

## 学会参加報告 : DOHaD Satellite Meeting, Rotterdam, Netherlands, December 6-7, 2012

昨年(2012年)の12月6、7日の2日間、DOHaD サテライトミーティングがオランダのロッテルダムで開催された。この学会は、先進の出生コホート研究“Generation R”を運営する Erasmus 大学メディカルセンターの主催で、日本からは、東北大学の目時弘仁先生、岩間憲之先生及び国立保健医療科学院の佐田文宏の3名が参加した。この学会では、特に、直前に Nature Genetics 電子版に発表された“New loci associated with birth weight identify genetic links between intrauterine growth and adult height and metabolism.”(Nat Genet. 2013 Jan;45(1):76-82)の論文の話題で持ちきりであった。この研究は、Generation R が参画している Early Growth Genetics (EGG) Consortium による国際共同研究で、欧州の主要な出生コホート研究が参画し、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) のメタアナリシスの最新の知見が報告された。既に、同コンソーシアムにより、出生時体重と2型糖尿病との間に遺伝的な関連が報告されていたが、この研究では、さらに成人期の血圧や身長に関しても遺伝的な関連が存在することが初めて示された。GWAS から DOHaD 学説を支持するエビデンスがまた新たに得られたことに、会場は称賛と驚嘆とで熱気に包まれていた。なお、本論文の筆頭著者(3名同等)の1名は Momoko Horikoshi という日本人研究者で、1名は Generation R に参画する Dennis O Mook-Kanamori という日本と何らかの繋がりが連想される研究者である。欧州では、出生コホート研究のネットワークによる統合研究が盛んで、GWAS の出生時表現型の感受性 SNP の研究は一段落した感があり、今後、脂質、TSH/FT4 レベル、ビタミン D、アミノ酸、アディポネクチン、脂肪酸等の他の形質との関連、次世代シークエンサーによる全ゲノムまたはエキソームのシークエンスによる比較的稀な疾患感受性 SNP の検出、DNA メチル化アレイを用いた(エピ)ゲノムワイド DNA メチル化関連解析等の方向性が示され、予備的な研究結果も報

告された。日本では、この分野の研究は立ち遅れており、今後、わが国の出生コホート研究のネットワークの構築、連携の推進の必要性を痛感した。



図1 DOHaD Satellite Meeting のテーマとスポンサー

目時先生と岩間先生からも、ご専門の立場から詳しいレポートを寄稿していただいた。

### 目時先生のレポート

本 DOHaD2012 サテライトミーティングは、Generation R study の行われている、オランダロッテルダム市にて、Erasmus MC のオーガナイズによって2012年12月6日~7日にかけて「New Developments in Developmental Epidemiology」という副題で開催された。

ゲノムに関するセッションでは、まず、Generation R 研究の対象者の背景について発表された。Generation R 研究は、多民族を対象としたリクルートを行っている。したがって、GWAS の結果を解析すると、YORUBA, CEU, CHB/JPT の中間に位置する個人が多数存在しており、研究対象者が質問票に記入する民族表記だけでは、どの民族に所属しているか分類不能であり、GWAS の結果を用いて分類することがより正しい結果になるだろうと報告していた。また、個々の遺伝子多型を評価する際には、GWAS の結果と HapMap プロジェクトの結果を用い、Haplotype データを用いて、民族差を意識しながら解析する必要があると報告して

いた。また、特に症例対象研究においては、民族差に基づく stratification が生じるので、家系情報や、主成分分析の利用によって stratification を積極的に補正していく必要があると報告していた。

ALSPAC 研究のグループからは、EGG コンソーシアム(Early Growth Genetics consortium)の結果をはじめとするデータから、児の出生体重には、ADCY5, CDKAL1, HHEX, KCNQ1, TCF7L2 などの遺伝子多型が低体重に関連し、GCK, MTN1RB が高体重に関連していたと報告していた。また、UK10K 研究として、6,000 例の症例の全エクソーム解析と、4000 例のコホート対象者に全ゲノム解析を行い、疾患遺伝子を探索していく過程が紹介された。この過程では、TwinsUK の 6000 人のデータと、ALSPAC の 8000 人のデータを使用して、直接シーケンスできない部分に関しては imputation で解析していくと報告していた。

学会の最後に、GenerationR 研究の今後について医学部長から紹介があった。地域住民のコホートであるロツテルダム研究と強く連携し、若い世代である両親の追跡と、子供の追跡を行うことで、multi-generational な研究とすると展望し、人的資源を要する生理学的検査や、ゲノムワイドのメチル化解析、エクソーム解析、イメージングに力を入れていくことが発表された。また、今まではパイロットとして 6 歳児に施行してきた MRI 検査ではあるが、今後 9 歳児を対象に MRI を全例に、脳、心血管、気道の撮影をしていく予定が紹介され、MRI Research Center の看板が学長から紹介された。全ゲノムが簡単に判明する時代になっても Generation R 研究がこの分野の研究の先頭を立っていくという意気込みを感じる学会であった。



