

日本DOHaD研究会が本年度より日本DOHaD学会と名称を変更したのに伴いまして、本ニュースレターも「日本DOHaD学会ニュースレター」となりました。

昨年6月に第3号を発行して以来、1年余りが過ぎてしまい、昨年の第5回日本DOHaD研究会学術集会での優秀ポスター賞受賞者の言葉を皆様にお届けするのが大変に遅くなってしまいました。寄稿して下さった受賞者の先生方と読者の皆様にお詫び申し上げます。受賞された先生方のますますのご活躍をお祈り申し上げます。第4号では第6回学術集会の報告と合わせてお届け致します。

第5回日本DOHaD研究会学術集会報告

第5回日本DOHaD研究会学術集会が2016年7月23-24日に国立成育医療研究センター講堂において、秦健一郎学術集会長のもと開催されました。特別講演3演題、シンポジウム3セッションと濃密なプログラムに180人が参加し、成功裡に終えました。34ポスター演題から、鹿嶋晃平さん、王天英さん、栃谷史郎さんが優秀演題賞を受賞されました。

優秀ポスター賞受賞者の言葉

東京大学大学院医学系研究科
生殖・発達・加齢医学講座 小児科学教室
鹿嶋 晃平

今回、第5回日本DOHaD研究会学術集会におきまして思いがけず優秀ポスター賞をいただきまして、厚く御礼申し上げます。

私は現在、東京大学大学院に在学中で、早産・低出生体重児のエピジェネティクス研究を行っております。もともと新生児科医で、臨床上、関心の深かった分野の研究に運よく携わることができ、今回このような賞をいただけたのは非常に光栄なことです。

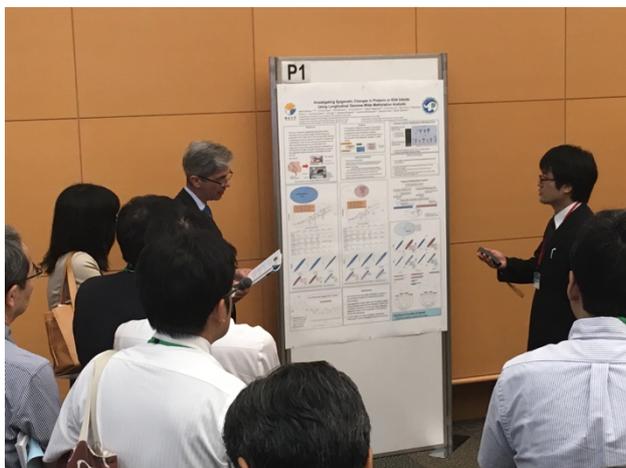
さて、発表内容ですが、「Investigating Epigenetic Changes in Preterm or SGA Infants Using Longitudinal Genome-Wide Methylation Analysis(早産児およびSGA児における臍帯血・生後末梢血検体を用いた網羅的メチル化解析)」の標題でInternational Sessionでポスター

発表を行いました。わが国の低出生体重出生率は先進国一のレベルである一方で、新生児医療の成績はトップレベルで出生体重1500g未満の極低出生体重児をはじめとする早産・低出生体重児の救命率は年々改善しています。しかし、同時にこれらの未熟児は子宮内外で極度の低栄養や低酸素のストレスに曝露されており、noncommunicable diseaseのハイリスク児ともいえます。本研究の目的は早産・低出生体重児において、胎内環境および出生後の治療がエピジェネティックな修飾状態と遺伝子発現に与える影響およびそれらの関連を検証することです。研究デザインとしては在胎週数・出生体重に関係なく、できるだけ多くの母児のペアに参加していただき、提供いただいた臍帯血と予定日付近に採取された児の生後末梢血を用いて450K(イルミナ社製の48万箇所CpG probeを搭載したメチル化アレイ)での網羅的メチル化解析を行う、というものです。最終的なサンプル数は、臍帯血が132サンプル、生後児血が70サンプルで、2種類のサンプルをいただいた赤ちゃんは63人でした。在胎33週を境界線としてpretermかlate preterm or termかという基準、出生体重10%tileを境界線としてSGAかnon SGAかという基準で、計4群に分けて、late preterm or term/non SGAの群をコントロール群にして解析を行いました。まず驚きだったのは、late preterm or term/SGAの群でほとんど有意な変化をしたメチル化部位が検出されなかったことでした。そして、2番目の驚きはSGA, non SGAを問わず早産児の群では臍帯血で非常に多くのメチル化変化部位が検出され、

