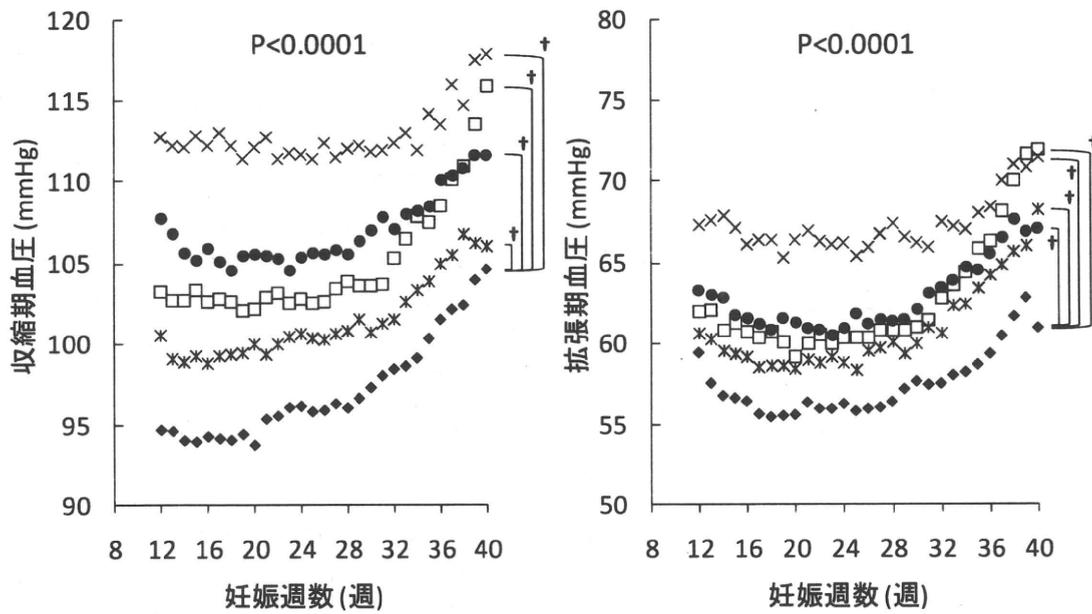


補正項目: 測定日の最低気温、妊娠時年齢、妊娠前 BMI

*: $P < 0.05$ vs. Q1

図 6. 母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の家庭血圧値



◆: Q1、*: Q2、□: Q3、●: Q4、×: Q5

補正項目: 測定日の最低気温、妊娠時年齢、妊娠前 BMI

†: $P < 0.05$ vs. Q1

図 7. 母親の妊娠 9 か月時収縮期血圧と娘の家庭血圧推移

D. 考察

本研究では、妊娠期間中の血圧変動に関連する交絡要因を検討した。妊娠前のBMIや妊娠期間中の体重増加は、妊娠期間中の血圧レベルに関連し、妊娠高血圧症候群発症リスクを増大させていると考えられる。一方、高血圧家族歴や、妊婦の母親の高めの血圧が、妊婦の妊娠高血圧症候群発症リスクや妊娠期間中の血圧レベルと関連した。

妊娠初期に既に得られている情報を用いて妊婦のリスク評価を行える事からこれら事前情報の取得は有用と考えられる一方で、高血圧家族歴については思い出しバイアスが多い。妊娠高血圧症候群のリスク評価には妊婦の母親の母子手帳の再評価も有用であろう。一方、測定回数多さにもかかわらず、妊娠期間中を通した平均値よりも妊娠9か月における平均値の方が子どもの将来の妊娠時の血圧とよく相関しており、今後、どの時点での血圧情報を用いて評価すべきか、詳細な検討が必要であろう。

E. 結論

妊娠前BMIが高いほど、また、妊婦の母親の妊娠時血圧が高いほど連続的に妊娠期間中の血圧レベルが高く、妊娠高血圧症候群発症リスクが高値であった。今後、妊婦の妊娠高血圧症候群リスクを推定するに当たり、家族歴や肥満の有無ばかりではなく、量的因子に着目し、より正確な評価を行う必要が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, et al. and Imai Y. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2010; 33: 129-34.
2. Watanabe Y, et al. and Imai Y.

Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2010; 28: 272-7.

3. Metoki H, Ohkubo T, and Imai Y. Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan. *Hypertens Res.* 2010;33:652-6.
4. Seki M, et al. and Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2010 Sep;28:1814-20.
5. 目時弘仁、八重樫伸生、今井潤. 家庭血圧測定とその有用性産婦人科治療 102(1), 82-87, 2011-01

2. 学会発表

1. Kawaguchi M, et al. and Imai Y. Decreased mid pregnancy fall in home blood pressure in relation to insulin resistance: the BOSHI study. 20th European Meeting on Hypertension (ESH), Oslo, Jun. 2010 (口頭)
2. Metoki H, et al. and Imai Y. White coat effect in relation to gestational age in pregnant women: the BOSHI study. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension (ISH), Vancouver, Sep.2010. (示説)
3. Metoki H, et al. and Imai Y. Smoking, passive smoking and home blood pressure values during pregnancy: the BOSHI study. 17th The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) World Congress (W5.3). Melbourne, Oct. 2010. (口頭).
4. 目時弘仁、今井潤ら、喫煙・受動喫煙と妊娠期間中の血圧推移: BOSHI 研究、第80回日本衛生学会、仙台2010年5月(口頭)

5. 星川美奈子、今井潤ら、母親の妊娠期間中血圧レベルと娘の妊娠期間中血圧推移の関連: BOSHI 研究、第 80 回日本衛生学会、仙台 2010 年 5 月(口頭)
6. 浅山敬、今井潤ら、胎児期のメチル水銀曝露と 7 歳小児の家庭血圧との関連: 東北スタディから、第 80 回日本衛生学会、仙台、2010 年 5 月(口頭)
7. 保坂実樹、今井潤ら、母乳栄養と 7 歳児の家庭血圧の関連: 東北スタディ、第 33 回日本高血圧学会、福岡、2010 年 10 月(口頭)
8. 佐々木彩乃、今井潤ら、正常妊娠における妊娠初期ヘマトクリット(Ht)と家庭血圧推移との関連: BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会(P-8)、東京、2010 年 10 月(示説)
9. 目時弘仁、今井潤ら、妊娠経過と白衣効果の推移の関連: BOSHI 研究、第 22 回血圧管理研究会、京都、2010 年 12 月(口頭)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

平成 22 年度 分担研究報告書

妊娠高血圧症候群の発症予知法の開発

研究分担者：関沢明彦 昭和大学医学部 産婦人科学教室 准教授

研究協力者：松岡 隆 昭和大学医学部 産婦人科学教室 講師

研究要旨

妊娠高血圧症候群(PIH)の病態形成には胎盤循環不全による絨毛の低酸素、酸化ストレスが関与する。我々は、胎盤の機能的変化を評価する方法を開発してきた。これまで、妊娠 15-20 週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し(n=683)、その後に PIH を発症した症例(n=62)としなかった症例で、母体血中を循環する絨毛細胞の遺伝子発現を定量し、その発症予知の可能性を報告してきた。

今年度、妊娠 10-14 週の妊婦で、母体血細胞成分由来の RNA から血管増殖因子、抗酸化因子、及び、胎盤で選択的に産生されている因子の遺伝子発現を検討することで、妊娠高血圧症候群の発症予知の可能性を検討した。その結果、FLT1、ENG、PlGF、TGF- β 1、placenta specific-13 が対照と比較し、有意な変化を示した。さらに、PIH 発症予知について ROC を描いて検討した結果、AUC (SD) は、FLT1 で 0.872(0.064)、ENG で 0.966 (0.019)と抗血管増殖因子が特に優れた発症予知マーカーであることが分かった。さらに、それらの組み合わせで、5%疑陽性率水準で 72.3%の PIH 発症予知が可能であることを示した。

