

## 第7回日本 DOHaD 研究会学術集会報告

第7回日本 DOHaD 学会を主催して

順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座

特任教授 山城雄一



今年春から夏にかけての異常気象は、学会を主催する者にとって台風、豪雨更には地震にまで心配の種が尽きる事は無かったが、幸い8月17日(金)・18日(土)は、猛暑は兎も角、天気恵まれ無事開催出来ました。このような状況から、DOHaD 学会運営委員の方々の強力なご支援、プログラム委員会による学術的に魅力がありかつ演者の方々の充実した内容のご発表が期待に答えて、総参加者数が225名と、かつてない盛大な学術集会となりました。多くの方々から直接或いはメール等にて、盛会と充実したプログラムを称えるメッセージを頂き、主催者として大変嬉しく光栄に存じました。

プログラムとして、一般演題30題(口演、ポスター)、特別講演2題(演者は、ドイツ、ミュンヘン大学教授で、現在、国際小児消化器肝臓栄養学会連盟 FISPGHAN 会長の Prof. Berthold Koletzko、そしてその奥様で同大学教授でヨーロッパ小児消化器肝臓栄養学会 ESPGHAN 理事の Prof. Sibylle Koletzko)、教育講演2題(浜松医科大学附属病院周産母子センター 伊東宏晃教授、沖縄県立中部

病院前院長 安次嶺 馨先生)、シンポジウム3テーマ

(1. 腸内細菌叢と栄養; シンポジスト4名、2. 妊婦の健康状態と出生児の成長、発育; シンポジスト4名、3. DOHaD と主要臓器の予後; シンポジスト4名)、ランチョンセミナー2題(演者は、東京女子医科大学小児科 永田 智教授、順天堂大学医学部附属練馬病院小児科 新島 新一教授)、そして会長講演として、“帝王切開出生児の腸内細菌の異常 —DOHaD の観点から考察—”、の演題で行なった。

当学会を主催するに当たり、基本概念として“腸内細菌は DOHaD の重要な環境因子の一つ”を掲げた。DOHaD は Prof. David Barker らが当初提唱した“成人病の胎児期発症”説に始まり、その後の有力なエビデンスを基に修正が加えられ、現時点での概念を簡単に述べると、“生命誕生前後から成長の早期過程の環境がその後の健康と疾病発症リスクに影響する”と解釈出来る。基本的には、妊婦(妊娠前及び妊娠中)そして出生後の乳幼児期(受精後1,000日間)の栄養状態が重要である事に変わりはないが、栄養と密接に関係する腸内細菌の役割が、近年の研究成果から、極めて重要である事が判明して来た事がある。このような背景から、現在の小生の主たる研究テーマの一つが腸内細菌である事に、我田引水の批判は免れないが、DOHaD に都合よく関連付け、プログラム委員の先生方のご理解を得て、上記のプログラムが完成した経緯がある。そして、当基本概念から、テーマとして、これから考えるべき DOHaD—腸内細菌と栄養、分娩様式、主要臓器の予後—、が必然的に浮上し、このテーマに基づいてプログラムが構成された。

更に近年の研究から、腸内細菌は母体から胎児(例、羊水)、新生児(例、産道)、乳児(例、母乳、経皮)にカッコ内のルートを紹介し垂直伝播し、腸内細菌の直接あるいは短鎖脂肪酸などの代謝産物を介しての免疫、代謝シグナルが腸管そして腸管外の脳を含む遠隔臓器にも、

種々の影響を及ぼす事が明らかになって来ており、正に DOHaD の研究テーマの重要課題である。多くの講演やシンポジウムがこれらの点に焦点を当て、討論が行なわれた事は当然であった。これが反映したと思われるが、多くの参加者から、DOHaD として腸内細菌の役割がよく理解出来て、今後の医療活動、研究をする上で参考になった、との賛辞を頂き、開催主題は妥当であったと、開催責任者として安堵した次第である。

なお、当学会の開催には、株式会社ヤクルト本社、バイエル薬品株式会社、JCR ファーマ株式会社の多大なご支援を頂きましたこと、紙面を借りて深謝申し上げます。また、開催前、開催中そして開催終了後の事務的管理、学会遂行の面で当研究講座および関連支援者の方々の熟練かつ献身的な仕事のお蔭で無事閉会出来ました事を結びの言葉とさせていただきます。