その変化が予定日付近ではほとんど消失していたということ。知る限りでは、国内では早産児・SGA 児に焦点をあてた網羅的解析研究は初めてですし、海外の研究と比較してもサンプルサイズでは決してひけをとらないのですが、結果に関してはやってみなくては分からないこと、未解明なことがまだまだあることを痛感しました。臨床データや発現データとの統合・照合解析がまだ行えておりませんが、今後さらに解析を進めていく予定です。

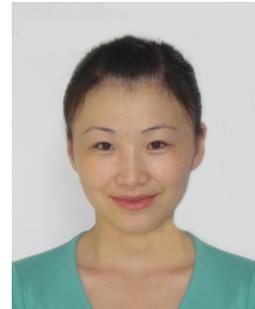
Poster Session での Discussion では色々と厳しいご指摘もいただきましたが、皆非常に建設的で有意義なものでした。特に新生児科医でもある Frank Bloomfield 教授からは含蓄が深く、世界基準からの客観的なご意見を頂戴でき大変貴重な機会となりました。また、発表と直接は関係ありませんが、今回の研究会の講演はとて内容が濃く、今後の研究へのインスピレーションが与えられました。本学術集会での数々の有難いご指摘や見聞を糧に、さらに精進し研究内容を発展させていく所存です。

最後になりましたが、この場をお借りして、ご指導をいただいている東大小児科の高橋尚人准教授と成育医療研究センターの秦健一郎部長に、また解析の面倒を最初から最後までみて下さった河合先生(成育)、実験をサポートして下さいました嘉村さん(成育)、研究の立ち上げにご尽力いただいた西村先生(東大小児科)、検体採取にご協力いただいた東大産科・小児科、墨東病院産科・新生児科の先生方に深謝申し上げます



優秀ポスター賞受賞者の言葉

浜松医科大学 神経生理学講座
王 天英



I attended 5th Annual Meeting of The Japan Society for Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD-Japan). The DOHaD-Japan promotes research into the fetal and developmental origins of disease and involves scientists from many backgrounds. This was a good experience for me to further understand the developmental programming. I feel greatly honored to be receiving the Excellent Poster Award. Here, I would like to offer my sincerest gratitude to the DOHaD-Japan as well as the members of selection committee for this honor.

I presented, as a poster, our work looking at interaction between prenatal stress and inhibitory systems of the forebrain, as well as the mechanisms to be significantly affected in prenatal stress animal model. Our study led to quite a lot of discussion with members of DOHaD-Japan. Environmental changes that occur during development and genetic factors associated with mature brain dysfunction are risk factors for later psychopathology. By using GAD67-GFP knock-in mice which underwent maternal stress (MS), we found neurogenesis of GABA neurons was disrupted in the medial ganglionic eminence (MGE) and density of parvalbumin (PV) neurons was decreased in the medial prefrontal cortex (mPFC) of stressed heterozygotes. By

contrast, these findings were not observed in wild type littermates suggesting *GADI* abnormalities may be a genetic risk factor that could interact with environmental risk factors such as MS to generate psychiatric disorders with morphological changes characterized as decrement of PV-positive GABAergic interneurons in the mPFC. The extracellular perineuronal nets (PNNs), enwrapping the PV neurons and playing a critical role in maturation of PV neurons during development, was also decreased in the mPFC of stressed heterozygous. DNA methylation analysis showed methylation rate was higher in maternal stressed animal. Among multiple genes, Fukutin (*Fktn*) responsible for Fukuyama type congenital muscular dystrophy was hypermethylated. It is reported that deletion of *Fktn* decreases the laminin and the perlecan bindings to and glycosylation of α -dystroglycan

(α -DG), causing neurogenesis and migration disorders and also affecting synaptic plasticity. We further examined the glycosylation of α -DG and found the glycosylated pattern of α -DG was decreased in the mPFC. Currently we are using this animal model to investigating the behavioral consequences and characterizing intrinsic electrophysiological properties, which is important for gaining deeper insights into the role of environmental and genetic events in the pathophysiology of psychiatric disorders.

