いことに関連すると考えられるが、日本と中国は、この問題に社会的関心は低く、とくにこれから妊娠適齢期を迎える若年女性への知識の普及と効果的な支援が必要である。さらに中国は、出生体重に地域差のあることが指摘され、東北部と比較して南部の出生体重が低いこと、海拔の高い高地に低出生体重児の多いとされている。これは単に居住地の地理的な差ばかりでなく、特定の地域に特定の少数民族が集中的に居住している中国の持つ特殊な事情によるものかもしれない。広大な国土に、56もの民族を抱え、地理的環境や習慣の異なる地域の健康問題を解決するには、その民族の遺伝的特徴を含め、生活習慣や日常生活を知ることが必要である。環境の異なるわが国と中国ではあるが、生活習慣病が増加傾向にあることは共通の健康問題であり、両国はそれぞれの国が持つ特色を生かして国民の健康の維持増進に努める必要がある。

2. 研究の目的

中国少数民族の中で、高血圧罹患率が中国国内でも高いと報告のあるモンゴル族を対象に、出生体重と高血圧発症の関連について、食生活を含めて明らかにすることを目的にした。はじめに、日本人と日本に居住しているモンゴル族の健康若年成人を対象に、出生体重と血圧、自律神経活動、圧反射受容器感受性を測定し、さらに中国内モンゴル自治区興安盟ジャラド旗において主にモンゴル族の、出生体重、成人期の血圧、日常的な食生活の実態について現地調査を行うことを計画した。調査対象地興安盟ジャラド旗は、中国東北部に位置し、漢族55%、モンゴル族42%、回族、満族、朝鮮族など17民族が居住している地域である。

3. 研究の方法

(1) 実験室におけるモンゴル族留学生、日本人学生を対象にした自律神経活動、循環動態の測定

対象は、23歳から33歳の内モンゴル自治区で成長し、現在日本に留学中の学生20名(男性11名、女性9名)である。対象者は、いずれも非喫煙者で呼吸器・循環器疾患の既往歴がなく、自律神経に影響を及ぼす薬剤、経口避妊薬、その他ホルモン剤を服用していないことを確認した。女性は、性ホルモンが自律神経活動に影響を与えることから、影響の最も少ない生理開始後10日以内の卵胞期に測定を行った。比較のため、同年齢の日本人大学生18名(男性4名、女性14名)も同様の条件で測定を行った。

対象者を出生体重2500g未満の低出生体重群、2500g以上4000g未満の正常体重群、4000g以上の高出生体重群の3群に分けて比較した。

対象者は、測定の説明と同意を受け、心電図測定のため胸部に電極を、右上腕に血圧計を装着した。仰臥位で15分安静後、座位に体位変換を行い、15分間維持した。測定中は、

できるだけ会話や動作を行わないよう依頼した。血圧は、仰臥位、座位でそれぞれ2回、座位への体位変換直後に1回測定した。心電図測定は30分間、継続して行った。心電図R-R間隔から心拍変動解析を行い、低周波成分(LF:0.04-0.15Hz)と高周波成分(HF:0.15-0.40Hz)の比を交感神経活動の指標、HF成分を副交感神経活動の指標とした。心電図、血圧の測定終了後に直ちに採血を行い、赤血球数、白血球数、白血球分画(好酸球、好塩基球、好中球、リンパ球、単球)血色素量、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、高感度CRPの測定を行った。

(2) 中国モンゴル自治区興安盟ジャラド旗における現地調査

協力病院の2013年度記録から各民族835名の出生時体重に関する情報を得た。さらに同地域の20歳から30歳までの若年群17名(男性7名、女性10名)と50歳から60歳の中高年群6名(男性2名、女性3名)のモンゴル族の身長、体重、出生時体重、喫煙歴、運動習慣、病歴、高血圧の家族歴を聞き取り、安静時血圧測定を行った。また、15名の対象者に少なくとも3日間の食事記録調査を依頼した。本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の承認を得た後に実施した。