2018 年、紅葉が映える秋晴れの日、ご参加頂いた方々への感謝を込めて。

#### 最優秀演題賞受賞者の言葉

浜松医科大学

**Jeenat Ferdous Urmi**



I am Jeenat Ferdous Urmi, have graduated from Holy Family Red Crescent Medical College and Hospital under University of Dhaka, Bangladesh. After my graduation I have worked in Radda MCH-FP center as a Medical officer and Trainer for 1 year. Currently, I am a fourth year PhD student, in Hamamatsu University School of Medicine (HUSM), in Dept. of Obstetrics and Gynecology. Fortunately, I got the opportunity, to study in

the same university as my father Prof. Dr. Md. Abdul Halim. I hope I can utilize this opportunity, to nurture my knowledge to contribute in science.

I am very much honored and grateful to the society of Japan DOHaD to give our study such recognition. I would like to express my utmost gratitude to the organizers, granting me the title of excellence award in the 7th Annual conference of Japan DOHaD for the poster presentation.

I have come to know about DOHaD society while working with Prof. Dr. Itoh Hiroaki. Considering rising prevalence of low birth weight, small for gestational age due to maternal low caloric intake in Japan, developmentally programmed metabolic disease outbreak in very near future, is alarming. In contrast, in my birthplace Bangladesh, maternal malnutrition is high due to lack of knowledge regarding nutrition or awareness about perinatal care. In Dept. of OBGY at HUSM, there are many progressive research based on the concept of DOHaD including our study. Also team of researcher are studying role of placenta in early neonatal developmental period. Population at verge to develop non-communicable diseases like Bangladesh also seeks attention of DOHaD. In future, I hope to collaborate with Japan to promote DOHaD in my country.

Our study focuses on the effect of the maternal caloric restriction on long-term risk to develop NAFLD in offspring by epigenetic modification. In our prior studies we have reported that, Undernourishment (UN) *in utero* primes hepatic steatosis after post-natal obesogenic diet by local Endoplasmic reticular (ER) stress integration in hepatic tissue and alleviation of ER stress can improve the adversities in a mouse model {Muramatsu-Kato, 2015 #13}. Therefore, we aimed to study the precise cellular and molecular pathway by observing genetic profiling by Microarray analysis and epigenetic alteration by Chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay and DNA methylation by MBD based genome-wide methylation sequencing.

We have used mouse model of UN *in utero*, which is well established in our previous studies {Yura, 2005 #101}{Yura, 2008 #27}{Itoh, 2011 #130}. In brief, we purchased

C57Bl/6NCr pregnant mice and half of the dam was restricted to 40% of regular chow diet (RCD). We considered only the offspring; UN-Veh and NN-Veh (normal nutrition) for further study and provided them high fat diet (HFD). At 17 weeks pups were further divided into two groups with or without TUDCA. Sampling was done at the end of 22 weeks. Blood and tissue was taken for further analysis.

Microarray study revealed many possible genes behind the pathophysiology of hepatic steatosis among all the differentially expressed ones. We identified 15 genes of interest (GOT) which were altered by UN *in utero* and restored back to normal by TUDCA treatment. Thereby we focus our study on Cell death inducing DNA fragmentation factor A and C (*Cidea* and *Cidec*), a lipid droplet (LD) size modulator, and due to their most relevance to pathophysiology. Recently hepatic steatosis is defined as accumulation of LD, and size of the LD was also altered accordance to the genetic expression of *Cidea* and *Cidec*.

To investigate the explanation behind these heightened genetic expression we performed epigenetic analysis. Intriguingly, MBD sequencing showed no significant methylation peaks alteration around *Cidea* and *Cidec* by UN *in utero* or TUDCA treatment. However, CHIP assays showed positive correlations with modifications such as; di-methylations of H3K4, H3K27, and H3K36, and acetylation of H3K9. Moreover, TUDCA, a secondary bile acid, was able to restore the chromatin modifications to repress the genetic expression by remodeling to heterochromatin particularly in UN *in utero* group.

Our study suggests that, *Cidea* and *Cidec* probably are playing a key role in developmental origins of hepatic steatosis. Furthermore, provides a novel therapeutic target for developmentally programmed hepatic steatosis and contribute in future spectrum of precision medicine.

