

Vol. 1, No.1

第1巻 第1号

DOHaD 研究

Developmental Origins of Health and Disease Research

August 2012

平成 24 年 8 月

第1回 日本 DOHaD 研究会年会講演集

日本 DOHaD 研究会

The Japan Society for Developmental Origins of Health and Disease

第1回 日本 DOHaD 研究会年会

講演集

健康と病の起源：ライフコースのスタート
にできること

日時：2012 年 8 月 4 日（土）

会場：国立保健医療科学院 交流対応大会議室

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

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

目 次

設立趣意	1
祝辞	2
開催挨拶	3
プログラム	5
運営上のご連絡	7
交通案内	8
基調講演	9
特別講演	1 1
シンポジウム 1	1 4
シンポジウム 2	2 1
シンポジウム 3	3 1
一般講演	3 9
DOHaD 関連サイト・文献	6 0
資料 1	6 8
資料 2	7 1
資料 3	7 2

日本 DOHaD 研究会設立趣旨

(代表幹事) 福岡 秀興

(代表副幹事) 佐田 文宏、久保田 健夫

(幹事) 板橋 家頭夫、伊東 宏晃、金山 尚裕、
西條 泰明、杉山 隆、瀧本 秀美、土屋 賢治

(2012 年 6 月 15 日現在)

生活習慣病を含む多因子疾患が世界的に爆発的に増加し、今後の国の発展に甚大な影響が及ぶことが危惧されている現在、「受精時、胎芽期、胎児期の子宮内及び乳幼児期の望ましくない環境がエピゲノム変化を起こし、それが疾病素因となり、出生後の環境との相互作用によって疾病が発症する。生活習慣病等の多因子疾患はこの 2 段階を経て発症する。」という「医学学説」が注目されており、関連した疫学研究、動物実験の莫大なエビデンスが集積されてきている。妊娠は疾病素因の有無を判定する負荷試験と考えられ、出生時体重が軽かった妊婦は妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群のリスクが高く、その群は分娩後にやがて糖尿病・高血圧を発症していくのは理解できる現象ともいえる。さらに、統合失調症・双極性障害は 2 型糖尿病、脂質異常症等の合併率が高く、その逆も明らかになってきた。これらの疾患群には、共通した胎生期及び出生後短時間に起こったエピゲノム変化に由来すると想定されている。それ故これらの疾患は **Non communicative disease** (生活習慣病をはじめとする非感染性の慢性疾患) という名称で統一されつつある。この学説は疾病発症機序・治療及び医療本来の姿である予防医学の基本的な考え方のパラダイムシフトを示すものである。この視点から疾病予防や治療を行わなければ、本質的成果は期待できない。さらに経済学、社会構造へもこの視点がなければ本質は解明できないであろう。それ故この説は第二のダーウィニズムと断言しても決して過言ではない。次世代の健康と安全のためには、我々社会を構成する全員が分野を問わず、この考え方を理解したうえで、研究活動のみならず実践活動を推進すべき社会的使命を負っている。

この学説は DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) という概念に大きく発展し、私たちの「日本 DOHaD 研究会」はその研究をさらに発展させ、新知見の共有と社会的使命を果たすべき学術団体として設立された。以前より国際 DOHaD 学会(The International Society for Developmental Origins of Health and Disease) 会長 Mark A. Hanson (英国サウザンプトン大学教授) は、日本の現況とその必要性の高さから、日本に連携学会を設立し、国際学会と情報交換を行いつつ、新たな生命・社会科学を推進すべきであると主張されてきた。出生時体重の減少傾向、低出生体重児の割合の増加、小児及び成人の生活習慣病の増加、若年女性の「やせ志向」とそれに伴う栄養摂取不足の蔓延、さらに強いストレス環境の恒常化等の特徴とする日本こそ、この学説を周知すべき緊急性の高い国であり、この研究会の意義は極めて大きい。学際的な多くの分野の方々が本研究会へ参加いただき、次世代の健康と安全を目指すという共通意識のもとに、活発に活動していきたく期している。



**International Society for
Developmental Origins of Health and Disease**
www.dohadsoc.org



24th July 2012

Dear Friends

I am delighted to hear that you have been able to form a Japanese DOHaD Society and, on behalf of the International DOHaD Society, I congratulate you all on this achievement. As many of you know, I have visited Japan many times over the last 20 years and have always been impressed by the excellent biomedical science performed there, from epidemiological studies to basic mechanistic investigations and discussion of possible interventions. Japan has provided some unique insights into DOHaD. I have many colleagues and friends in Japan, as I know that many other members of the DOHaD Society do too, and it is always delightful to visit and hear of the latest research findings. I am sure that over the next few years it will be possible to organise some excellent workshops and conferences on DOHaD in Japan, to continue the tradition you have established and to share your research and clinical experience with us all internationally.

I wish you all the best for your inaugural meeting this August and for much success in the future endeavours of the Japanese DOHaD Society.

Yours,

**Professor Mark Hanson
President, International DOHaD Society**

開催挨拶

DOHaD への熱き思い

佐田 文宏
国立保健医療科学院

DOHaD 研究会を設立のために何度か有志で意見交換したにもかかわらず、具体的な方策が浮かばず、このまま先延ばしかなと思った時、とりあえずお盆の前か後の皆が集まりやすい時に、一度、自分達の研究を発表し、自己紹介する機会を作ろうと提案が契機となり、今回、第1回日本DOHaD 研究会年会を開催することになりました。最初は、せいぜい10~20人位で、小さな会議室でこぢんまりとした集会を開催する予定でした。それが、ごく短期間の間に、ホームページを開設し、種々の学会やメーリングリストに研究会や年会の案内を出したところ、毎日、研究会への入会や年会への参加の問い合わせがあり、このような研究集会を開催することができました。有志の皆さんの頑張りに感謝しています。

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) は、少々わかりにくい学説で、注意深く、これまでの研究の足跡を辿らないと意義はわからないと思います。私も認識が不十分だったときには、"DOHaD"は一文字だけ小文字の奇妙な略語だと思い、ロゴマークのDOHaD ベビーには目を閉じて眠っているような印象しか受けず、あまりインパクトも感じませんでした。しかし、北海道で出生コホート研究の中心メンバーとして研究の立ち上げに参加したことから、胎児期の環境要因が出生後のアウトカムに強い影響を及ぼすことがわかり、先行研究を調べていくと、1980年代後半に英国 Southampton 大学の Barker 教授が、成人疾患胎児起源説（Barker 説）を提唱したことがわかりました。Barker 教授は、1980年代の英国において、虚血性心疾患の死亡率の高い地域は、数十年前の乳幼児死亡率も高く、虚血性心疾患の死亡率の低い地域は、乳幼児死亡率も低いことを記述疫学によって明らかにしました。Barker 教授のすばらしいところは、この知見から、胎児期～幼小児期の栄養状態が成人期の慢性疾患の発症に深くかかわっていると推論したところです。そこで、古い出生コホートの記録が残っている Hertfordshire Cohort Study のデータを前向きに解析したところ、出生時体重が軽い人ほど循環器疾患や2型糖尿病のリスクが高いことが見出されました。当時は、英国の限られた地域の特殊な結果とあまり信用されず、注目もされなかったようです。ところが、Nurses' Health Study や Helsinki Birth Cohort Study 等の他のコホート研究からも Barker 仮説の支持する結果が得られ、次第に評価されるようになりました。今世紀に入り、Barker 説は、進化論的な考え方を取り入れた普遍的な概念である DOHaD 学説として確立しました。疫学研究のみならず、実験や臨床研究におけるエビデンスも蓄積し、研究者の間で DOHaD 学説は広く知られるようになりました。ゲノム、エピゲノムの構造や機能の理解が飛躍的に進んできた現在、関連する論文は飛躍的に増え、DOHaD 学説は褪せるどころか、ますます輝きを増していると感じます。

昨年、Edinburgh で開催された国際疫学会で、Barker 教授は、コホート研究の先駆者で、喫煙と肺がんとの因果関係を医師のコホートによって立証したことで有名な Richard Doll を記念して設けられた Richard Doll 賞を受賞されました。Richard Doll 賞は、最高の科学水準の疫学研究者に授与される賞で、はじめて Barker 教授の講演を拝聴しました。Preventing Chronic Disease というタイ

トルの講演は、Barker 教授の疫学研究の集大成という内容で、重厚な語り口で、大変印象深い講演でした (<http://www.savav.co.uk/webcasts/ieaepidemiology/index.html>)。その後、Portland で開催された第7回国際DOHaD学会にも参加しました。こちらでは、Barker教授は、兼務されているOregon健康科学大学の教授として組織委員会のメンバーで、講演や座長と大活躍されていました。この学会は疫学会とは異なり、実験系の研究者も多く、Programming という語が共通のキーワードのようでした。DOHaD に特化した学際的な研究集会であるため、参加者は、一様にDOHaD に熱き思いを持った信奉者という感じでした。日本から参加している研究者に、日本にDOHaD研究会を設立しようとしていることを話すと、是非、参加したいと応援してくださり、大変励みになりました。