Finally, I would like to thank Prof. Astuo Fukuda for all his supports and instructions in this project. I would also like to thank Prof. Yuchio Yanagawa, Prof. Kenichiro Hata, and Dr. Tomoko Kawai for their cooperation. I would welcome receiving suggestions so we can further improve our research associated with developmental programming.

第 6 回日本 DOHaD 研究会学術集会報告

学会となって初の学術集会である第 6 回日本 DOHaD 学会学術集会が 2017 年 8 月 26-27 日に早稲田大学理工学院西早稲田キャンパスで福岡 秀興 学術集会長のもと開催されました。特別講演 3 演題、教育講演 5 演題、シンポジウム 2 セッションと幅広いプログラムに加え、第 57 回日本先天異常学会との合同学術集会と新しい試みに 194 名が参加し、成功裡に終えました。トラベルアワードに神崎 剛さんが、60 演題も集まったポスター演題から中村 彰男さん、根本 崇宏さん、佐藤 由美さんが優秀演題賞に選ばれました。

トラベルアワード受賞者の言葉

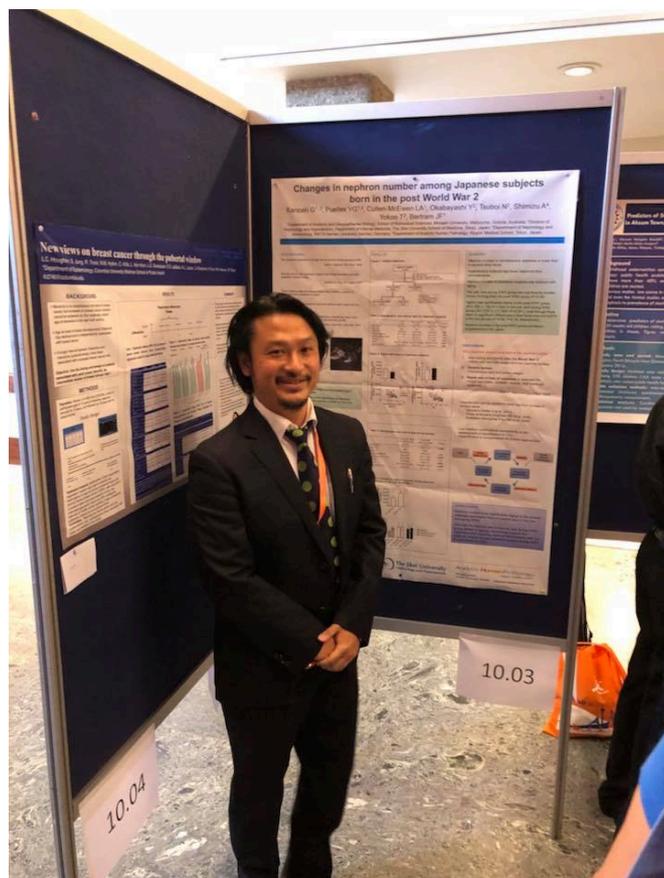
DOHaD World Congress 2017 に参加して

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
神崎 剛

この度は第 6 回日本 DOHaD 学会学術集会においてトラベルアワードを受賞させて頂きまして、大会長の福岡秀興教授ならびに選考委員会の先生方に厚く御礼を申し上げます。

お陰様で 10 月 15~18 日にオランダのロッテルダムで開催された DOHaD World Congress 2017 に参加でき、「Changes in nephron number among Japanese subjects born in the post-World War 2」という演題でポスター口演をさせて頂きました。

近年、腎臓の構成単位であるネフロン数に、予想された以上の個体差があることが報告され、その相違が高血圧や慢性腎臓病の発症や病態と関連していることが指摘されています。またこれまでの研究から、個人のネフロン数の決定には、出生時体重など母胎環境が重要な因子として挙げられており、ネフロン数研究は DOHaD 仮説を強く支持するものの一つと考えられています。しかしながら、これまでの研究は欧米人を対象と



しており、日本人を含めアジア人のネフロン数については検討されていませんでした。そこで私は、Monash 大学 John Bertram 教授らのもと、日本人 64 症例のネフロン数を計測し、彼らの有する他民族の計測結果と比較しました。興味深いことに、日本人のネフロン数は他民族と比較し約 65 万個と少なく、また戦前戦時中から戦後にかけて著明な増加を認めていることが判明しました。これらの結果は、戦時中の母胎環境がネフロン形成に影響を及ぼしたことを示唆し、1944 年から 1945 年にかけて起きたオランダの飢餓事件が示した低栄養と生活習慣病のリスクの関係に通ずるものと考えられます。