図 2 DOHaD Satellite Meeting ポスター会場

## 岩間先生のレポート

2 題の研究発表について、レポートさせていただきます。

(1) Generation R Study の研究グループより、胎児期の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI)暴露と児の発育、神経学的予後について報告がありました。先行研究では SSRI と新生児の薬物離脱症候群、傾眠傾向、先天性心疾患との関連が報告されています。しかし、SSRI が新生児の長期予後に与える影響は明らかではありませんでした。そこで、同研究グループは、Generation R Study において、SSRI と児の予後について前向きに検討しました。

うつ病を有さない、または軽度のうつ病を有し、SSRI 非使用の妊婦から出生した児(Control 群)、うつ病で SSRI 非使用の妊婦から出生した児(Depression 群)、うつ病で SSRI を使用した妊婦から出生した児(SSRI use 群)の 3 群に分類しました。SSRI と胎児発育の関連について、児の 1 週間当たりの体重、頭囲の成長を Outcome としました。児の体重は、Depression 群は Control 群と比較し 1 週間当たり 4.4g 小さい(95%CI:-6.3~-2.4,p<0.001)という結果でしたが、SSRI use 群は有意な関連がありませんでした(-2.3g(95%CI:-7.0~2.3,p<0.32))。頭囲は、Depression 群・SSRI use 群は Control 群と比較し、それぞれ 1 週間当たり 0.08cm (95%CI:-0.14~-0.03, p=0.003)、0.18cm (95%CI:-0.32~-0.07, p=0.003)小さいという結果でした。

また、SSRI と児の神経学的予後について、広汎性発達障害、自閉症、気分障害の発症を Outcome とし、前述の 3 群で比較しました。広汎性発達障害発症のオッズ比は、Control 群と比較して Depression 群は OR1.59 (95%CI:1.19~2.11,p<0.001)、SSRI use 群は OR2.10 (95%CI:1.17~3.75,p=0.01)であり、Depression の妊婦から出生した児は広汎性発達障害の発症リスクが高く、SSRI 使用でそのリスクが増加しました。自閉症発症のリスクも同様の傾向を認め、統計学的に有意でした。気分障害発症のオッズ比は Control 群と比較して Depression 群は OR1.60 (95%CI:1.22~2.10,p=0.001)と有意に高く、SSRI use 群は有意な関連を認めませんでした (OR1.20 (95%CI:0.69~2.08,p=0.51))。

以上より、妊娠中の SSRI 使用は、これまで考えられていたよりも安全とはいえ、Depression の妊婦に対する治療は、可能ならば非薬物療法(例えば認知行

動療法、心理療法、集団療法)が望ましいのではないかと提案していました。一方で、フロアからは、この結論についてまだ早すぎるのではないかという異論も多数出ていました。

(2) カナダのダグラス病院研究センターの研究グループより、胎児期の自然災害暴露による母体ストレスと児の発達について報告がありました。Ice storm の期間に妊娠していた、または Ice storm の3カ月以内に妊娠成立した女性を対象とした前向きコホート研究 (Project Ice Storm) において、Ice storm による母体ストレスが児の発育に与える影響を検証しました。

その結果、妊娠初期に高レベルの母体ストレス暴露

があった児は頭囲が有意に小さく、妊娠中期に高レベルの母体ストレス暴露があった児は出生体重が小さいという結果で、母体ストレス暴露の時期により児への影響が異なりました。さらに、母体ストレス暴露により児の肥満発症リスク、インスリン分泌が増加しました。これは出生体重、体脂肪率とは独立した影響であり、母体ストレスは児の成長・代謝の中心的なメディエーターの可能性であることが示唆されました。

【参考】本学会のアブストラクト集は、以下の URL からダウンロードできます。

<http://www.e-pubs.nl/?epub=generationr2012>

## 日本 DOHaD 研究会：これまでの歩み

### DOHaD 研究会設立に向けた意見交換会

開催日時：2011年12月26日(月)

開催場所：銀座東武ホテル

出席者：板橋、久保田、佐田、瀧本、福岡

概要：日本 DOHaD 研究会設立を目指す有志で、研究会の目的、設立にむけてのロードマップ、発起人(研究会幹事)、規約、国内の DOHaD 研究の状況、研究費申請に関して意見交換を行った。

### 第1回幹事会

開催日時：2012年5月25日(金)

開催場所：国立保健医療科学院

出席者：伊東、久保田、佐田、瀧本、福岡、吉田

概要：規約、今後の具体的な活動計画、省庁との意見交換等について話し合った。第1回年會を8月4日(土)に国立保健医療科学院で開催することが決まった。

### 臨時幹事会

開催日時：2012年7月6日(金)