これらのことから、母体血細胞成分中 RNA を分析することで、いままで Black Box であった胎盤の機能的な変化が妊娠初期から real-time にモニターでき、その応用として PIH の発症予知が可能であることがわかった。

A. 目的及び背景

妊娠高血圧症候群(PIH)の病態形成には胎盤循環不全による絨毛の低酸素、酸化ストレスが関与する。絨毛における低酸素環境や酸化ストレスの増加に伴い、絨毛は VEGF receptor 1(FLT1)や endoglin(ENG)などの抗血管増殖因子を多量に産生し、それが母体血中を高濃度で循環することで血管内皮障害を惹き起こし、高血圧・蛋白尿の臨床症状につながる。

我々は、母体の血液中を循環する絨毛細胞の遺伝子発現を定量することで胎盤の機能的変化を評価する方法を開発してきた。これまで、妊娠 15-20 週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し(n=683)、その後に PIH を発症した症例(n=62)としなかった症例で、遺伝子発現量を比較した。その結果、FLT1、ENG、P-selectin、placenta specific-1 は PIH をその後に発症した群で高値を、逆に、PlGF と heme oxygenase-1 (HO-1)は低

値を示した。ROC curve を用いて PIH の発症予知の可能性について解析したところ、ENG 及び、FLT1 が特に優れた PIH の予知マーカーであることが分かった。さらに、ENG、FLT1、PlGF と初産か否かの 4 因子の組み合わせで、PIH の 66% が、疑陽性率 10% 水準で予知可能であることを報告してきた。今年度は、より早い時期の妊娠 10-14 週の妊婦で、母体血細胞成分由来の RNA を用いて妊娠高血圧症候群の発症予知が可能性かを検討した。

B. 対象・方法

臨床症状のない妊娠 10-14 週(中央値 12 週 3 日)の妊婦を対象に採血を行った。後に PIH を発症した PIH 群 11 例と 1:8 マッチで正常に経過したコントロール 88 例について、母体血細胞成分から RNA を抽出し、抗酸化因子、抗血管増殖因子などの遺伝子発現を定量した。

分析した遺伝子は、vascular endothelial growth factor (VEGF)、VEGF-receptor 1 (FLT1)、endoglin (ENG)、placenta growth factor (PlGF)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)、placenta protein-13 (PP13) である。各遺伝子の定量は蛍光標識 primer / Probe (Applied Biosystems) を用いた TaqMan PCR 法で行った。

この研究での採血は、イタリア、ボローニヤ大学の倫理委員会承認の下、患者から同意を得て行った。血液は凍結保存し、日本に輸送した。昭和大学ではヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA 解析を行った。

(倫理的な配慮)

本研究は、昭和大学とボローニヤ大学の共同研究であり、両大学の倫理委員会の承諾の下、患者より文書による承諾を得て行っている。また、患者の個人識別情報や臨床情報などは、昭和大学に提供されておらず、情報漏えいは起こり得ない体制で検査が行われた。

B. 研究結果

PIH 群の各遺伝子発現量の MoM 値 (SD) は、FLT1 : 2.18 (0.36), ENG : 3.26 (1.16)、TGF- β 1 : 1.82 (0.48) とコントロールと比較し、有意に高値を、また、PlGF : 0.64 (1.04), PP13 : 0.70 (1.02) は有意な低値を示した。

PIH 発症予知について ROC を描いて検討した結果、AUC (SD) は、FLT1 で 0.872(0.064)、ENG で 0.966 (0.019) と抗血管増殖因子が妊娠 10-14 週においても優れた発症予知マーカーであることが分かった。さらに、それらの組み合わせで、5% 疑陽性率水準で 72.3% の PIH 発症予知が可能であった。

C. 考察及び結論

我々がこれまでに検討してきた母体血漿中 cell-free RNA を用いた胎盤機能評価と同様、母体血細胞成分中 RNA を分析することで、いままで "Black Box" であった胎盤の機能的な変化が real-time にモニターできることを確認した。この方法により、妊娠高血圧症候群の発症予知のみではなく、その他の妊娠合併症の予知も可能と考えられる。さらに、妊娠高血圧症候群やその他の妊娠合併症の病態形

成メカニズムの研究にも応用できると考えられる。この方法を用い、胎盤の機能解析の研究が進歩することで、妊娠中の各種合併症の病態が解明され、その結果を基に新しい治療法や予防法の開発が期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Prediction of pre-eclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Wibowo N, Rizzo N, Okai T. BJOG. 2010 Apr;117(5):557-64.
- (2) Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks. Farina A, Zucchini C, Sekizawa A, Purwosunu Y, de Sanctis P, Santarsiero G, Rizzo N, Morano D, Okai T. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):575.e1-7.
- (3) Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop pre-eclampsia later in pregnancy: implications for screening. Farina A, Zucchini C, De Sanctis P, Morano D, Sekizawa A, Purwosunu

Y, Okai T, Rizzo N. Prenat Diagn. 2011 Jan 4.

2. 学会発表

- (1) 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 平成22年4月25日. 抗酸化剤による妊娠高血圧症候群発症予防—酸化ストレスのある妊婦におけるランダム化比較試験— 関沢 明彦、Yuditiya Purwosunu、清水華子、仲村 将光、小出馨子、岡井崇
- (2) Prediction of preeclampsia by cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Koide K, Okai T. 15th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy 2010.7.11-14 Netherland
- (3) 第13回 Vitamin E update Forum 2010.8.20. 東京. 抗酸化剤による妊娠高血圧症候群発症予防：酸化ストレスのある妊婦でのランダム化比較試験. 関沢明彦、小出馨子、仲村将光、松岡隆、岡井崇

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

産後長期予後に関する研究

研究分担者 目時弘仁 東北大学 大学院医学系研究科・助教

研究要旨

スズキ記念病院にて登録・追跡が行われている BOSHI 研究(Babies and their Parents Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period)のデータを用いて解析を行った。妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、平均 30 年後の高血圧有病率は直線的に増加し、妊娠期間中の収縮期血圧レベルが 123.2~138.7 mmHg であった群は、93.3~109.5 mmHg であった群に比較して、高血圧有病リスクは 3.8 倍と有意に高値であった。

妊娠週数別の解析では妊娠 22 週における血圧レベルと平均 30 年後の高血圧有病リスクとの関連が最も強かった。他の要因として妊娠前体重が重いほど 30 年後の高血圧有病リスクと関連し、今後妊娠中の体重増加など時間依存性共変量を考慮した解析が必要であると考えられた。

児の出生時体重が小さいほど、その後の高血圧有病リスクは高値であり、交絡要因を加味して詳細に検討する必要があると示唆された。

A. 研究目的

近年、妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延および早産などのいわゆる「胎盤機能不全症候群」や妊娠糖尿病が出現した場合は、高血圧症、糖代謝障害、脂質代謝異常症をベースとした動脈硬化性疾患の危険性が高いことが海外で明らかにされ始めており、「妊娠」は女性において生涯の疾病の負荷試験であることが証明されつつある。我が国においては、「胎盤機能不全症候群」や妊娠糖尿病を合併した女性の多くが産後放置され、高血圧症、脂質代謝異常症や糖尿病を発症し、さらには心臓病や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、これらの実態は明らかにされていない。まずはこのような妊娠中のイベントと、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化性疾患などの生活習慣病との関連を明らかにし、ハイリスク群を効果的に選定し予防する方法を確立することが早急に必要と考えられる。