DOHaD 仮説は、世界から年々強い関心が寄せられており、今回の DOHaD World Congress においても様々な国から沢山の研究が発表されていました。一方、日本における DOHaD の認知度は未だ十分とは言えず、特に内科学からの参加者は少ない印象を受けました。

先進国の中でも低出生体重児の増加が著しい日本ですが、今後は慢性疾患の予防のためにも、産科医・小児科医のみならず内科医の介入が必要と考えられます。この日本人ネフロン数研究が内科医の DOHaD に対する関心に繋がっていくことを私は望んでおり、また日本における DOHaD の啓蒙活動にも従事していきたいと思えます。

最後になりますが、今回の DOHaD World Congress 2019 はメルボルンで開催され、私の留学先の supervisor であった Monash 大学 JohnBertram 教授が幹事をされます。最近、豪州の医学研究や医療技術は飛躍的な進歩を遂げており、さらにエコノミスト誌が発表した「世界の住みやすい都市ランキング」においても、メルボルンをはじめ多くの豪州都市が TOP10 内に位置しています。そのため世界各国から医師、医療従事者、研究者も数多く集まってきています。今回の DOHaD World Congress 2019 に日本から多くの方が参加されることを楽しみにしております。

優秀ポスター賞受賞者の言葉

第6回 日本 DOHaD 学会学術集会 優秀演題賞を受賞して

群馬大学 大学院医学系研究科 病態腫瘍薬理学

中村彰男

2017年8月26-27日に、早稲田大学・理工学部キャンパスで開催された「第6回日本 DOHaD 学会学術集会」に初めて参加させて頂きました。はじめての学会参加にもかかわらず「優秀演題賞」に選出させて頂き、大会長の福岡先生、ならびに選考委員会の先生方に厚く御礼申し上げます。本学会に参加したきっかけは、昨年、北九州で開催された第5回妊娠前・胎生期・小児期における環境と発育・健康影響に関する国際会議(PPTOXV)で福岡先生と佐田先生に出会い、日本

DOHaD 学会についての話を伺い、学会に入会させて頂きました。このような出会いがあり、初めて学術集会に参加させて頂いたのも何かのご縁だったのだろうと思えます。

私は筋肉研究で有名な故、江橋節朗先生の「平滑筋のライオトニン活性」の研究を引き継いだ群馬大学名誉教授の小濱一弘先生のもとで「平滑筋の収縮制御機構の解明」について研究に取り組んで来ました。特に、アテローム性動脈硬化性疾患に血管平滑筋細胞の脱分化が深く関与している事から、平滑筋細胞の収縮型から増殖・遊走型への形質転換機構に関してオミックス研究をベースにして研究してきました。

10年程前、大学院生として、管理栄養士の河原田先生(現、高崎健康福祉大学)が研究室に来られ、何か栄養学に関わる事で指導して欲しいということで、糖尿病のお母さんから生まれた子供の合併症に関する研究テーマを学位論文に選びました。はじめに、ストレプトゾトシンを用いて、糖尿病の妊娠モデル動物の作成からスタートしたのですが、これがなかなか大変でした。母胎の血糖値が500 mg/dL を超えると、ほとんどの場合は子宮内胎児死亡でした。そこで、ストレプトゾトシンの尾静脈投与量を調節しながら400 mg/dL 前後をキープしてなんとかコンスタントに仔を得ることに成功しました。仔の心臓の Akt 関連シグナル伝達を調べて見ると、Akt のリン酸化レベルや mTOR の発現が有意に低下し、インスリン抵抗性が惹起されている事がわかりました。そこで、妊娠期間中、母親に普通餌とそれにラードと魚油を加えた3群で生まれてきた仔の心臓を調べて見ると、ラードを負荷した群ではさらに Akt 関連シグナル伝達の障害が増加していました。しかしながら、魚油を摂取した母親からの仔の心臓ではそれらが改善されていました。そこで、何故、母親の子宮内高血糖環境が生まれた仔の心臓の Akt 関連シグナル伝達に障害をもたらすのか？魚油のどの様な成分がそれを改善するかを確かめるために、魚油に含まれる ω -3 不飽和脂肪酸のエICOSAペンタエン酸(EPA)に着目して、それぞれのコントロールと糖尿病の母親から生まれた仔の心臓から初代心筋培養細胞を単離培養して調べました。その結果、