I would like to also thank Prof. Dr. Itoh Hiroaki for all the guidance, and Dr. Keiko Muramatsu-Kato, Dr. Yukiko Kohmura-Kobayashi, Prof. Dr. Kazuki Mochizuki, Prof. Dr. Takeo Kubota, Prof. Dr. Naohiro Kanayama for kind support in this project. Any suggestions or comments are welcomed to improve our study in future.

## 優秀演題賞受賞者の言葉

日本学術振興会 特別研究員

国立健康・栄養研究所 流動研究員

青山友子



2018年8月17日18日にかけて開催された「第7回日本DOHaD学会学術集会」におきまして、「日本人女性の血糖管理指標に及ぼす出生体重と運動習慣の影響」というタイトルで発表を行い、優秀演題賞を受賞いたしました。過分な賞をいただき、身に余る光栄に存じます。ですが、本学会ではおそらく少数派であろう「運動」に関わる研究領域にも光をあててくださったことに対して、大変嬉しく存じます。

私は博士課程よりDOHaD説に興味を持ち、「出生体重等の要因が将来の健康や疾病リスクをどの様に決定づけるのか」について、ヒトを対象とした研究により実証を試みてきました。同時に、低出生体重による負の影響を消去できる要因を見つけたいという発想のもと、「DOHaDに関連した運動の効果」についても検証を積み重ねてきました。今回発表した研究もそれに通じるもので、岡山県にある健康増進施設利用者の健診データを活用して、成人女性における出生体重と血糖管理指標(HbA1c)との関係を、運動習慣がどの様に修飾するかを横断的に検討したものです。

検討の結果、非糖尿病の成人女性において出生体重は、腹囲を指標とした肥満や糖尿病の家族歴とは独立したHbA1cの決定要因であることが示され、出生体重1kgの低下はHbA1c 0.3の増加に相当すると予測されました。また、この関係性は、質問紙で調査した運動習慣(1日合計30分以上を週2回以上行い、3か月以上継続しているか

否か)や、活動量計を用いて評価した日常生活における歩数や身体活動量(中高強度活動の実施時間)で調整しても、ほとんど変わりませんでした。これらの結果から、「日本人女性において出生体重は、現在の運動習慣や歩数・身体活動量とはほぼ無関係に血糖管理指標と関係している」ことが理解されます。

実は、この研究を計画した当初は「出生時の要因が将来的な健康に及ぼす負の影響は、出生後の生活習慣(運動)によって消去できる」という仮説をたてていました。しかし、今回の研究により、低出生体重が成人期の糖代謝に及ぼす負の影響に加えて、その影響を出生後の運動習慣によって消去することの難しさが示唆されました。したがって、仮説は否定されてしまったわけですが、その一方で出生前からの生活習慣病対策が重要となる根拠の一端が示されたのではないかと考えます。

今回の研究結果も踏まえた上で、現在、生活習慣病予防に対する早期介入の重要性を強く認識しています。そこで、今年度より最初の1000日の「栄養」に焦点をあてて、乳児期までの栄養学的要因(妊娠中の母親の栄養摂取状況および生後早期の児の母乳摂取状況)と児の運動発達との関係を明らかにする研究に着手しています。将来的には、子どもの健やかな運動発達を促す栄養学的アプローチ法につなげることを目指しております。なお、この研究計画の一部は、ニュージーランド Auckland 大学 Liggins 研究所において実施させていただく予定です。このような貴重な機会を得ることができたのも、2016年にDOHaD学会に関係する先生方が中心となって開催された日本とニュージーランドの二国間セミナーに参加したことがきっかけです。若手研究者を支援し、このような可能性を切り開いてくださった学会関係者の先生方には、この場をお借りして心より感謝申し上げます。また、日ごろより研究に対してご理解・ご支援をいただいております、国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部の瀧本秀美部長に感謝の意を申し上げます。今回の受賞を励みに、さらに研究に専念していく所存ですので、今後ともよろしく願いいたします。