そこで、本分担研究では、妊娠期間中の血圧変動や妊娠前の体重とその後の高血

圧有病リスクの、より詳細な解析方法を検討するとともに、児の出生児体重が小さいなどの女性における妊娠中のイベントとその後の生活習慣病との関連を、母子健康手帳と生活習慣病家族歴から明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

スズキ記念病院にて登録・追跡が行われている BOSHI 研究(Babies and their Parents Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period)のデータを用いた。

BOSHI 研究は、宮城県岩沼市の産科婦人科専門病院であるスズキ記念病院において行っている前向きコホート研究で、母子健康手帳や家庭自己測定血圧に基づき、三世代(祖父母・父母・児)にわたる血圧・環境・遺伝要因連関と生活習慣病発症に関する縦断的な検討を目的としている。スズキ記念病院は、1986 年 7 月、我が国最初の「不妊症専門病院」として開院し、国内最高の不妊症治療の実績をもつ病院として知られて

いる。出産件数は年間 1000 件以上で、北日本で分娩数の最も多い病院の一つである。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会及びスズキ記念病院により承認されたプロトコールに基づき行われた。全対象者に対し、個別に十分な説明を行い、書面による承諾を得た上で実施した。

BOSHI 研究では、妊娠が判明した妊婦に対し、書面による説明と同意の下、妊娠初期から出産後 1 ヶ月までの間、家庭血圧を継続的に測定し、その測定結果を集積している。

また、妊婦に対し、自身が出生したときの母子手帳を持参して頂き、その記載項目から、妊婦の母親の妊娠時血圧、尿蛋白、体重情報を、また、妊婦の出生時の身長、体重、頭囲、胸囲、妊娠週数などの情報を得

ている。

本邦では、標準的な妊婦健診は、妊娠 23 週までは 4 週ごと、妊娠 35 週までは 2 週ごと、妊娠 36 週以降は 1 週間に 1 度の間隔で実施されている。

平成 19 年における全国妊婦検診公費負担回数の最頻値は 2 回であり、BOSHI 研究では最低 2 回、妊娠初期・後期に採血を実施する事とした。採血検査項目は、末梢血液検査(赤血球・白血球など)・内科的日常生活内での生化学検査・代謝症候群関連サイトカイン・炎症サイトカイン・線溶凝固因子・接着因子・血圧代謝調節ホルモンである。

妊娠期間は、妊娠初期を 4 - 15 週(2 - 4 ヶ月)、妊娠中期を 16 - 27 週(5 - 7 ヶ月)、妊娠後期を 28 - 40 週(8 - 10 ヶ月)と定義した。

総登録者数	1346	総出産者数	893
20週以前での登録者数	1067	20週以降での登録者数	180
2006/10～2009/9の予約数	3917	2006/10～2009/3の説明者数	1322
前向き登録者数	731	うち、高血圧既合併例	16
出産までの追跡終了	654	追跡中止	61
妊娠高血圧症候群新規発症	56	同意撤回	6
		転院	45
正常妊婦	598	死産	10
家庭血圧有り	552		
家庭血圧無し	46		

表 1. BOSHI 研究全体の登録状況

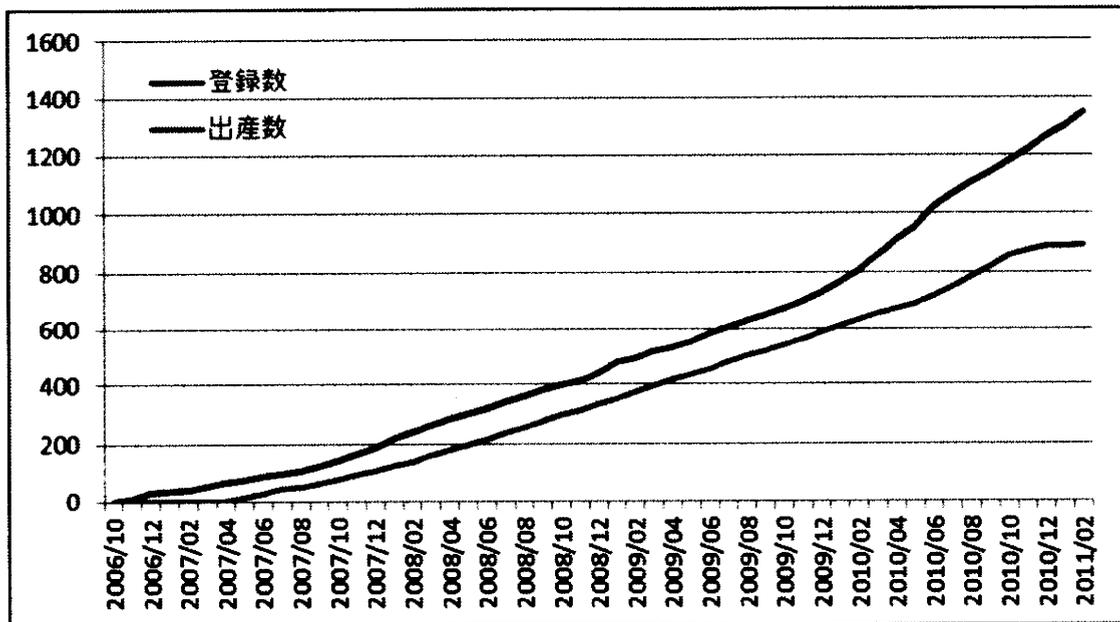


図 1. BOSHI 研究登録者数の推移

C. 研究結果

平成 23 年 2 月 28 日現在、1346 名の妊婦が研究に参加している。平成 23 年 2 月末時点での登録数の推移は図 1 の通りであり、研究全体の登録状況は表 1 の通りである。

平成 22 年度は、平成 22 年 3 月 31 日までに出生した 654 人(平均年齢 31.4 歳)を研究対象者として主に解析を行った。

BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時収縮期ならびに拡張期血圧レベルとその後の高血圧有病リスクとの関連は、母子手帳情報を収集できた 325 人を対象に行った。BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時収縮期ならびに拡張期血圧レベルと基礎特性をそれぞれ、表 2、表 3 に示す。妊娠時年齢、児の身長・体重などに群間差を認めなかったが、その後 30 年間で高血圧有病率・糖尿病有病率に有意な群間差を認めた。

妊娠期間中の血圧レベルが高くなればなるほど、30 年後の高血圧有病リスクは高く、妊娠期間中の収縮期血圧レベルが 123.2~138.7 mmHg であった群は、93.3~109.5 mmHg であった群と比較して、高血圧有病リスクは 3.8 倍と有意に高値であった(図 2)。

拡張期血圧でも同様であった(図 3)。

妊娠時体重とその後の高血圧有病率を同様に検討した。30 年後の高血圧有病リスクは妊娠時体重が大きいほど有病リスクが高く、妊娠前体重が 65~81.2kg であった群では、45~53.7kg であった群と比較して、有意に 2.7 倍高血圧有病リスクが高値であった(エラー! 参照元が見つかりません。)

次に、妊娠中の血圧の評価を行うために、①個人ごとに血圧値が曲線的に変化する様子を、個人効果を変量で考慮しモデル化を行い、②前述のモデルから、各週における予測値を求め、ロジスティック回帰分析を使用し、各週における測定値と高血圧有病リスクとの関連を検討した(図 5)。