4. 研究成果

(1) 対象者の基本属性

日本に留学中のモンゴル族20名の平均年齢、出生児体重、現在の身長、体重、BMIは、それぞれ 28.0 ± 0.6 歳、 $3,332.0 \pm 144.4$ g、 166.0 ± 1.7 m、 61.3 ± 2.5 kg、

22.1 ± 0.6 kg/m²で、同年齢の18名の日本人学生の測定値と比較して、身長以外の出生時体重、体重、BMIはいずれも高値を示した。

さらに、仰臥位で測定した

収縮期血圧、拡張期血圧はそれぞれ $113.7 \pm$

2.8mmHg、 64.4 ± 1.8 mmHg で、拡張期血圧は同年齢の日本人学生より高く、有意差を示した。

(2) 出生体重と心拍数、交感神経活動の関係

モンゴル族留学生 20 名を低出生体重、正常出生体重、高出生体重の 3 群に分け、体位変換に伴う心拍数と交感神経活動の変化を比較した。仰臥位から座位への体位変換時、正常出生体重群は有意な心拍数の上昇が認められたが、低出生体重群には有意な増加が認められなかった。同様に、正常体重群のみ仰臥位から座位への体位変換で交感神経活動の上昇が認められた。また、対象の血液成分値はいずれも基準値範囲内であり、異常は認められなかった。しかし、白血球数 ($r = -0.49, p < 0.05$) と血小板数 ($r = -0.49, p < 0.05$) は、出生体重が低いほど上昇傾向を示した。

(3) 調査地の民族別出生体重

中国内モンゴル自治興安盟ジャライド旗の現地調査対象者 835 名のうち母親の出産年齢が未記入など情報の一部が欠落している 8 名を除き、827 名を分析の対象とした。対象のうち、698 名 (83%) がモンゴル族、125 名 (15%) が漢族、その他満族、朝鮮族、ダウール族が各 1 名であった。モンゴル族の母親の出産年齢が、漢族より若く有意差を認めたが、出生体重、低出生体重児の割合に民族間で有意な差はなかった。

(4) モンゴル族留学生と調査地モンゴル族、日本人学生の比較

20 名の日本に留学中のモンゴル族学生、現地調査で協力を得た同年齢のモンゴル族 17 名、日本人学生 18 名の出生時体重、現在の身長、体重、血圧は、日本人学生と比較し、留学生、現地に居住するモンゴル族がいずれもが、出生体重、現在の体重、血圧が有意に高値を示した。さらに現地の健康な 50~60 歳代のモンゴル族 6 名と同年齢の日本人 5 名

の身長、体重、血圧を比較したところ、身長、体重、血圧のいずれも日本人より高い値を示し、モンゴル族が年齢を問わず日本人より、血圧上昇傾向があることが認められた。

(5) 食事調査

協力の得られた 15 名のモンゴル族の 3 日間から 7 日間の食事内容について、食品別平均摂取量を日本人の目安とされている摂取量と比較した。モンゴル族の野菜摂取量は日本人の約 45%、果実は約 10%と少なく、逆に肉類は日本人の 2.5 倍、油脂は 8 倍多く摂取していた。

引用文献

Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ* 1988 (9)297: 134-135

Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009 296(1)1-9

Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001 103(9) 1264-1268

Tzoulaki I, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Leinone M, Pouta A, Paldanius M, Ruukonen A, Canoy D, Sovio U, Sakku P. Size at birth weight, gain over the life course, and low-grade inflammation in young adulthood: northern Finland 1966 birth cohort study. *Eur. Heart J.* 2008 29(8)1049-1056

Weyer C, Pratley RE, Lindsay RS, Tataranni PA relationship between birth weight and body composition, energy metabolism, and sympathetic nervous system activity later life. *Obes. Res.* 2000 8(8)559-565

Zhu XH, Jiao Y, Li HM, Wang AL, Wong GY, Tong WJ, Zhong YH. Clustering of inflammatory biomarker and risk of hypertension Mongolian population in China. *Biomed. Environ Sci.* 2012 25(5) 562-568