今回、第1回年会を開催するに当たり、「健康と病の起源：ライフコースのスタートにできること」というテーマを設定しました。DOHaD 学説を一般の人々にもわかりやすく伝えたいという願いを込めています。生活習慣病の予防やQOLの向上のためには、人生の初期の段階から取り組むことが大切であり、ちょっとした工夫でも生涯にわたって大きな効果をもたらす可能性があるということを伝えられればと思っています。

第1回日本 DOHaD 研究会年会プログラム

開催日 2012 年 8 月 4 日 (土)

会 場 国立保健医療科学院 交流対応大会議室 (本館 2 階)

テーマ 健康と病の起源：ライフコースのスタートにできること

9:00～ 9:10 開会の辞

代表幹事挨拶

9:10～ 9:40 基調講演

胎生期環境と生活習慣病

演者 福岡 秀興 (早稲田大学)

座長 佐田 文宏 (国立保健医療科学院)

9:40～10:10 特別講演

乳幼児身体発育調査の評価

演者 横山 徹爾 (国立保健医療科学院)

座長 瀧本 秀美 (国立健康・栄養研究所)

10:10～11:30 シンポジウム 1 日本の出生コホート研究の現況

座長 土屋 賢治, 佐田 文宏

(1) 日本の出生コホート研究 佐田 文宏 (国立保健医療科学院)

(2) 千葉出生コホートについて 森 千里 (千葉大学)

(3) 浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study)：自閉症スペクトラム障害の神経学的発達
の軌跡を描く 土屋 賢治 (浜松医科大学)

(4) 東北メディカル・メガバンク機構：三世代コホートの紹介
目時 弘仁 (東北大学)

11:30～12:30 昼休み/幹事会

12:30～12:50 総会

12:50～14:10 シンポジウム 2 乳幼児保健医療の現況

座長 板橋家頭夫, 瀧本 秀美

(1) 母子健康手帳について 加藤 則子 (国立保健医療科学院)

(2) 栄養教育 瀧本 秀美 (国立健康・栄養研究所)

(3) 自閉症児童に見られる特異的低脂血症
松崎 秀夫 (浜松医科大学)

(4) 新生児医療 板橋家頭夫 (昭和大学)

14:10～15:30 シンポジウム3 動物モデルを用いた DOHaD 学説の検証

座長 久保田健夫, 伊東 宏晃

- | | |
|-------------------------|---------------|
| (1) 低栄養と生活習慣病（肥満）リスク | 伊東 宏晃（浜松医科大学） |
| (2) 過栄養と生活習慣病リスク | 杉山 隆（東北大学） |
| (3) 絨毛膜羊膜炎の諸臓器の発育発達への影響 | 鈴木 啓二（東海大学） |
| (4) 低栄養とエピジェネティクス | 久保田健夫（山梨大学） |

15:40～17:52 一般演題

- (1) 双胎児の出生体重と adiposity rebound age 及び BMI 推移の関連に関する検討
加藤 則子（国立保健医療科学院 地域保健システム研究分野）
- (2) 女子大学生の DOHaD に関する認識についてのアンケート調査：Gage ら(AJCN 2011)の質問票を用いて
遠藤 綾（藤女子大学 人間生活学研究科 食物栄養学専攻）
- (3) SGA児の臍帯血遺伝子発現から見た生活習慣病発症リスクについての検討
吉田 丈俊（富山大学附属病院 周産母子センター）
- (4) 極低出生体重児における栄養法がリポ蛋白プロファイルに与える影響の経時的検討
菅沼 広樹（順天堂大学医学部附属静岡病院 新生児センター）
- (5) 早産・超低出生体重で出生し13歳時に糸球体サイズ増大と糸球体硬化を認めた一例
西崎 直人（順天堂大学医学部附属静岡病院 新生児センター）
- (6) 出生前 LPS 羊水腔内投与がラットの腎の発育発達に及ぼす影響に関する検討
高橋 秀弘（東京都立小児総合医療センター 新生児科）
- (7) 胎児期ヒ素曝露による C3H マウス雄肝臓での脂質代謝変化と Ha-ras 変異をもった腫瘍の増加
野原 恵子（国立環境研究所）
- (8) 授乳期の高アルギニン摂取による内臓脂肪蓄積誘導に関する報告
小山 彩香（東京大学 総括プロジェクト機構「食と生命」）
- (9) 胎児期タンパク質制限が血圧調節関連遺伝子の制御に及ぼす影響
佐藤 正幸（東京大学 総括プロジェクト機構「食と生命」）
- (10) 胎生初期の低栄養状態による脳発達への影響
金子 隼也（滋賀医科大学 解剖学講座 生体機能形態学部門）
- (11) ダイオキシン曝露による成熟後のマウス高次脳機能異常
掛山 正心（東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター健康環境医工学部門）

17:52～17:57 閉会の辞

19:00～21:00 懇親会 ホテルカデンツァ光が丘 レストラン「ルミエール」

運営上のご連絡

1. 受付

日 時：8月4日（土）8：30～15：40

場 所：国立保健医療科学院本館 1 階ロビー

2. 学会参加費（当日受付）

会員・入会希望 1,000 円（入会希望の方は、入会申込書をご提出ください）

一般・非会員 2,000 円

懇親会参加費 3,000 円（定員になり次第、締め切らせていただきます）

3. 発表要領

- (1) 発表者受付 発表時間 30 分前（一般演題は 15：30）までに 2 階発表受付で、受付を済ませてください。

(2) 発表時間

基調講演・特別講演 発表 25 分、質疑応答 5 分

シンポジウム 発表 15 分、総合討論 20 分

一般演題 発表 8 分、質疑応答 4 分

(3) 発表形式

Windows 版 Power Point による PC 発表

4. 昼食

11：30～12：30

持参された弁当類は、会場内で食べていただくことは可能です。

飲物・パン類は、1 階の自動販売機が利用できます。

国立医療科学院内の食堂は、土曜日のため営業しておりませんので、周辺のレストラン等をご利用ください。

5. 懇親会

日時：8月4日（土）19:00～21:00

場所：ホテルカデンツァ光が丘 レストラン「ルミエール」

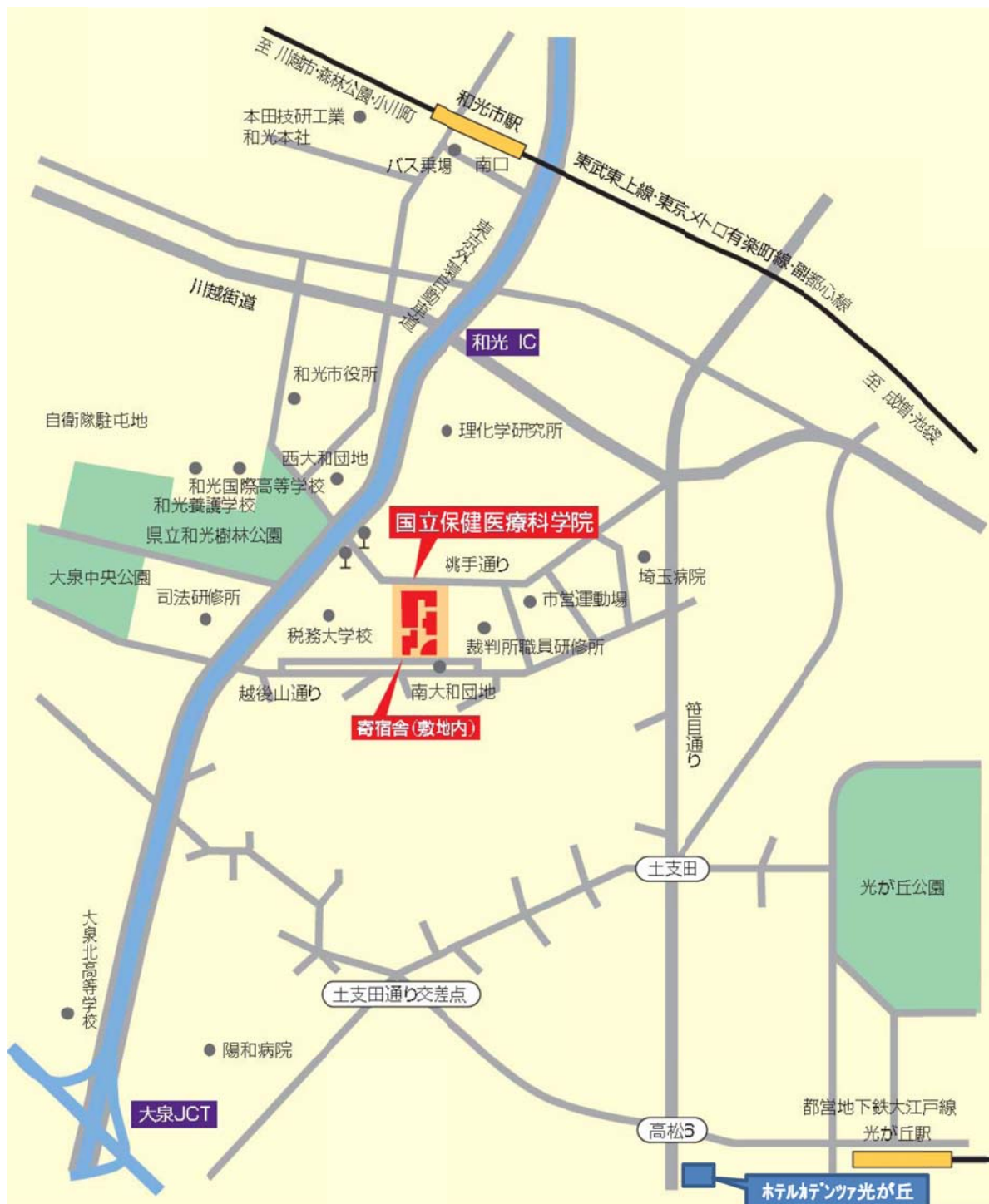
〒179-0075 東京都練馬区高松 5-8 TEL: 03-5372-4411