妊娠 12 週や妊娠 40 週の収縮期血圧レベルと比較して、妊娠 20 週の収縮期血圧レベルと高血圧有病リスクとの関連が強かった(図 6)。また、妊娠収縮期血圧レベル 20 パーセンタイル上昇毎に高血圧有病リスクが 1.29 倍上昇するのに比較し、妊娠 22 週の収縮期血圧レベルで再計算すると 1.35 倍上昇し、高血圧有病リスクの評価に有用である可能性が考えられた(図 7)。

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P*
SBP	93.3-109.5	109.5-114.0	114.0-118.5	118.5-123.2	123.2-138.7	
n=325	65	63	67	66	64	
妊婦の母親の出産時	27.0±5.2	27.5±3.1	26.9±3.8	26.8±2.7	27.7±3.0	0.6
年齢 現在(妊婦の母親)	56.5±7.2	58.0±6.0	56.9±4.8	57.9±4.8	58.2±5.5	0.4
現在(妊婦)	29.6±4.9	30.5±4.4	30.0±4.1	31.1±4.7	30.5±5.0	0.4
妊婦の母親の SBP	105.5±3.8	111.8±1.2	116.2±1.4	120.6±1.3	128.8±4.1	<0.0001
妊娠時血圧 DBP	59.2±7.3	63.6±5.2	65.1±5.7	66.8±7.1	71.1±6.6	<0.0001
出産時週数	39.6±1.8	39.8±1.3	39.5±1.4	39.4±1.6	39.6±1.2	0.7
出生時体重	3194±439	3145±455	3191±391	3156±392	3184±362	0.9
妊婦 出生時身長	49.4±2.8	49.6±2.3	49.6±2.9	50.1±2.1	50.2±2.1	0.3
出生時胸囲	32.4±1.8	32.3±2.0	32.8±2.5	32.2±1.4	32.5±1.7	0.4
出生時頭囲	33.2±1.2	33.0±1.4	32.8±1.4	33.0±1.3	33.1±1.5	0.5
妊婦の母親の高血圧発症 n, (%)	10 (15.4%)	15 (23.8%)	16 (23.9%)	11 (16.7%)	27 (42.2%)	0.003
妊婦の母親の糖尿病発症 n, (%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	4 (6.1%)	6 (9.1%)	7 (10.9%)	0.01

表 2. BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時収縮期血圧レベルと基礎特性

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P*
DBP	20.0-59.7	59.7-63.3	63.3-67.1	67.1-71.1	71.1-84.9	
n=325	65	63	66	66	64	
妊婦の母親の出産時	26.6±4.9	27.2±3.6	27.3±3.1	27.4±3.6	27.2±2.8	0.7
年齢 現在(妊婦の母親)	56.1±6.1	57.1±6.1	57.8±4.9	59.2±5.6	57.3±5.7	0.044
現在(妊婦)	29.6±4.1	29.8±4.8	30.4±4.5	31.8±4.0	30.0±5.4	0.048
妊婦の母親の SBP	110.7±8.5	113.6±5.8	115.9±5.9	118.2±6.5	124.5±7.3	<0.0001
妊娠時血圧 DBP	55.4±5.9	61.2±1.1	65.1±1.1	69.2±1.2	75.2±3.3	<0.0001
出産時週数	39.4±1.8	39.5±1.5	39.7±1.6	39.7±1.1	39.6±1.1	0.7
出生時体重	3104±524	3222±351	3149±322	3257±426	3143±371	0.2
妊婦 出生時身長	49.2±3.0	49.9±1.9	50.0±2.9	50.1±2.1	49.9±2.1	0.2
出生時胸囲	32.1±2.3	32.6±1.5	32.5±2.2	32.7±1.7	32.3±1.6	0.5
出生時頭囲	33.0±1.5	33.1±1.2	32.9±1.4	33.1±1.6	33.0±1.3	0.9
妊婦の母親の高血圧発症 n, (%)	5 (7.5%)	16 (25.4%)	17 (25.8%)	15 (23.4%)	26 (40.0%)	0.0007
妊婦の母親の糖尿病発症 n, (%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	5 (7.7%)	7 (10.9%)	4 (6.2%)	0.04