子宮内高血糖環境では、心臓のタンパク質の過度の糖化による慢性炎症が引き起こされ、その結果、インシュリン抵抗性が惹起されている事が明らかになりました。そして、魚油に含まれる EPA にその改善効果がある事も明らかになりました。学位取得後も河原田先生の研究室との共同研究は今も続いています。DOHaD 研究は子宮内の低栄養環境の研究によりスタートしましたが、我々の研究のように、子宮内の過栄養環境でも生まれてきた仔に様々なリスクが伴う事が明らかにされつつあります。さらに、子宮内高血糖環境は生まれてきた子供の様々な臓器において過度の糖化が見られるばかりでなく、ヒストンのメチル化なども亢進している事がわかっています。このことから、ヒストンコードによるエピジェネティクス制御にも何らかの影響が及んでいる可能性が考えられます。

最後になりましたが、今回の受賞にあたりましては高崎健康福祉大学の河原田律子先生をはじめとする多くの学生のご支援にもとづく賜物であり、この場をお借りして、厚くお礼申し上げます。私にとって DOHaD 学会は、医学だけでなく、多くの分野の研究者による学際的な研究に出会い学ぶことができる学会です。今後とも DOHaD 研究と教育に邁進していきたいと思っておりますので、学会の諸先生方のご指導ご鞭撻をよろしくお願いいたします。



共同研究を行っている高崎健康福祉大学の河原田研究室の学生の皆さんと。後列向かって一番右が筆者、前列の左端が河原田律子先生。

優秀ポスター受賞者の言葉

第 6 回 日本 DOHaD 学会学術集会 優秀演題賞を受賞して



日本医科大学生理学(生体統御学)
根本崇宏

この度は第 6 回日本 DOHaD 学会学術集会におきまして、優秀演題賞を頂き、大会長の福岡秀興先生ならびに選考委員の諸先生に深く感謝致します。研究会から学会になった記念すべき年にこのような賞を頂き、感激しております。

私は第 3 回 DOHaD 研究会学術集会から参加させて頂き、一貫して低糖質カロリー制限母ラットからの出生モデルを用いた疾患発症機序の解明と早期抽出・早期介入の可能性を探る研究を行ってきました。今回の発表では、モデルラットでみられるストレス負荷後の血中コルチコステロン濃度の長期持続に対し、母ラットの母乳を介したメチルドナーの補充効果を検討したものです。母ラットにメチルドナー食を給餌すれば母乳を介して仔にメチルドナーが供給されること、出産直後の早期であればストレス負荷後の血中コルチコステロン濃度の変化を正常化できること、離乳後の仔に与えたのでは効果がみられないことを明らかにしました。また、以前下垂体に発現する microRNA の一つの miR-449a 発現誘導の障害によるグルココルチコイドフィードバックの異常を報告(第 4 回 日本 DOHaD 研究会学術集会 および J Endocrinol 224, 195-203, 2015) 致しましたが、この miR-449a がエクソソームとよばれる小胞に包まれ血液中へと放出されること、メチルドナー補充ラット仔では下垂体における miR-449a の発現調節と血中エクソソーム

内包 miR-449a の含量が正常化することも明らかにしました。これらの結果は、現在本邦で実現が切望される先制医療に対し、血中 miR-449a 量の測定による早期抽出とメチルドナー補充による早期介入の可能性を示す結果になったのではないかと考えております。

研究をさらに発展させ、日本 DOHaD 学会のさらなる

発展に貢献したい所存でございますので、言語ともご指導ご鞭撻を頂きますようよろしくお願い申し上げます。最後に、本研究に協力くださいました研究室の皆さんと過酷な動物実験をお手伝いしてくれた歴代の卒業研究の学生さんに感謝致します。

日本 DOHaD 学会ニュースレター第 4 号

日本 DOHaD 学会事務局

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町
513 早稲田大学研究開発センター120-5号
館409 早稲田大学ナノ・ライフ創新研究
機構内 福岡研究室

TEL: 03-5286-2679

E-mail jdohad-soc@umin.ac.jp