6. その他

- (1) 会場内は全て禁煙です。

- (2) 会場内での携帯電話による通話は禁止とさせていただきます。電源をオフにするかマナーモードでご使用ください。

交通案内



東武東上線・東京メトロ有楽町線・副都心線「和光市駅」下車（徒歩 25 分）
 〈バスをご利用の方〉

＊和光市駅南口より（約 15 分）

東武バス 01 系統「司法研修所循環」で「税務大学校」下車徒歩 3 分

東武バス 06 系統「成増駅行き」又は 08 系統「裁判所職員総合研修所行き」で
 「税務大学校正門」下車徒歩 2 分

西武バス 39 系統「大泉学園駅行き」で「税務大学校和光校舎」下車徒歩 3 分

＊大泉学園駅北口より（約 25 分）

西武バス 39 系統「和光市駅南口行き」で「税務大学校和光校舎」下車徒歩 3 分

基調講演 胎生期環境と生活習慣病

演者 福岡 秀興（早稲田大学）

座長 佐田 文宏（国立保健医療科学院）

【演者の略歴】

福岡 秀興（早稲田大学）

昭和 48 年 東大学医学部医学科卒。東大助手（医学部産婦人科学教室）、香川医科大学助手、講師（母子科学教室）、米国ワシントン大学医学部薬理学教室（セントルイス）Research Associate、Rockefeller 財団生殖生理学特別研究生、東大大学院助教授（医学系研究科発達医科学）を経て、平成 19 年 4 月より早稲田大学胎生期エピジェネティック制御研究所教授。平成 23 年 6 月より総合研究機構研究院教授 現在に至る

米国内分泌学会会員、日本内分泌学功労代議員、日本母性衛生学会監事、
評議員（日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症財団、日本妊娠糖尿病学会、日本性差医学研究会、日本臨床栄養学会、日本産婦人科学会東京地方部会 他）

認定臨床栄養学術師（日本臨床栄養学会）

産婦人科専門医

第 6 次第 7 次「栄養所要量」及び「妊婦のための食生活指針」策定委員等

胎生期環境と生活習慣病

福岡 秀興

早稲田大学総合研究機構

「受精時や胎生期の子宮内及び乳幼児期の望ましくない環境がエピゲノム変化を起こし、それが疾病素因となり、出生後の環境要因との相互作用によって成人病が発症する。成人病はこの2段階を経て発症する。」という「説」が注目されている。前世紀は仮説とされてきたが、疫学及び人エピゲノム解析・動物実験からは、多くの生活習慣病といわれる成人病の発症機序を説明する「21世紀最大の医学学説」へと大きな変貌を遂げつつある。これからの生命科学がこの学説の上に再構築されつつある。

妊娠は疾病素因の有無を判定する負荷試験と考えると、出生体重が低かった妊婦は妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群のリスクが高く、それは糖尿病、高血圧、腎疾患に移行していくのは理解できる現象である。更に統合失調症・双極性障害は2型糖尿病、脂質異常症等の合併率が高く、これらの疾患は共通した胎生期のエピゲノム変化に由来する可能性が示唆されている。逆にこれら疾患概念自体が大きく包括されて Non communicative disease として見るべきとされてきた。受精時、胎生期、新生児期という極めて短時間の環境と遺伝子の相互作用こそが、一生の健康度、更に世代を超える健康を大きく決定していくのである。これは、生命科学は勿論、健康・疾病・疾病予防・社会構造・経済その他の概念を大きく変えるパラダイムシフトを我々に課すものでもある。

日本では痩せ願望がなお続き、想像以上の低栄養状態にある妊婦が多く、「小さく生んで大きく育てる」事が良いとする考え方がなお存続していると伝聞されており、出生体重の低下は進行している。これは次世代に成人病の多発と、社会経済的に厳しい状況が出現する可能性を示唆するものであり、栄養・教育・メディア・社会経済・行政関係等の多分野の方々と一丸となって行動していかなくは解決不能な大きな社会現象である。一方で動物実験では、脂質代謝、交感神経系、視床下部—下垂体—副腎系、海馬、腎臓等でのエピゲノム変化の解析が進み、人では血液、胎盤、臍帯と分析対象は限定されるが、インプリント遺伝子 IGF-2、one carbon metabolism に関連した Line1 遺伝子、臍帯の RXRa 遺伝子等での変化が明らかになりつつある。健やかな次世代を確保する責任を持つべき我々世代は、この第二のダーウィニズムともいえるべき「成人病胎児期発症起源説、胎児プログラミング説、儉約遺伝子説とも称されている DOHaD 説」を共有して、世界 DOHaD 学会とも連携を取りつつ、次世代の幸せを願いつつ共に進みたい。

特別講演 乳幼児身体発育調査の評価

演者 横山 徹爾（国立保健医療科学院）

座長 瀧本 秀美（国立健康・栄養研究所）

【演者の略歴】

横山 徹爾

国立保健医療科学院生涯健康研究部・部長

1991 年 3 月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業

1996 年 3 月 東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程退学

1996 年 4 月 東京医科歯科大学難治疾患研究所社会医学研究部門（疫学）助手

2002 年 4 月 国立保健医療科学院 技術評価部 主任研究官

2006 年 4 月 国立保健医療科学院 技術評価部 研究動向分析室長

2008 年 11 月 国立保健医療科学院 人材育成部 部長

2011 年 4 月 国立保健医療科学院 生涯健康研究部 部長

（現在に至る）

【専門領域】生活習慣病の疫学、医学統計学

特別講演

乳幼児身体発育調査の評価

○横山徹爾^{1,2}、加藤則子^{1,2}、瀧本秀美²、多田裕²、横谷進²、田中敏章²、板橋家頭夫²、田中政信²、松田義雄²、山縣然太郎²

¹ 国立保健医療科学院、² 乳幼児身体発育調査結果の評価及び活用方法に関するワーキンググループ

【はじめに】

乳幼児の身体発育の状況を把握するためのわが国における公的で大規模な調査として、厚生労働省の乳幼児身体発育調査がある。この調査は、半世紀以上にわたり 10 年間隔で実施されていることが大きな特徴であり、乳児期の細かい発育状況については、世界に類を見ない詳しさとなっている。これにより定められた乳幼児身体発育値および発育曲線は、その時々々の乳幼児の身体発育の状態を把握し、乳幼児保健指導の改善に寄与するために広く用いられている。最新の乳幼児身体発育調査は平成 22 年に行われており、わが国における乳幼児の身体発育の状態の現状のみならず長期的な推移を把握・分析するために重要な統計資料である。平成 22 年乳幼児身体発育調査では、調査客体となった乳幼児の出生時の体重及び身長は、平成 12 年の調査に比べてわずかに減少していた。この減少に係る要因を明らかにするために、平成 12 年調査との比較により検討を行った。

なお、本研究は、平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「乳幼児身体発育調査の統計学的解析とその手法及び利活用に関する研究」(研究代表者:横山徹爾)として実施した。研究成果は下記 URL にて公開されている。