表 3. BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時拡張期血圧レベルと基礎特性

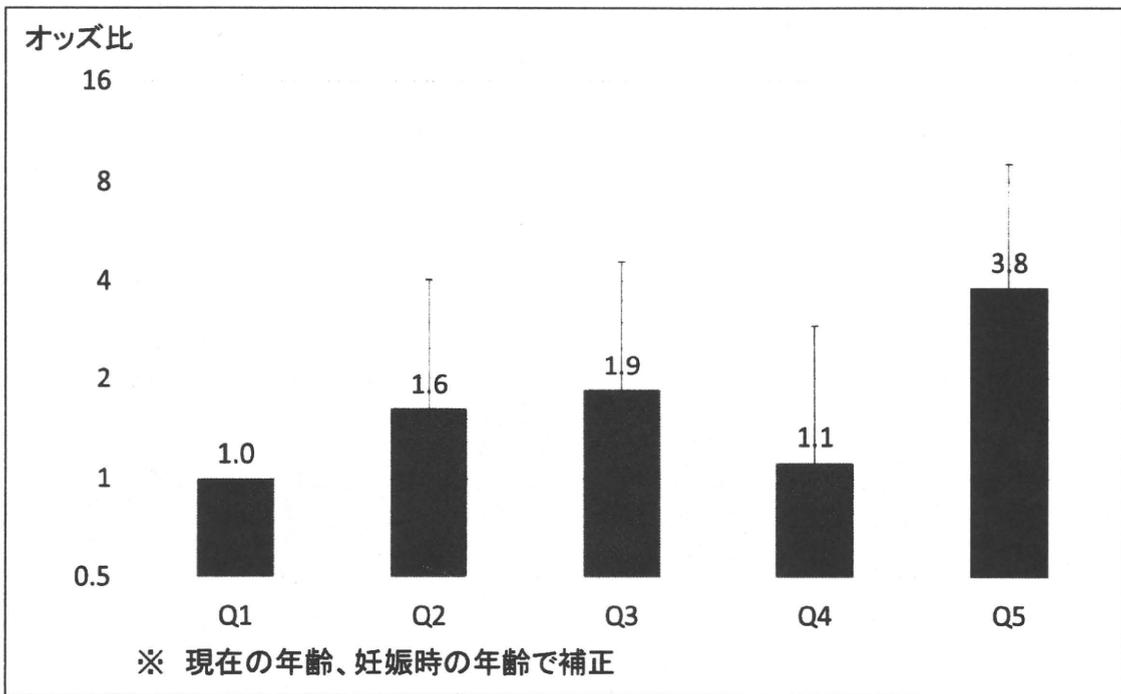


図 2. 妊娠中の収縮期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

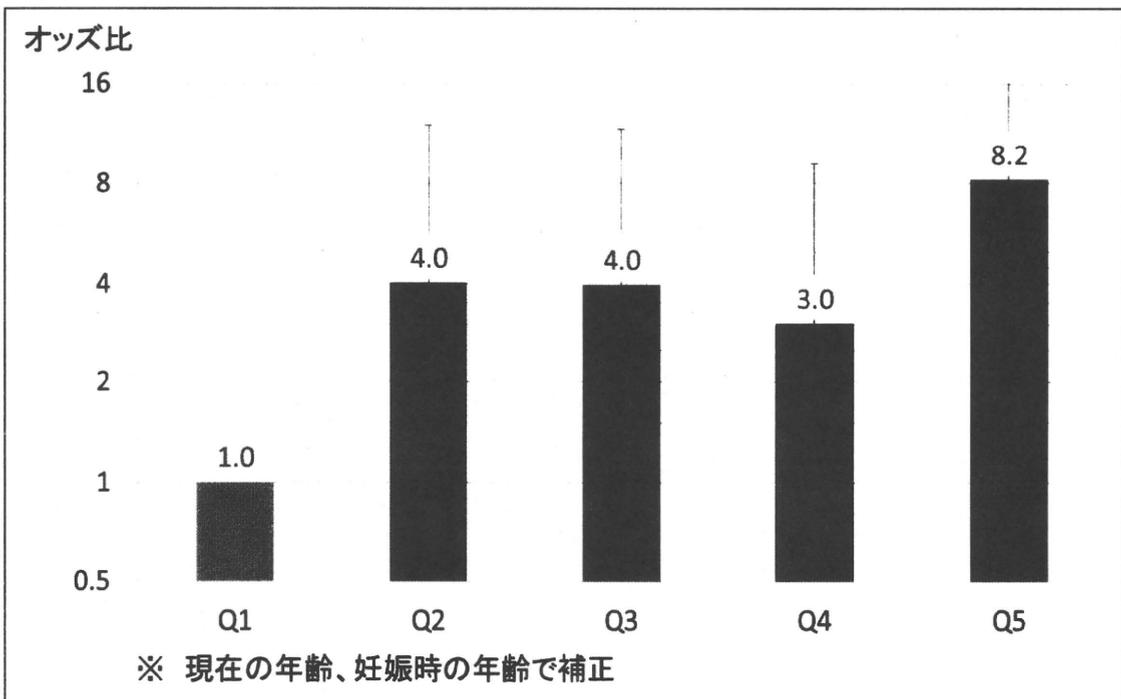


図 3. 妊娠中の拡張期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

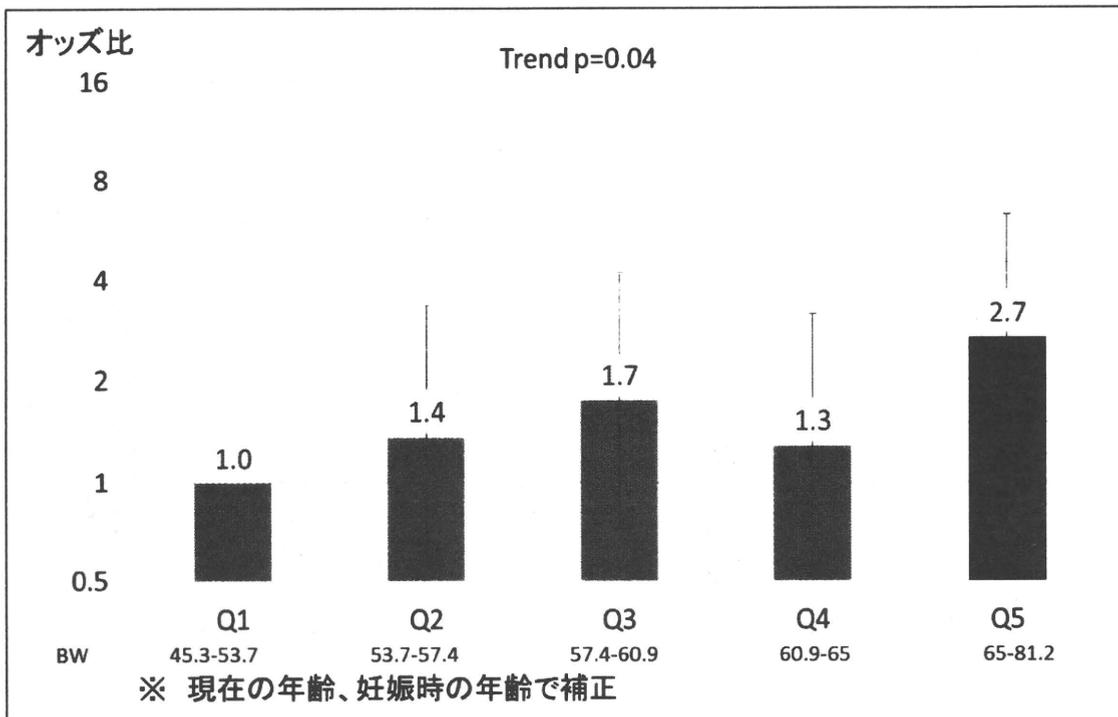


図 4. 妊娠時の体重と 30 年後の高血圧有病リスク

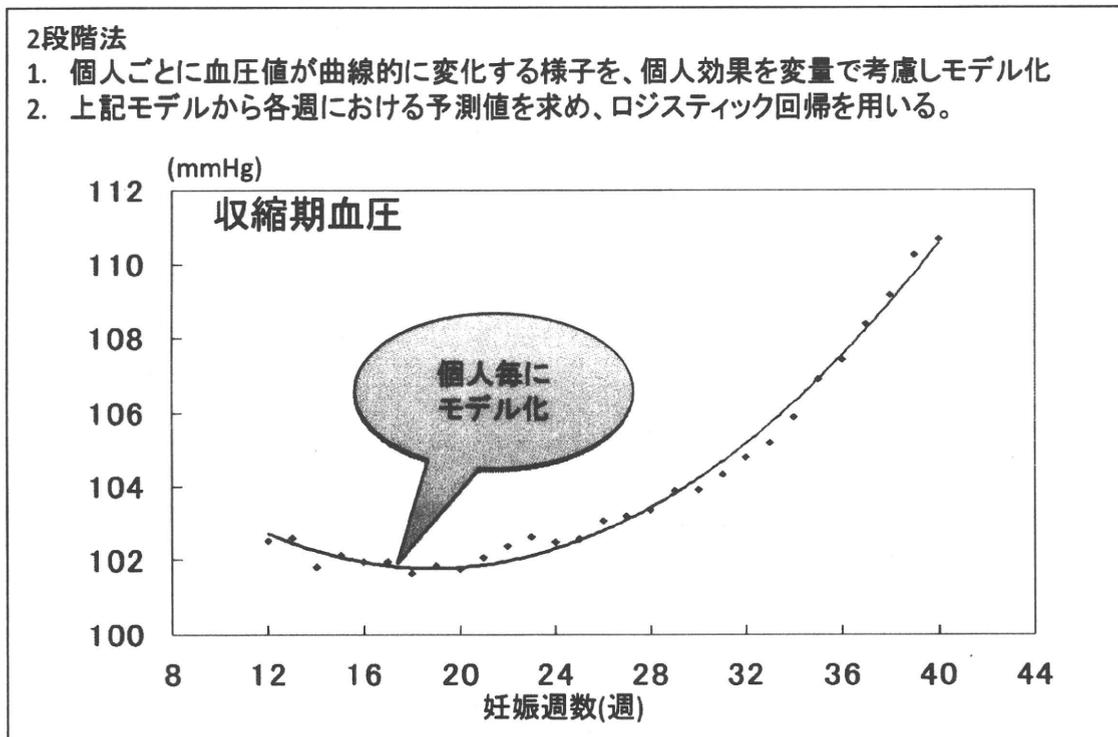


図 5. 妊娠中の収縮期血圧・尿蛋白と 30 年後の高血圧有病リスク

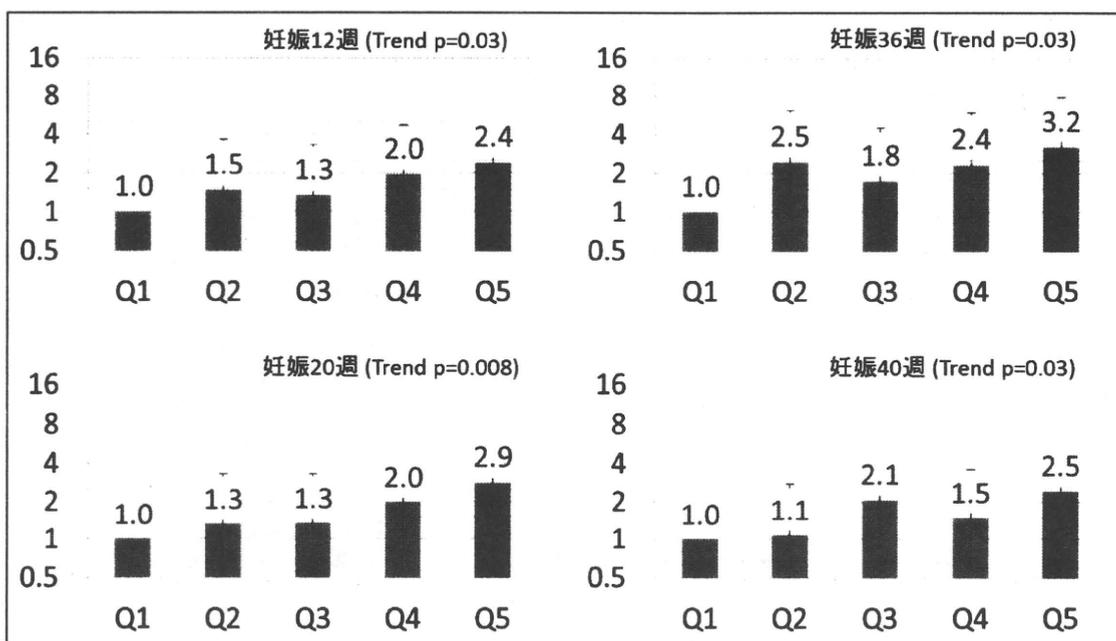


図 6. 各週における収縮期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

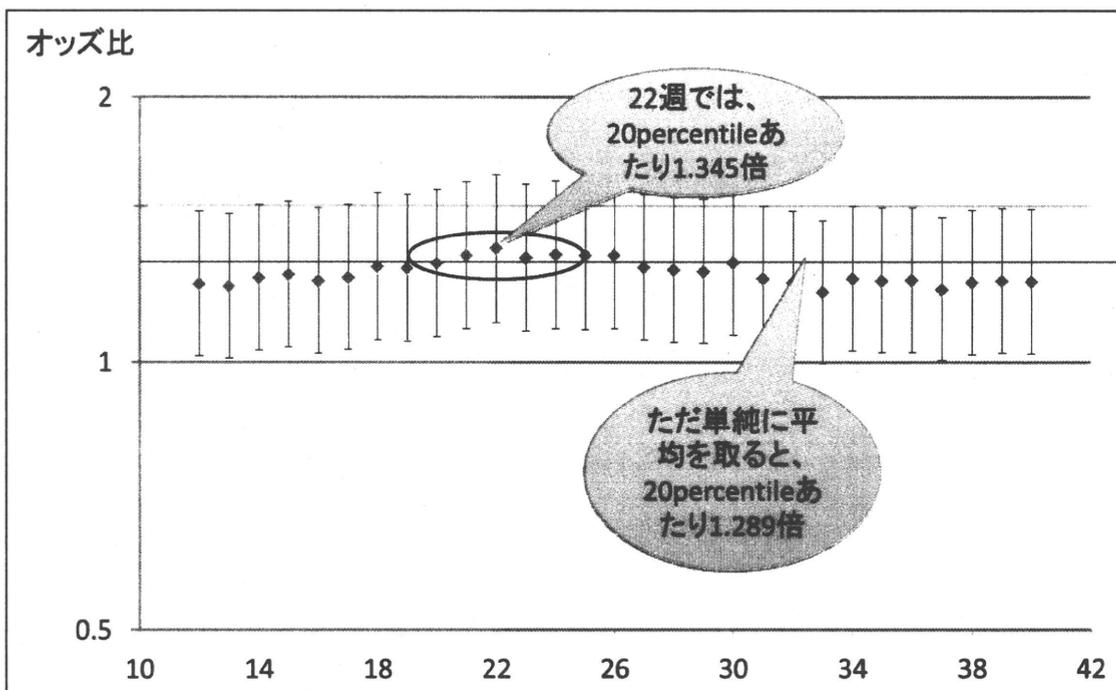


図 7. 各週数における収縮期血圧 20 percentile 上昇毎の 30 年後の高血圧有病リスク