## DOHaD ANZ Conference 2018に参加して

中央大学保健センター

佐田 文宏

DOHaD ANZ Conference 2018は2018年7月19日(木)~20日(金)にオーストラリアのシドニーで開催されました。前日の18日にはシドニー大学でプレカンファレンスプログラムがあり、半日コースのEvolution、Epigeneticsおよび1日コースのInterventionの3コースが用意されていました。18日の朝、シドニーに到着するため、午後から始まるEpigeneticsのコースにも参加することにしました。このコースは、最新のDOHaDに関連するEpigeneticsの研究の紹介と新しい学際的なDOHaDに関連するEpigeneticsの共同研究プロジェクトを推進することを目的とするワークショップで、動物モデルから始まり、父親のエピジェネティックな世代間伝達、MicrobiomeとDOHaD、思春期のEpigenetic landscapeなどが取り上げられました。

最近、エピゲノムワイド研究(EWAS)の普及により、様々な新しい知見が得られていることを学びました。

19日から始まった本カンファレンスは、ダーリングハーバーに面したJones Bay Wharf内のDolton Houseというレストラン兼イベント会場で開催されました。



### DOHaD ANZ Conference 2018の開催された会場

ニュージーランドからはPeter Gluckman卿、2年前の日本-ニュージーランド2国間DOHaD交流セミナーでお世話になったFrank Bloomfield教授、Jacquie Bay女史などお馴染みの先生方も参加されていました。2日間とも、午前中は大会場で講演やシンポジウムが行われましたが、午後からはテーマ毎のシンポジウムがパラレルセッションで行われました。DOHaD関連のEvolution、Microbio

me、Next Generation Birth Cohorts、Paternal Health、Adolescenceなど魅力的なテーマが取り上げられ、パラレルセッションではどちらのセッションを選ぶかを決めかねることも度々ありました。今回、特に印象に残ったのはPreconception Health とNext Generation Birth Cohortsでした。

早期介入研究の先進国では、介入のターゲットは、もはや妊婦や子どもではなく、妊娠前の若年者に移っているという世界の研究の趨勢を感じ取りました。同時に、男女（雌雄）とも長期的な影響をメカニズムの面から詳細な解析が行われ、早期介入に関しても、ライフステージに応じた具体的な介入法が検討されていることを学びました。この講演には、英国サウサンプトン大学からKeith Godfrey教授が招かれ、Lancetに掲載された特集論文をご紹介されました。

また、Next Generation Birth Cohorts の例として、Generation Victoria (Gen V)が紹介されました。Victoria州の全出生児を対象とする16万人規模という世界最大級の先進のBirthCohortが計画されていることを知りました。大規模BirthCohortは維持・管理するのが難しく、米国、英国では相次いで中止になったばかりなので、新たにこのような大規模BirthCohortの計画があることには本当に驚きました。このBirth Cohortを準備している研究者達は、この研究によって、未解決の健康問題でも数十年後にはほとんど全て解決できると意欲に満ちていました。さらに、参加者や一般の人々からも建設的な意見を広く募集し、万全を期しているようでした。

学会初日の夜には、シドニー湾をナイトクルーズする

学会ディナーが企画されていました。学会ディナーの参加者には、チケット代わりに白い水兵帽を渡されました。初日の学会講演の終了後、ディナー参加者とともに近くのCasino Wharfまで歩き、Captain Cook III号に乗船しました。参加者は全員水兵帽を被り、オーストラリア料理の立食ディナーとシドニー湾の約3時間のナイトクルーズを楽しみました。シドニーの街の美しい夜景を船上から眺めることができました。特に、ライトアップされたオペラハウスが暗闇の中に鮮やかに浮かび上がった絶景は素晴らしく、今でも印象に残っています。

シドニー湾を一周するナイトクルーズの学会ディナー DOHaDの国際学会・シンポジウムに参加すると、いつも驚くような素晴らしい発見があり、わくわくするような気持ちになって帰国することが多く、機会があれば参加したいと思っています。今回は、オセアニアで開催された地域のカンファレンスなので、出発前はあまり期待していなかったのですが、国際学会と変わらず多くの新しい発見があり、思い出深いカンファレンスになりました。来年には、国際DOHaD学会がいよいよオーストラリアのメルボルンで開催されます。今度はどのような素晴らしい発見があるのだろうと、今から待ち遠しく思っています

日本 DOHaD 学会ニュースレター第5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413

早稲田大学ナノライフ創新機構内

TEL/FAX : 03-5286-2679

e-mail : jdohad-soc@umin.ac.jp