<http://www.niph.go.jp/soshiki/07shougai/hatsuiku/>

【方法】

各分野の専門家からなる本研究班ワーキンググループメンバーが集まって、体重及び身長の減少理由について議論したうえで、考えられる仮説に沿って平成 12 年調査と平成 22 年調査データを分析した。それぞれの調査において、出生時の体重・身長に独立に関連する要因を、重回帰分析により検討した。2つの調査間で出生時の体重・身長が低下した理由を定量的に示すために、共分散分析により要因で調整した平均値の差を算出した。

【結果】

① 平成 12 年と 22 年調査での妊娠期間別にみた出生時の体重の低下

平成 22 年と平成 12 年の病院調査を比較すると、出生時の体重は、平均で男子-0.061kg、女子-0.045kg、それぞれ低下していた。妊娠期間別にみても、ほとんどの週数で低下傾向であった。

② 平成 12 年と 22 年調査の出生時の体重の変化に及ぼす妊娠期間短縮の影響 (表 1)

平成 22 年と平成 12 年の病院調査を比較すると、妊娠期間が男女とも約 0.2 週短縮していた。

平成 22 年と 12 年の

出生時の平均体重の差のうちどのくらいの割合が、妊娠期間の短縮で説明できるかを検討するため、平成 22 年と平成 12 年の出生時の平均体重の実際の差と、仮に、妊娠期間の分布

が両調査年で変わらないとして共分散分析により調整した場合の出生時の平均体重の差を比較した。この結果、男子では実際の差は-0.061kg であったが、調整後の差は-0.034g となった。これは、-0.061kg の約半分の-0.027kg (-0.061- (-0.034) = -0.027)、が妊娠期間の短縮によって説明できることを意味している。同様に女子では、実際の差-0.045kg に対して調整後の差は-0.017kg となり、-0.045kg の約 6 割の-0.028kg (-0.045- (-0.017) = -0.028) が妊娠期間の短縮によって説明できることを意味している。

③ 出生時の体重と関連する要因 (表 2)

平成 22 年と 12 年の一般調査によると、妊娠週数が短いこと、母の身長が低いこと、母のふだ

表 1. 【病院調査】出生時の体重の平成12年と平成22年の差－総数、妊娠週数調整値

	男子				女子			
	平成12年 (n=2057)	平成22年 (n=2420)	平成22年－平成12年		平成12年 (n=1969)	平成22年 (n=2289)	平成22年－平成12年	
	平均±SE	平均±SE	差±SE	P値	平均±SE	平均±SE	差±SE	P値
妊娠週数(週)	38.67±0.03	38.48±0.04	-0.19±0.05	<0.001	38.87±0.03	38.67±0.04	-0.20±0.05	<0.001
出生時の体重(kg)	3.038±0.009	2.977±0.009	-0.061±0.013	<0.001	2.957±0.009	2.911±0.009	-0.045±0.013	<0.001
〃(妊娠週数で調整※)	3.023±0.008	2.989±0.007	-0.034±0.011	0.001	2.942±0.008	2.924±0.007	-0.017±0.010	0.093

※出生時の体重の差を共分散分析により妊娠週数で調整。

んの BMI が小さいこと、妊娠中体重増加が少ないこと、初産、多胎、妊娠中の喫煙は、重回帰分析によりそれぞれ互いの影響を補正しても、出生時の体重が低いことと関連していた。

④ 上記③の要因の平成 12 年と 22 年の変化（表 3）

平成 22 年と 12 年の一般調査を比較すると、出生時の体重と関連する上記③の要因のうち、妊娠週数は短縮、身長は増加、妊娠中喫煙は低下し、ふだんの母の BMI、初産割合、胎児数には有意な変化はなかった。妊娠週数短縮は出生時の体重の低下方向に、母の身長増加と妊娠中喫煙減少はむしろ出生時の体重の増加方向に作用したと考えられる。

各要因の影響をみるため、一般調査をもとに上記②と同様の調整を行った。男子では、平成 22 年と平成 12 年の平均出生体重の実際の差は-0.040Kg であったが、両調査年で妊娠週数の分布が変わっていないと仮定し調整した場合は-0.026kg と、差は 3.5 割減少した。これに加えて、母の身長の分布が変わっていないと仮定して調整すると差は-0.030kg となり妊娠期間のみで調整した場合とあまり大きな違いはなかった。さらに、母の BMI、妊娠中の体重増加、初産割合、胎児数、妊娠中の喫煙本数の各要因を順に全て加えて調整しても、妊娠期間のみで調整した場合と著しく変わることはなかった。

女子では、平均出生体重の実際の差は-0.049kg であったが、妊娠期間により調整すると-0.026kg と差が約 5 割減少した。さらに、他の要因を全て加えて調整しても、妊娠期間のみで調整した場合と著しく変わることがなかったのは男子と同様である。

妊娠中の体重増加については、平成 12 年は調査項目としていないため比較を行うことはできなかった。

【考察】

平成 22 年調査結果における解析では、妊娠週数が短いこと、母の身長が低いこと、母のふだんの BMI が小さいこと、妊娠中体重増加が少ないこと、初産、多胎、妊娠中の喫煙は、それぞれ互いの影響を補正しても、出生時の体重が低いことと関連していた。

平成 12 年調査と平成 22 年調査を比較すると、平成 22 年調査では出生時の体重は少し減少していた。その差の半分弱は妊娠期間の短縮で説明できたが、残り約半分については、両調査年で把握されており比較可能だった各要因（母の身長、母のふだんの BMI、初産経産の別、胎児数、妊娠中の喫煙）の寄与は比較的小さかった。これら以外で何か比較的大きな要因があるかも知れないことが推測される。

【結論】

平成 12 年調査と比べて平成 22 年調査で出生時の体重が少し減少した理由の半分弱は妊娠期間の短縮で説明できたが、残り約半分については両調査で把握している項目からは明らかにできなかった。他の要因についての調査・検討が必要である。

表2.【一般調査】出生時の体重(kg)と関連する要因分析(重回帰分析)

	平成22年				平成12年			
	男子		女子		男子		女子	
	偏回帰係数	SE	偏回帰係数	SE	偏回帰係数	SE	偏回帰係数	SE
妊娠週数(+1週あたり)	0.145	0.004	0.136	0.003	0.140	0.003	0.131	0.003
母の身長(+1cmあたり)	0.010	0.001	0.010	0.001	0.012	0.001	0.012	0.001
母のBMI(+1kg/m ² あたり)	0.020	0.002	0.024	0.002	0.025	0.002	0.018	0.002
妊娠中体重増加(+1kgあたり)	0.017	0.002	0.021	0.001	未調査	未調査	未調査	未調査
初産(対、経産)	-0.097	0.011	-0.093	0.011	-0.123	0.010	-0.116	0.010
胎児数(+1あたり)	-0.250	0.037	-0.233	0.031	-0.405	0.034	-0.363	0.030
妊娠中喫煙(+10本)	-0.091	0.023	-0.116	0.023	-0.087	0.014	-0.085	0.014

ステップワイズ変数増減法(有意な関連のある要因を選び出すための統計学的方法)により変数選択。全てp<0.0001。

表3.【一般調査】出生時の体重の平成12年と平成22年との差-性別、総数、調整値

調整した変数		男子			女子		
		平成22年-平成12年			平成22年-平成12年		
		差	SE	P値	差	SE	P値
体重(kg)	なし	-0.040	0.01	<0.001	-0.049	0.01	<0.001
	妊娠週数(週)	-0.026	0.01	0.001	-0.026	0.01	0.001
	+母の身長(cm)	-0.030	0.01	<0.001	-0.029	0.01	<0.001
	+母のBMI(kg/m ²)	-0.028	0.01	<0.001	-0.030	0.01	<0.001
	+初産	-0.027	0.01	<0.001	-0.029	0.01	<0.001
	+胎児数	-0.026	0.01	<0.001	-0.030	0.01	<0.001
	+妊娠中喫煙(本)	-0.029	0.01	<0.001	-0.035	0.01	<0.001

調整値は共分散分析により妊娠週数および各要因を順に加えて調整(妊娠中喫煙の欄は全ての要因で調整)。

シンポジウム 1 日本の出生コホート研究の現況

座長：土屋 賢治（浜松医科大学）、佐田 文宏（国立保健医療科学院）

- S1-1 日本の出生コホート研究 佐田 文宏（国立保健医療科学院）
S1-2 千葉出生コホートについて 森 千里（千葉大学）
S1-3 浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）：自閉症スペクトラム障害の神経学的発達の軌跡を描く 土屋 賢治（浜松医科大学）
S1-4 東北メディカル・メガバンク機構：三世代コホートの紹介 目時 弘仁（東北大学）