一方、児の出生児体重と妊婦の 30 年後の高血圧有病リスクとの関連を検討したところ、児の出生児体重が小さいほど妊婦の 30 年後の高血圧有病リスクは高値となっており、妊娠時体重や 20 週時の収縮期血圧レベルで補正を行った場合にはその関連はより強まった(図8)。

D. 考察

本研究では、妊娠期間中の血圧変動などの、より詳細な解析方法とその交絡要因を検討した。

先行研究ではある特定の時間の予後予測能を検討するために移動平均を用いたが

(論文 3)、妊娠期間中の血圧測定回数は妊娠週数により異なっているために、個々人における各週数の血圧値を推定し、その後により予後予測能を検討した(2段階法)。

妊婦の母親の妊娠時の情報と、現在の生活習慣病リスクを検討した結果、妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、また、尿蛋白が陽性である場合にその後の生活習慣病有病リスクが有意に高値となっていた。現時点ではただ単純に妊娠期間中の情報を平均化するか、尿蛋白の出現が1回以上生じた場合をまとめて解析している。先述の研究

結果から、妊娠期間中の血圧に時期特異性があるかどうか、また、他の交絡要因との交互作用があるかどうか、今後詳細に検討する必要があることが示唆された。

妊娠高血圧症候群などハイリスク出産では、低出生体重児を出産するリスクが高いが、妊娠期間中の血圧レベルで補正後も児の出生児体重が小さいほど妊婦の30年後の高血圧有病リスクが高いことが明らかとなり、女性の生活習慣病リスクを考慮する際に児の体重を考慮することも重要と考えられた。