開催場所：国立保健医療科学院

出席者：杉山、佐田、瀧本、福岡(+委任状4名)

概要：規約、新幹事、第1回年會、第2回年會、今後の活動、DOHaD 日本支部と本部とのかかわり方、来年の第8回国際 DOHaD 学会(シンガポール)等について話し合った。第1回年會の具体的な内容が決まり、新幹事候補を選出した。

### 第1回年會・第2回幹事会

開催日時：2012年8月4日(土)

開催場所：国立保健医療科学院

概要：“健康と病の起源：ライフコースのスタートにできること”というテーマのもとに、基調講演1題、特別講演1題、シンポジウム3題、一般講演11題の発表が行われた。疫学、小児科学、産婦人科学、内科学、栄養学、毒性学、生理学、教育学、農学等の様々な分野の研究者等106名が参加し、活発な討論が行われた。第2回幹事会では、コアメンバーの幹事8名と新幹事・顧問13名が初顔合わせし、第2回年會の年會長、開催場所と国際 DOHaD 学会に向けて日本から発信する内容に関して話し合った。第2回年會は、瀧本幹事を年會長に、厚生労働省戸山研究庁舎(国立健康・栄養研究所)で開催することが決まった。一般講演後、ホテルカデンツァ光が丘で懇親会が行われ、和やかな雰囲気の中38名が参加し、第1回年會は成功裏に終了することができた。

### 第3回幹事会

開催日時：2012年11月29日(木)

開催場所：厚生労働省戸山研究庁舎

出席者：久保田、佐田、瀧本、福岡、宮本(+委任状23名)

概要：第2回日本 DOHaD 研究会年會(プログラム、市民公開講座、学会協賛企業の募集、懇親会会場等)、第8回国際 DOHaD 学会(シンガポール)、連携学会

としての申請、学会研究会 jp への会員管理・会費徴収の委託、年会開催者と研究会事務局との会計予算の関連、編集委員の選出、DOHaD の邦訳案作成に関するワーキンググループの設置、日本の出生コホートネットワークの構築、役員との役割分担について話し合った。第2回年会は、6月7、8日に厚生労働省戸山研究庁舎で開催し、8日の午後に市民公開講座の開催を検討した。また、新たに選出された役員・委員は以下の通りである。会計監事：山城、会計：佐田、総務：久保田、佐田、瀧本、福岡、広報：伊東、野原、編集：伊東、久保田、佐田、瀧本、吉田、DOHaD 邦訳案作成に関するワーキンググループ：板橋、伊東、松田



図3 第1回日本 DOHaD 研究会年会（国立保健医療科学院）

## 今後の日本 DOHaD 研究会及び国際 DOHaD 学会の予定

### 第2回日本 DOHaD 研究会年会

開催日時：2013年6月7、8日

開催場所：厚生労働省戸山研究庁舎

演題締切：4月30日（火）

URL: <http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/index.html>

[http://japan-dohad.kenkyuukai.jp/event/event\\_detail.asp?id=7249](http://japan-dohad.kenkyuukai.jp/event/event_detail.asp?id=7249)

### 第8回国際 DOHaD 学会

開催日時：2013年11月17-20日

開催場所：シンガポール

演題締切：5月24日（金）

URL: <http://www.dohad2013.org/>

### 編集後記

日本 DOHaD 研究会では、会員に情報を提供、共有する手段として、事務局からニュースレターを発刊することにいたしました。創刊号では、目時先生、岩間先生から DOHaD サテライトミーティングのレポートを寄稿していただき、大変有難うございました。DOHaD サテライトミーティングに参加して、欧州諸国では、多くの出生コホート研究が一致団結、切磋琢磨し、DOHaD 研究の推進と発展に貢献していることが大

変素晴らしく感じました。わが国では、このような出生コホート研究のネットワークの構築や連携研究の推進が立ち遅れていますが、本会が中心になり、少しでも欧米に追い付けるよう起爆剤になればよいと願っております。また、参考までに、これまでの日本 DOHaD 研究会の歩みを簡単にまとめました。今後、ニュースレターを定期的に発刊する予定です（佐田文宏）。

### ☆情報募集中☆

学会参加レポートや他の研究会、学会、シンポジウムのお知らせ、研究員やポストドクの募集などの情報がありましたら事務局までお知らせください。編集、広報、ニュースレター等の委員会への参加希望、研究会や年会に関するご意見・ご要望等もよろしくお願いいたします。

日本 DOHaD 研究会ニュースレター第1号

日本 DOHaD 研究会事務局

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

国立保健医療科学院 生活環境研究部内

TEL 048-458-6131, FAX 048-458-6287

E-mail [jdohad@niph.go.jp](mailto:jdohad@niph.go.jp)