欧米に比べると、日本の出生コホート研究は少なく、研究内容もわかりにくい。最近のゲノムに関する情報量の飛躍的な増大と新しいテクノロジーの開発によって、最近の疫学研究は、オミックス解析を中心とする大規模ゲノムコホート研究が主流になってきた。欧米では、出生コホート研究の大規模なネットワークの構築、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)に焦点を絞った国際共同研究の推進、ゲノムワイド関連研究（GWAS）とライフコース疫学のためのコンソーシアムによる検討が盛んに行われるようになってきたが、日本では、まだそのような流れはみられない。本シンポジウムでは、わが国でこれまで行われてきた出生コホート研究を概観し、その問題点や今後の方向性を検討したい。

本シンポジウムの構成としては、まず、佐田が、エコチル調査以前に行われた代表的な5つの出生コホート研究を紹介し、次に、森が、胎児期化学物質曝露と小児疾患の関係を明らかにするために取り組んでいる「千葉出生コホート」を紹介する。その後、土屋が、子どもの発達、特に、自閉症・ASD 児の発達の軌跡を描出することを目指している「浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）」を紹介し、最後に、目時が、東北メディカル・メガバンク機構が取り組もうとしている「三世代コホート」を紹介する。これらを踏まえ、わが国では、今後、どのように出生コホート研究を進めていくべきか、わが国の出生コホート研究を統合評価するためにどのような戦略が必要か、さらには日本 DOHaD 研究会の役割についても言及できればと考えている。

【シンポジストの略歴】

佐田 文宏

国立保健医療科学院生活環境研究部上席主任研究官

1986年 京都大学医学部医学科卒業

1986年 京都大学医学部助手（衛生学）

1987年 自治医科大学医学部助手（衛生学）

1989年 東京大学医学部助手（公衆衛生学）

1996年 フィンランド産業衛生研究所客員研究員

1997年 米国立がん研究所客員研究員

1999年 北海道大学医学部助手（公衆衛生学）

2000年 北海道大学大学院医学研究科講師（公衆衛生学）

2003年 同 助教授

2007年 同 准教授

2008年 北海道立衛生研究所生物科学部長

同年 国立保健医療科学院疫学部社会疫学室長

2011年 改組により、現職、現在に至る

併任：

2007年より 北海道大学客員教授

2009年より NPO 法人るもいコホートピア理事

森 千里

千葉大学予防医学センター・センター長

千葉大学大学院医学研究院・教授

1984 年 旭川医科大学卒業

1984 年 京都大学助手（医学部解剖学第3講座）

1990 年 米国国立衛生研究所環境健康科学研究所

（NIH/NIEHS）Visiting Associate

1992 年 京都大学助教授(大学院医学研究科生体構造医学)

2000 年 千葉大学医学部教授

2001 年 千葉大学大学院医学研究院教授

2008 年 千葉大学 予防医学センター センター長 （兼任）

現在に至る

併任：

2006 年より 米国 ミネソタ大学公衆衛生学部 客員教授

2009 年より 韓国 仁済大学医学部 客員教授

土屋 賢治

浜松医科大学子どものこころの発達研究センター 特任准教授

1992 年 東北大学卒

1992-94 年 都立松沢病院精神科

1995-98 年 東京医科歯科大学精神科神経科医員

1999-2001 年 デンマーク・オーフス大学研究員

2001-03 年 都立多摩精神保健福祉センター係長

2003-07 年 浜松医科大学医学部精神神経科

2007-現在 浜松医科大学子どものこころの発達研究センター

目時 弘仁

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門 講師

2001 年 3 月 東北大学医学部卒業

2007 年 3 月

東北大学 大学院医学系研究科 臨床薬学分野 修了

2007 年 4 月～2010 年 3 月

日本学術振興会特別研究員 PD

（東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野）

2010 年 4 月～2012 年 3 月

東北大学 大学院医学系研究科 環境遺伝医学総合研究センター／産婦人科 助教

2012 年 4 月～

現職

日本の出生コホート研究

佐田 文宏
国立保健医療科学院

欧米では、出生コホート研究が盛んで、古くから大小様々な出生コホート研究が行われてきた。例えば、欧州の出生コホート研究のネットワーク European Birth Cohorts (Birthcohorts.net) には欧州を中心に、比較的最近開始された 67 の出生コホート研究が登録され、登録開始年月日、登録終了年月日、参加人数のみならず、質問紙調査票及び登録データ、生体試料の種類と採取時期、さらには曝露要因、アウトカムが一覧表で示され、全体像を把握するのに便利である (1)。また、欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、長期間の追跡調査を継続することも比較的容易であった。例えば、1946 年に開始された英国の出生コホート研究 (1946 National Birth Cohort) は、昨年、65 年間もの間、追跡調査を継続してきたことで、生涯 (Lifetime) 研究として注目された (2)。このような研究は、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) を地で行く研究といえよう。一方、日本では、成人を対象とするコホート研究は比較的多いが、出生コホート研究はあまり行われてこなかった。昨年、環境省主導で開始された 10 万人規模の「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査) 以前には、数える程しかなかったが、日本の地域保健制度を利用したり、化学物質の曝露影響に焦点を絞ったり、脳科学の立場から先進の全国規模の出生コホート研究を目指した研究等、特色のある出生コホート研究が存在した。その中で、甲州市母子保健縦断調査 (甲州プロジェクト)、富山スタディ、環境と子どもの健康に関する北海道スタディ：先天異常、発達及び免疫アレルギー (北海道スタディ)、Tohoku Study of Child Development [TSCD] (東北スタディ)、及び日本の子どもの発達コホート研究 Japan Children's Study [JCS] (すくすくコホート) を取り上げる (図、表)。

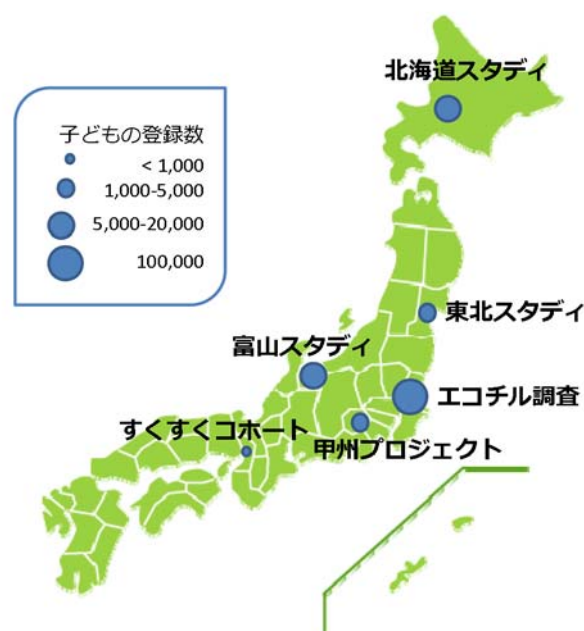


図 日本の出生コホート研究

1988 年に旧塩山市 (現甲州市) と山梨医科大学 (現山梨大学) が共同で開始したのが塩山プロジェクト (現甲州プロジェクト) である (3)。乳幼児に対する調査と思春期調査から成り、ほぼ悉皆調査となっている。乳幼児に対する調査では、健康状態、生活習慣および育児に関する質問紙調査を行い、母子管理カードから各健診時の身体を中心としたデータを情報源としている。思春期調査では、2000 年度以降、文部省全国調査「心の健康と生活習慣に関する調査」の調査票ま

たはその改変版を使用し、2006年度からは Birleson 自己式抑うつ評価尺度 (DSRC-S) を行い、希望校には超音波による骨強度の測定を行っている。一方、富山スタディは、富山県と富山大学が共同で 1989 年 4 月 2 日～1990 年 4 月 1 日に富山県で出生した集団を対象に、1992 年度の 3 歳児健診時をスタートとした社会環境や生活習慣と小児の健康について調査している多施設共同研究である (4)。これまでに小児肥満と関連する要因を検討してきた。これらの研究に共通するのは、自治体と大学が共同で、乳幼児健診や学校健診を利用し、調査を行っている点で、対象者の参加率も高い。健康状態、生活習慣に関する質問紙調査が主体で、生体試料の採取は行っていない。

1990 年代後半には、内分泌かく乱物質による野生動物の異変が相次いで報告され、ヒトへの健康影響が懸念された。このような観点から、比較的低濃度の化学物質曝露の次世代影響を明らかにすることを主眼とする出生コホート研究が、2001 年頃から北海道と東北で開始された。北海道スタディは、札幌の一産科病院の小規模コホートと全道 37 病院の協力を得た大規模コホートからなり、ダイオキシン類、有機フッ素系化合物、農薬等の曝露と児の発育、神経発達、免疫アレルギーとの関連を明らかにすることを目的としている (5,6)。一方、東北スタディは、東北地方の基幹部と沿岸部の 2 都市を調査地とし、難分解性環境汚染物質 (POPs) 曝露の神経発達への影響を明らかにすることを目的としている (7)。また、2004 年には、脳科学の見地から、社会・生活環境の変化が心身の発達に与える影響を明らかにすることを目的に、大阪、三重、鳥取の 3 地域で、すくすくコホートが開始されたが、当初、計画されていた大規模コホート研究は実施されず、打ち切られた (8)。