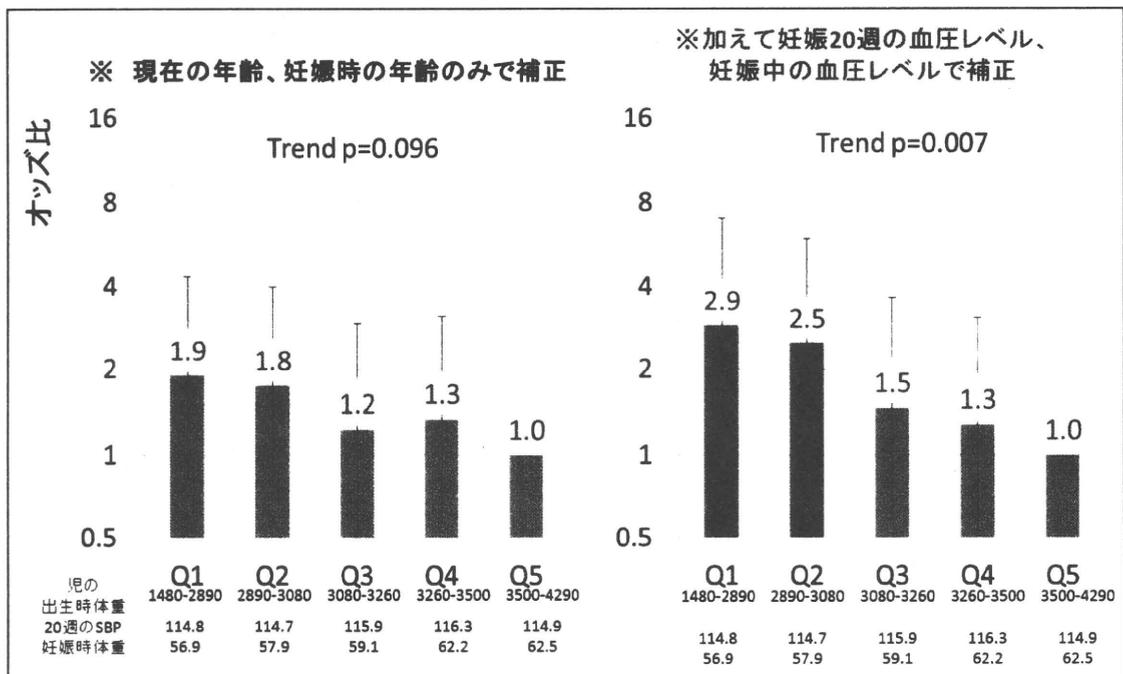


図8. 児の出生時体重と妊婦の30年後の高血圧有病リスク

E. 結論

妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、また、妊娠前体重が多いほど、30年後の生活習慣病有病リスクが高くなっており、今回の解析では妊娠22週の血圧レベルが出産30年後の高血圧有病リスクを最も良好に予測していた。児の出生時体重が小さいほど、その後の高血圧有病リスクは高値であり、交絡要因を加味して詳細に検討する必要があることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Metoki H, et al. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2010; 33: 129-34.
2. Watanabe Y, Metoki H, et al. Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2010; 28: 272-7.
3. Metoki H, et al. Diurnal blood

pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan. *Hypertens Res.* 2010;33:652-6.

4. Seki M, Metoki H, et al. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2010 Sep;28:1814-20.
5. 目時弘仁、八重樫伸生、今井潤. 家庭血圧測定とその有用性産婦人科治療 102(1), 82-87, 2011-01

2.学会発表

1. Kawaguchi M, Metoki H, et al. Decreased mid pregnancy fall in home blood pressure in relation to insulin resistance: the BOSHI study. 20th European Meeting on Hypertension (ESH), Oslo, Jun. 2010 (口頭)
2. Metoki H, et al. White coat effect in relation to gestational age in pregnant women: the BOSHI study. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension (ISH), Vancouver, Sep.2010. (示説)
3. Metoki H, et al. Smoking, passive smoking and home blood pressure values during pregnancy: the BOSHI study. 17th The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) World Congress (W5.3). Melbourne, Oct. 2010. (口頭).
4. 佐藤友里恵、目時弘仁ら、妊婦の出生体重及び妊娠前肥満度と妊娠中の家庭血圧推移: BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会(O-6)、東京、2010 年 10 月(口頭)
5. 目時弘仁ら、喫煙・受動喫煙と妊娠期間中の血圧推移: BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会(O-7)、東京、2010 年 10 月(口頭)
6. 佐々木彩乃、目時弘仁ら、正常妊娠に

おける妊娠初期へマトクリット(Ht)と家庭血圧推移との関連: BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会(P-8)、東京、2010 年 10 月(示説)

7. 星川美奈子、目時弘仁ら、母親の妊娠期間中血圧値と娘の妊娠期間中血圧推移との関連、第 31 回日本妊娠高血圧学会(P-10)、東京、2010 年 10 月(示説)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

出生コホートをを用いた前向き研究—健常 6 歳児の成長・代謝指標に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

研究要旨

成人期のメタボリック症候群の起源が胎児期にあり、胎生環境と生後の栄養環境のミスマッチがエピゲノムの変化をもたらすことがその機序であるという仮説が提唱されている。(DOHaD 説)。出生コホート研究により、胎生環境や母児間の関連が時の成長・代謝指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、昨年度に引き続き、昨年度と同じ集団の健常 6 歳児における成長・代謝指標の実態と母体の因子との関連を検討した。対象は成育コホートに登録し、5 歳時に新たに同意を得られた 585 名。身体所見、血液検査 (IGF-I、血糖、インスリン、コレステロール等を測定) を行い、身体所見と成長代謝因子の関連、母の因子との関連を検討した。同集団の 5 歳時と同様、6 歳時における身長 SDS は母の身長 SDS と有意な正の相関を示し、また出生時の身長体重とも有意な正の相関を示した。この時期の体格が母の素因に規定されることが示唆された。血中 IGF-I は身長 SDS と有意な正の相関を示し、GH 総分泌量が身長に影響を及ぼしている可能性が考えられた。IGF-I は収縮期血圧、児の肥満度と正の相関を示したが、収縮期血圧・母の体格とは相関しなかった。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生源が胎児期にあるという、胎児起源説が提唱されている。すなわち、胎児期の栄養状態、なかでも低栄養だった者は成人期の冠動脈疾患、高血圧の罹患率が高い (相対危険度 4.9)。成人疾患は胎児期の環境だけでなく、出生後の (栄養) 環境とのミスマッチが問題であり、胎児期のプログラミングと生後の再プログラミング、すなわちエピゲノムの変化の重要性も指摘されている

(DOHaD 仮説)。

昨年度我々は、出生コホート研究により、胎生環境や母児間の関連が時の成長・代謝指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、健常 5 歳児における成長・代謝指標の実態と母体の因子との関連を検討し、健常 5 歳児において、体格 (身長) は母の身長によって規定され、血中 IGF-I 値が成長に関与していることを示し、さらに 5 歳における肥満度の上昇は、標準範囲内であっても収縮期血圧上昇や HDL コレステロールの低下に帰結する可能性を示した。

そこで、同じ集団を用い、健常 6 歳児について同様の検討を行った。

B. 研究方法

国立成育医療センターにおいて 2003 年から 2005 年までに妊娠中に登録され、本センターにて分娩を行った女性 1548 名のうち、産後 5 年の時点で新たに同意を得られた女性の児 585 名に対し、6 歳時の成長、及び代謝指標について以下の項目を測定し、母児間の関連、及び出生時の体格との関連について検討した。

1) 身体計測: 身長 (身長 SDS)・体重・血圧・体脂肪率

2) 血液検査: CBC, 随時血糖、HbA1c, IGF-I, HDL コレステロール、LDL コレステロール、インスリン、グリコアルブミン

(倫理面への配慮)

本研究においては、実施するすべてにおいて保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。詳細な疫学統計上の個人情報取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行する。また、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得る。集積した個人データは個人情報保護法を遵守した方法で主任研究

者の施設内の情報管理室で管理する。

C. 研究結果

1) 6歳児の身長 SDS は出生時の身長体重、母の身長 SDS、血中 IGF-I と有意な正の相関を示した（それぞれ $R^2=0.06273$, 0.03386 , 0.1425 , 0.1236 , $P<0.0001$ ）（図 1,2）。身長 SDS は収縮期血圧、肥満度とも有意な正の相関を認めた（ $R^2=0.01262$, $P=0.0068$, $R^2=0.02036$, $P=0.0006$ ）。