Ying C, Lin Y, Zhang Y, Liu L, Tong W, Li Y. Relationship between essential hypertension and related factors in Mongolian population. *Chin J. Public Health* 2004 20 1487-1488

The Nutrition and health Status of the Chinese People. National Bureau of Statistic of China. 2004 12

Yang K, Sun G,. Epidemiological investing for Mongolian hypertension. *Medical Recapitulate* 2011 32(2) 27-29 (Chinese)

Liu JX, Liao J, Luo YQ. The research of regional differences in birth weight. *Chinese Journal of Birth Health & heredity* 2005 13(2)96-97

Projahn D, Koenen RR, Platelets: key players in vascular inflammation. *J.Leukoc Biol.* 2012 92(6) 1167-1175

Leotta G, Rabbia F, Milan A, Mulatiero P, Veglio F. Effects of birth weight on spontaneous baroreflex sensitivity in adult life, *Nutr Metab Cardiovasc. Dis.* 2007 17(4)303-310

Tamada M, Makita S, Abiko A, Nagamura Y, Nagai M, Nakamura M. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ration as a useful maker for early-stage carotid Atherosclerosis. *Metabolism.* 2010 59(5) 653-657

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Paul Appleby P, Gallimore J, Pepys MB. Low grade inflammation and

coronary heart . *BMJ* 2000 321 199-204

Chen W, Srinivasan SR, Berenson GD. Influence of birth weight on white blood cell count in biracial (black-white) children, adolescents, and young adult: the Bongalusa Heart Study. *Am. J Epidemiol.* 2009 15(2) 214-218

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計6件)

Sarina Bao, Emi Kanno, Hiromasa Tanno, Ryoko Maruyama: Is There Sex Difference Between Hypertension Risk and Low Birth Weight in Healthy Young Japanese Adults? APS Conference: Cardiovascular, Renal and metabolic Diseases: Physiology and Gender. (Anapolis, USA), November 17-20, 2015.

Sarina Bao, Haruka Sato, Konosuke Sasaki, Emi Kanno, Ryoko Maruyama: Mongolian Low Birth Weight Young Adults Have Higher Risk of Hypertension Compared with Han Chinese and Japanese Counterparts. *Experimental Biology* (Boston, USA), March 28- April 1. 2015

Sarina Bao, Konosuke Sasaki, Haruka Sato, Emi Kanno, Ryoko Maruyama: Effect of low birth weight on inflammation biomarkers and autonomic function in healthy young adults. *FASEB* (San Diego, USA), April 26-30. 2014.

Sarina Bao, Wurigumura, Eriko Takahashi, Manami Dendo, Konosuke Sasaki, Emi Kanno, Ryoko Maruyama: Higher risk of hypertension and autonomic nervous system imbalance in Mongolian young adults with low birth weight compared to Japanese counterparts. The 37th World Congress of the International Union of Physiological Sciences (Birmingham, UK), July 21-26. 2013.

Sarina Bao, Emi Kanno, Hiromasa Tanno,
Ryoko Maruyama Is there an effect of low
birth weight on current low-grade
inflammation blood pressure and
autonomic function in healthy young
Japanese adults?

第 93 回日本生理学会大会 札幌 (札幌コン
ベンションセンター) 2016 年 3 月 22-24 日

Sarina Bao, Haruka Sato, Konosuke
Sasaki, Emi Kanno, Ryoko Maruyama: Low
birth weight is a predictor of later
hypertension risk for both Japanese and
Mongolian healthy young adults. 第 92 回
日本生理学会大会, 神戸 (神戸コンベンシ
ョンセンター), 2015 年 3 月 21-23 日

6 . 研究組織

(1)研究代表者

丸山 良子 (MARUYAMA Ryoko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号 : 10275498

(2)研究分担者

菅野 恵美 (KANNO Emi)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号 : 10431595

南 優子 (MINAMI Yuko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号 : 60239316

丹野 寛大 (TANNO Hiromasa)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号 : 10755664

(3)研究協力者

包薩日娜 (BAO Sarina)