最近、コホート研究は、オミックス解析中心の大規模ゲノム疫学研究が主流になりつつある。わが国の出生コホート研究はこのような視点が欠けているが、今後、エコチル調査を含め、ネットワークの構築やコンソーシアムによる統合評価が必要と考えられる。

表 日本の出生コホート研究の概要

出生コホート	開始年	登録数	調査・測定項目	生体試料	調査時期
甲州プロジェクト	1988	200～250/年	質問紙調査 (健康状態、生活習慣、育児)、DSRC-S、骨強度 (希望者)	なし	母子手帳交付時、1 歳半、3 歳、5 歳、小 4-6、中 1-3
富山スタディ	1992	10,500	質問紙調査 (食事・生活習慣、家族歴)	なし	3 歳、小 1、小 4、中 1/2、高 1/2
北海道スタディ	2001	小規模 514 大規模 20,000	質問紙調査 (化学物質曝露、食事・生活習慣、アレルギー ATS-DLD; ISAAC)、BSID-II、FTII、EES、DDST、K-ABC、CBCL、WAIS-R、WISC-III	母体血、臍帯血、毛髪、母乳	[小規模] 妊娠 23-35 週、1 ヶ月、6-7 ヶ月、1 歳半、3 歳半、7 歳半 [大規模] 妊娠 13 週、4 ヶ月、1 歳、2 歳、4 歳
東北スタディ	2001	1,300	新生児行動評価、新版 K 式発達検査、BSID-II、FTII、CBCL、K-ABC	母体血、臍帯血、母乳	生後 3 日、7 ヶ月、18 ヶ月、30 ヶ月、42 ヶ月、60 ヶ月、84 ヶ月
すくすくコホート	2004	463	質問紙調査 (養育環境)、行動学的観察、PC 実験による社会的認知測定	なし	4 ヶ月、9 ヶ月、18 ヶ月、30 ヶ月、42 ヶ月

文献

1. European Birth Cohorts. <http://www.birthcohorts.net/>
2. Pearson H. Epidemiology: Study of a lifetime. Nature 2011;471(7336):20-24.
3. 甲州市役所健康増進課、山梨大学医学部社会医学講座：甲州市母子保健縦断調査 20 年のあゆみ。2008.
4. 富山スタディ. http://www.epi-c.jp/e005_1_0001.html
5. 岸 玲子, 佐々木成子. 出生コホート研究の現状と今後の課題—日本で前向き研究を実施してきた経験から—. 保健医療科学 2010;59(4):366-371.
6. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, et al. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. Int J Epidemiol 2011;40(3):611-618.
7. 仲井邦彦, 佐藤 洋. わが国における研究事例：東北スタディ. 医学のあゆみ 2010;235(11):1123-1126.
8. 社会技術研究開発事業「日本における子供の認知・行動発達に影響を与える要因の解明」平成 16～20 年度研究成果報告書. 2009.

千葉出生コホートについて

○森 千里
千葉大学予防医学センター

【はじめに】

我々のグループは、これまでに臍帯・臍帯血・母体血を用いて内分泌攪乱化学物質等の胎児曝露状況調査を中心に胎児期化学物質曝露と小児疾患の関係に関する研究を進めている。

【本文】

今回の発表では、最近行った千葉県内における「微量化学物質の胎児・新生児期曝露と乳幼児のアレルギー疾患の関連性に関する研究」のうちの臍帯中の臭素化難燃剤（臭素化ジフェニルエーテル：PBDE）濃度や残留性有機汚染物質である POPs（Persistent Organic Pollutants）とアトピー性皮膚炎について報告する。

難燃剤は火災などの燃焼被害を抑制するために、家庭電化製品や家具、プラスチックなどに添加し用いられている。難燃剤は、臭素系や塩素系、リン系などに区分されるが、現在はおもに臭素系が世界中で使用されている。臭素系難燃剤（brominated flame retardants:BFRs）にはポリ臭素化ジフェニルエーテル（polybrominated diphenyl ethers：PBDEs）、テトラブロモビスフェノール A（tetrabromobisphenol A:TBBPA）、トリブロモフェノール（tribromophenol:TBP）などがある。BFRs のなかで代表的な PBDEs には 209 の異性体が存在し、ポリ塩化ビフェニル（polychlorinated biphenyls:PCBs）や甲状腺ホルモンと化学構造が類似しており、PBDEs の分解産物として臭素化ダイオキシン類などが発生することが知られている。PBDEs は空気や土壌などの環境中や野生生物、ヒトからも検出されることが報告されている。ヒトは環境からさまざまな化学物質を摂取していることが報告されており、塩素系化合物、臭素系化合物、フッ素系化合物、重金属などの一部の化学物質は健康に悪影響を及ぼしている可能性が指摘されているが、まだ不明な点が多い。また、蓄積性化学物質の曝露が生体にさまざまな影響を及ぼすことが知られるようになってきたものの、アレルギー疾患の発症との関連についても影響の可能性が示唆されているが、明確なエビデンスはない。

本研究では、出生時曝露レベルとその後のアレルギー疾患発症との関連を追跡調査することで両者の関連性を調べるものである。そのため、臍帯中の化学物質曝露量、塩素化有機化合物（ポリ塩化ビフェニル、主要な農薬類）、臭素化難燃剤（臭素化ジフェニルエーテル：PBDE）等を測定し、幼児期（2歳前後）まで臨床現場あるいはアンケート調査で追跡が可能な被験者について、継続的にアレルギー症状について調査し、胎児期曝露量、主に出生時曝露レベルとその後のアレルギー疾患発症との関連を追跡調査している。今回、これまでに得られたデータについて報告するが、全体数が約 80 名の小規模調査となっているので、パイロット研究の位置づけであることをご理解いただきたい。

**浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study):
自閉症スペクトラム障害の神経学的発達の軌跡を描く**

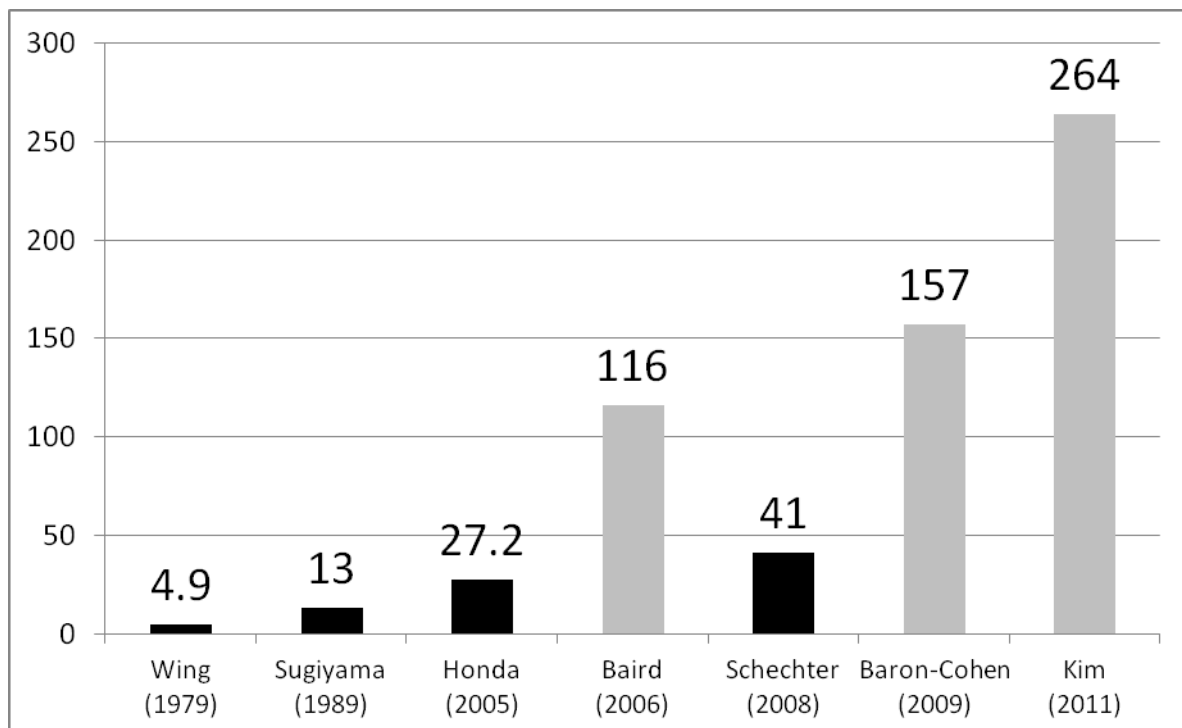
○土屋賢治、松本かおり、武井教使
浜松医科大学子どもこころの発達研究センター

自閉症および自閉症スペクトラム障害(ASD)は、3つの行動異常(対人関係の障害、意思伝達の障害、興味・関心・行動の著しい偏り)主徴とする、乳幼児期発症の神経発達障害である。