2) 肥満度は出生時体重と $R^2=0.0392$, $P<0.0001$ の正の相関を示した。血圧、グリコアルブミンとは有意な正の相関（ $R^2=0.04073$, $P<0.0001$, $R^2=0.01244$, $P=0.0084$ ）、母の BMI とも有意な正の相関を認めた（ $R^2=0.05214$, $P<0.0001$ ）（図 3）。肥満度は HbA1c、血清インスリン濃度、HDL および LDL コレステロールとは有意な相関は認めなかった。

3) 血中 IGF-I は、身長 SDS と有意な正の相関を示した以外、肥満度と $R^2=0.08702$, $P<0.0001$ 、収縮期血圧と $R^2=0.01060$, $P=0.0149$ の有意な正の相関をしめしたが、出生時身長体重とは相関はなかった。母のパラメーターとは有意な相関は認めなかった。

D. 考察

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。近年 Barker らがメタボリック症候群胎児起源説を提唱し、胎児期の低栄養が児の体組織等のプログラミングをもたらすことが示された。さらに Gluckman らにより胎生環境と生後の栄養環境の不適合が成人期のメタボリック症候群につながることを提唱された。

昨年度、我々は出生コホートにより、健常 5 歳児における成長/代謝指標を測定し、5 歳における児の体格が母の体格に規定されること、また、成長と代謝の両方の指標である血中 IGF-I 値は身長 SD と有意の相関を示すことを報告した。

今年度同様の検索を同じ集団の 6 歳児において行い、身長 SDS が母の身長と有意に相関するだけでなく、血中 IGF-I とも有意に相関すること、肥満度はグリコアルブミン以外の生化学データとは相関を認め

なかったが、収縮期及び拡張期血圧、母の BMI とも有意な正の相関を認めること、IGF-I も収縮期血圧と有意に相関することが明らかとなった。

IGF-I は成長の他、栄養状態にも関連し、栄養が良いほど高値となることが知られている。また、最近の検討では、IGF-I の遺伝子多型が血圧に関連するという報告もある。今回、IGF-I の血中濃度と血圧が関連したのは、肥満度で表される体格の差を反映した者かもしれないが、興味深い結果である。

肥満度が母の BMI と正の相関を示したが、これは体質の遺伝的素因を意味するのか、食生活の違いを意味するのか、さらに詳細な調査が必要である。

E. 結論

6 歳児における身長 SDS は母の身長 SDS と有意な正の相関を示し、また出生時の身長体重とも有意な正の相関を示した。この時期の体格が母の素因に規定されることが示唆された。血中 IGF-I は身長 SDS と有意な正の相関を示し、GH 総分泌量が身長に影響を及ぼしている可能性、肥満度で示される栄養状態を反映している可能性が考えられた。IGF-I は収縮期血圧、児の肥満度と正の相関を示したが、これが IGF-I が血圧を規定する因子の一つであることを示すのかどうかはさらに検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文・総説

原著・総説

1. Yamazawa K, Akabayashi K, Kagami M, Sato T, Saito S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. Med Genet; Aug 3: Epub ahead of print, 2010
2. Sato Y, Warabisako E, Yokokawa H, Harada S, Tsuda M, Horikawa R, Kurokawa Y, Okada T, Ishizuka N, Kobayashi Y, Kishi M,

Takahashi T, Kasahara Y, Imazeki N, Senoo A, Inoue S. High cardiovascular risk factors among obese children in an urban area of Japan. *Obesity Research & Clinical Practice* 4: e333-337, 2010.

3. 堀川玲子 小児期から始まる生活習慣病-実態と予後 環境ホルモン学会 NewsLetter 12(4) 2010.

2. 学会発表

1. 1型糖尿病と自己免疫性炎症性腸疾患の合併例 堀川玲子, 野田雅裕, 阿部清美, 吉井啓介, 内木康博 第14回小児分子内分泌研究会(函館, 2010年7月3日)
2. 乳児期に糖尿病で発症し、FOXP3に新規遺伝子変異を認めた IPEX (Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy S-linked) 症候群の一長期生存例 脇和之, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 亀井宏一, 伊藤秀一 第16回小児・思春期糖尿病シンポジウム(大阪, 2010年7月11日)
3. Yoshii K, Noda M, Abe K, Naiki Y, Horikawa R. Congenital absence of the portal vein as a cause of infantile intractable hypoglycemia. 49th Annual Meeting of the European society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (Prague September 23, 2010)
4. 21水酸化酵素欠損症キャリアーオーバー女性の妊娠・出産の経験 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月7日)
5. 1型糖尿病に自己免疫性炎症性腸疾患を合併した3例 野田雅裕, 阿部清美, 吉井啓介, 内木康博, 堀川玲子, 亀井宏一, 伊藤秀一, 有安大典, 坪内

肯二, 飯島一誠 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月8日)

6. 21水酸化酵素欠損症(21OHD)の出生前診断・胎児治療を行った9例 脇和之, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 小崎里香, 勝又規行, 佐合治彦 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月9日)
7. PTUによるANCA関連血管炎寛解後に放射性ヨード治療を要したバセドウ病合併のダウン症の一女児例 内木康博, 中尾寛, 宇田川智宏, 亀井宏一, 伊藤秀一, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月9日)
8. 国立成育医療研究センターにおけるビタミンD欠乏症12例の検討 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月8日)
9. 胎生期ホルモンの空間認知脳への影響を粘土の造形表現からみた検討(第3報) 島田由紀子, 市川剛, 小山さとみ, 志村直人, 堀川玲子, 有阪治 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月8日)
10. Three Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Autoimmune Inflammatory Bowel Disease. Noda M, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Horikawa R, Kamei K, Ito S, Ariyasu D, Tsubouchi K, Iijima K (西安, 2010年11月19日)
11. Pregnancy and Delivery in 3 Women with Congenital Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K, Noda M, Naiki Y, Tanaka T, Tanae A, Horikawa R (西安, 2010年11月19日)

12. Experience of Intravenous

Pamidronate Treatment for Children
with Osteogenesis Imperfect. Naiki Y,
Noda M, Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K,
Horikawa R (西安, 2010年11月19日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

図 1

Correlation between height-SDS and maternal height

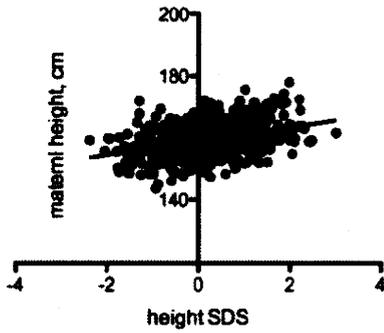


図 2

Correlation of height SDS between children and mothers

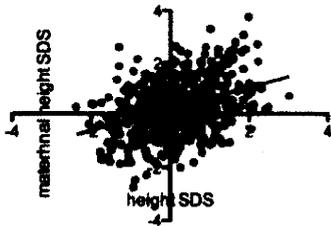


図 3

Correlation between IGF-I and % overweight

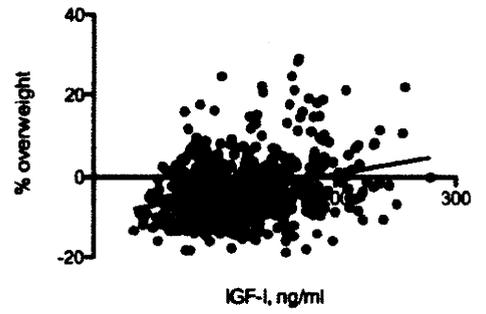


図 4

The effect of maternal BMI on % overweight