今日、自閉症・ASD の有病率に上昇傾向が認められている。しかし、その病因は未だ明らかでなく、増加を防ぐ手立てもない。特定の原因分子にターゲットを絞れない現状を勘案すれば、疫学的手法によって検索対象を絞り込むことは重要な戦略である。実際に、疫学的手法から、父親の年齢と低出生体重(または子宮内発達遅延)の2つが重要な危険因子候補であることが示されており、これらの知見は次の生物学的研究の方向性を指し示している。演者らは、これらの知見を出発点として、2007 年、研究プロジェクト「浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study)」の運営を開始した。1200組の母子の参加を得て、子どもの発達を長期的に追跡する研究であり、特に、自閉症・ASD 児の発達の軌跡を描出することを目指している。

今回の発表では、自閉症・ASD 児の神経学的発達軌跡を疫学的手法によって描く意義について述べる。ついで、父親の年齢と出生体重が子どもの発達の軌跡に及ぼす影響を提示したのち、これらと自閉症・ASD との関連性について考察する。

図1 子ども1万人あたりの、自閉症(黒)・自閉症スペクトラム障害(灰)の有病率



東北メディカル・メガバンク機構 三世代コホートの紹介

○目時弘仁^{1,2)}、石黒真美¹⁾、小原拓¹⁾、菊谷昌浩¹⁾、西郡秀和²⁾、
杉山 隆²⁾、菅原準一^{1,2)}、栗山進一^{1,3)}、八重樫伸生^{1,2)}、山本雅之¹⁾

¹⁾東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

²⁾東北大学病院 産婦人科

³⁾東北大学 災害科学国際研究所

【背景】 2004 年 12 月のインドネシア・スマトラ島を襲った津波災害に関する疫学調査から、感染症の増加のみならず精神衛生上の問題、特に小児においては PTSD と抑うつが、成人においては、PTSD、不安障害、抑うつ、自殺が増加し、中長期的には循環器疾患などの生活習慣病が増加していると報告されている。2011 年 3 月 11 日の東日本大震災は、東北地方太平洋沿岸部を中心に壊滅的な被害をもたらした。今回の大震災後の健康被害についても、急性期のみならず長期にわたる調査が今後必要である。また、発達期(受精時から胎芽期、胎児期、乳幼児期)の環境が、生活習慣病をはじめとする非感染性の慢性疾患の発症素因形成に影響するというDOHaD学説の見地から、児における循環器疾患や代謝疾患、注意欠陥・多動性障害(ADHD)、自閉症、アレルギー疾患やがん疾患などの検討も長期的に必要である。

東北メディカル・メガバンク事業は、東日本大震災から立ち直り創造的な復興を成し遂げるために提案された。三世代コホートは、上記目的のため計画・立案された3つのコホート(他に、地域住民コホート、地域子どもコホート)の一つである。収集後の生体試料や公表用の解析結果を幅広い研究機関へ提供し、創薬等を目指す研究を支える基盤を構築するとともに、既存の疾患コホートと連携し、それらですでに同定された疾患関連遺伝子と環境要因との相互作用を解明することで、遺伝子情報と環境要因等を活用した東北発の次世代医療を実現することを目的としている。

【本文】 妊娠が判明し診療所・病院を受診した宮城県在住の妊婦とその胎児を調査にリクルートする。妊娠中から産後3か月の間に、その夫・祖父母にも協力と呼びかけ、個別にインフォームド・コンセントをとり、児・父母・祖父母の計三世代にわたるコホートを築く。目標人数は、妊婦・児それぞれ2万人、夫1万人、祖父母それぞれ5千人とし、2万家系7万人とする。妊婦については、妊娠期間中の採血・採尿検体を保管するとともに、生化学的検査・生理学的検査所見・質問票記録内容等をデータベース化する。胎児・出生時においては、妊娠期間中の診療記録や分娩記録をデータベース化し、臍帯血・濾紙血等を保管する。母体アウトカムとしては、妊娠高血圧症候群・妊娠糖尿病・早産等、児のエンドポイントとしては、身体の成長、先天奇形、精神神経発達障害、免疫系の異常、代謝・内分泌系の異常等を想定する。また、三世代にわたる循環器疾患や代謝疾患、がん疾患などの生活習慣病の遺伝・環境・子宮内環境要因の関連も検討を行う。

三世代コホートの父母・児については、半年毎に協力者に発達の状況や疾患罹患を聞くための質問票を送付するとともに、1歳6ヶ月児健診・3歳児健診、学校保健健診時等に詳細な健診を追加実施する。また、医療情報 ICT 化によって得られるデータとのリンケージにより、疾病を発症した協力者の診療情報の追跡を行う。

【結語】 本事業を通じて、次世代に及ぼす健康影響に与える遺伝、環境、胎生期・乳幼児環境要因を明らかにし、その成果に基づき介入・改善方法を確立し、社会に還元したいと考えている。

シンポジウム2 乳幼児保健医療の現況

座長:板橋 家頭夫(昭和大学)、瀧本 秀美(国立健康・栄養研究所)

S2-1 母子健康手帳について	加藤 則子 (国立保健医療科学院)
S2-2 栄養教育	瀧本 秀美 (国立健康・栄養研究所)
S2-3 自閉症児童に見られる特異的低脂血症	松崎 秀夫 (浜松医科大学)
S2-4 新生児医療	板橋家頭夫 (昭和大学)

【シンポジストの略歴】

加藤 則子

国立保健医療科学院 統括研究官

小児科医 医学博士 (1990 年)

昭和 54 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業

昭和 55 年 4 月 都立築地産院小児科医員

昭和 56 年 8 月 国立公衆衛生院母性小児衛生学部研究員

平成 14 年 4 月 改組により国立保健医療科学院生涯保健部母子保健室長

平成 19 年 4 月 国立保健医療科学院生涯保健部長

平成 23 年 4 月 改組により現職

平成 2 年 4 月 厚生省乳幼児身体発育調査専門委員会委員 (平成 4 年 3 月まで)

平成 3 年 10 月 厚生労働省母子健康手帳の改正に関する委員会 (平成 4 年 3 月まで)

平成 12 年 4 月 厚生省乳幼児身体発育調査専門委員会委員 (平成 14 年 3 月まで)

平成 13 年 10 月 厚生労働省母子健康手帳の改正に関する委員会 (平成 14 年 3 月まで)

平成 15 年 6 月 厚生労働省食を通じた子どもの健全育成 (—いわゆる「食育」の視点から—)
のあり方に関する検討会委員

平成 17 年 4 月 厚生労働省乳幼児栄養調査専門委員会委員 (平成 18 年 3 月まで)

平成 17 年 7 月 健やか親子 2 1 中間評価研究会委員

平成 20 年 10 月 環境省子どもの健康と環境に関する全国調査ワーキンググループ

平成 22 年 4 月 厚生労働省乳幼児身体発育調査企画・評価研究会委員

平成 23 年 9 月 厚生労働省母子健康手帳の改正に関する委員会委員

著書 子育ても仕事も捨てられない メディサイエンス社 1995

保育ライブラリ 小児保健 北大路書房 (編著) 2004

すぐ役立つ双子三つ子の保健指導BOOK (編著) 診断と治療社 2005

現場で役立つラクラク成長曲線 (編著) 診断と治療社 2007

トリプル P 前向き子育て 17 の技術 (編著) 診断と治療社 2010

瀧本 秀美

独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養教育研究部長

平成 3 年 3 月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業

産婦人科医として勤務後

平成 6 年 9 月 国立健康・栄養研究所母子健康・栄養部研究員採用

平成 11 年 10 月 同主任研究官

平成 17 年 4 月 国立保健医療科学院生涯保健部 母子保健室長採用

平成 24 年 4 月～ 独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養教育研究部 部長

医学博士。2007 年の「授乳・離乳の支援ガイド」検討委員、「日本人の食摂取基準 2010 年版」水溶性ビタミンと妊婦・授乳婦・乳幼児のワーキンググループメンバー

松崎 秀夫

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター 特任准教授

1994.3 大分医科大学・医学部医学科 卒業

2001.4 浜松医科大学・解剖学第1講座 助手

2002.10 Yale 大学・医学部精神科 博士研究員

2006.4 大阪大学大学院医学系研究科・子どものこころの分子統御機構研究センター 特任助教授

2010.4 浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター 特任准教授

※2012年9月より、福井大学・子どものこころの発達研究センター 教授 に着任予定

板橋 家頭夫

昭和大学医学部小児科学講座・教授

昭和大学病院副院長

昭和54年3月 昭和大学医学部卒業

昭和54年4月 昭和大学小児科学教室入局（主任：奥山和男教授）

昭和63年2月 葛飾赤十字産院小児科 部長

平成2年 7月 昭和大学小児科 専任講師

平成8年 8月 浦和市立（現さいたま市立）病院小児科 科長

平成11年7月 埼玉医科大学総合医療センター

（主任：小川雄之亮教授）総合周産期母子医療センター新生児部門助教授

平成14年4月 昭和大学横浜市北部病院 こどもセンター教授

平成15年12月 昭和大学医学部小児科学講座教授

平成20年4月 昭和大学病院 副院長

日本小児科学会専門医

日本小児科学会代議員、日本小児科学会新生児委員会委員長、用語委員会委員、薬事委員会委員

日本周産期・新生児医学会 理事、教育研修委員会委員長

日本未熟児新生児学会 理事、評議員、医療訴訟問題検討委員会委員長

日本母哺育学会 理事長

新生児栄養フォーラム 代表世話人

東京都周産期医療協議会 委員

Breastfeeding Medicine Editorial Board

International Society for Developmental Origins of Health & Disease 会員

母子健康手帳について

○加藤則子、瀧本秀美、横山徹爾
国立保健医療科学院(当該年度)

古くから妊産婦手帳や母子手帳の名で親しまれてきた妊娠や育児に関する記録や情報提供のツールは、昭和 40 年に母子保健法に基づいて母子健康手帳と呼ばれるようになり、概ね 10 年ごとに社会情勢や保健医療福祉制度の変化、乳幼児身体発育曲線の改訂等を踏まえて様式の改正を行ってきた。

平成 23 年度はその改正の年次にあたり、演者はグラフの図案を作成する作業に携わらせていただいた関係で、僭越ながらその改正内容について紹介させていただく次第である。

「母子健康手帳に関する検討会(座長:柳澤正義 日本子ども家庭総合研究所 所長)」では、母子健康手帳に関わる様々な関係者が一堂に会し、9 月 14 日、10 月 7 日、10 月 31 日の3回にわたり、母子保健の現状と母子健康手帳に関する最近の研究成果を確認した上で、主要な論点について議論し、今後の母子健康手帳のあり方等についてまとめた。

母子健康手帳については、母子保健法上、妊産婦、乳児及び幼児の健康診査及び保健指導の記録を行うことが規定されている。法の趣旨に鑑みれば、母子健康手帳の記載対象年齢については、小学校就学前までの子どもに限られるが、子どもの発達に切れ目はないことから、「妊娠・新生児・乳幼児・学童期にいたる継続性」についても配慮し、適切な情報提供を行うことが望まれる。これを受けて、予防接種、感染症の罹患歴、身体発育グラフなどは、学齢期以降のものも継続的に記入できるように、任意記載部分の冒頭に盛り込まれるよう、例示された。

胎児発育曲線については、市町村における相談対応等の課題があることから、希望する市町村が導入できるよう任意様式に位置づけられた。

感染症検査については、検査の促進を図るために、公費負担の対象として追加された検査項目についても、実施の有無を記録できるよう省令に記入欄を追加する必要がある。なお、医療機関において検査結果を記入する場合には、個人情報保護の観点から妊婦本人の了解が必要であることに留意する必要がある。また記入しない場合でも、医療機関から検査結果の複写を配布する等の工夫をすることが望ましいとされた。このようにして、医療機関から渡される検査結果の伝票等を貼ることのできるページが設けられた。

妊婦健康診査の記録については、全経過を見開き2ページで一覧できるようになった。妊産婦自身による記録の充実については、育児支援等の観点から、全体の分量を考慮しつつ、妊産婦や父親等が自由に記入できる欄が増やされた。

成長発達の確認項目は、ある時点の「できる」「できない」を回答する形式となっているが、発達が定型より遅れがちな子どもをもつ保護者等に負担となるという問題がある。乳幼児健康診査の際に支障がない範囲で、一部の項目については達成時期を記載するように改められた。

胆道閉鎖症等、生後1か月前後に便色の異常を呈する疾患は、早期発見・早期治療により予後が改善する。早期発見のためには保護者が便色を参照できるものを日ごろから所持することが有効である。特に初めての子どもの場合など、乳児の正常の便色が分からない保護者も多いことから、便カラーカードが母子健康手帳と一体的に利用できるようになった。カラーカードは色の再現が性格であるように印刷方法の指定など、工夫が凝らせている。

現行の母子健康手帳における予防接種の記載については、定期接種の記載欄が一連のものとなっていない。また、任意接種欄には、ワクチン名の記載はなく、空いている欄に随時記載するようになっている。

しかし、予防接種の重要性を考えて、定期接種の記載欄を一連の様式とし、定期接種だけでなく、任意接種欄でもワクチン名が日英列記で表記されるようになった。

母子健康手帳の交付は、行政の母子保健担当者が妊産婦に接触する最初のことから、保健師や助産師等が妊婦の健康面のみならず、社会経済的な状況についても十分に把握し、適切な対応を行うことが望ましい。交付時や母親学級等の機会に、母子健康手帳が妊産婦自身と子どもの健康管理を目的とすることや、その内容や使用法についても伝えることが必要である。このため、母子健康手帳交付マニュアルが作成され自治体に配布された。

栄養教育

瀧本 秀美

独立行政法人国立健康・栄養研究所

1. 妊娠可能年齢女性の栄養摂取の現状

1980年代以降、わが国の妊娠可能年齢女性における BMI18.5 未満の「やせ」の割合は一貫して増加傾向にあり、2010 年国民健康・栄養調査結果によれば、20 歳代で 29.0%に達している（図 1）。一日の摂取エネルギーも、20 歳代女性では他の年代に比べて低く、2010 年の平均値は 1612kcal/日であった。低エネルギー摂取量は、ビタミンやミネラルなどの微量栄養素の摂取不足の原因となりうる。例えば、胎児の神経管閉鎖障害の予防のためには、妊娠を計画しているあるいは妊娠可能性のある女性は通常の食事に加えて一日 400 μ g のプテロイルモノグルタミン酸（食事性葉酸として換算すると 800 μ g）が推奨されているが、2010 年国民健康・栄養調査結果では 20 歳代の葉酸摂取量の中央値はわずか 209 μ g であった。これが図 2 に示したような二分脊椎児の増加傾向と、関連しているのではないかと危惧される。

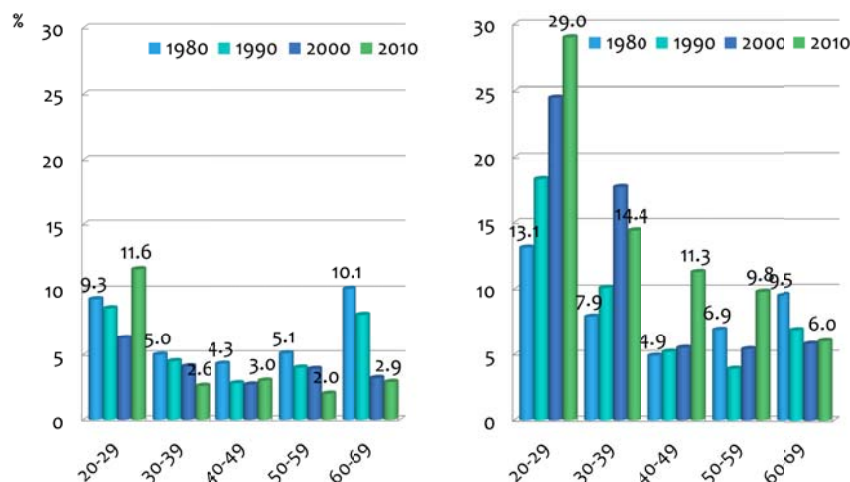


図 1. BMI18.5 未満の「やせ」の割合の変化（左：男性、右：女性）

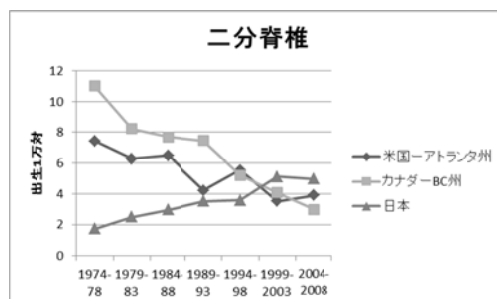


図 2. 1974 年以降の二分脊椎児の出生頻度の変化

2. 妊婦・授乳婦への栄養教育

妊娠可能年齢女性の「やせ」の増加、ならびに低出生体重児の増加傾向を受けて、厚生労働省

は 2006 年 2 月、「妊産婦のための食生活指針」を発表した。この中で、国として初めて妊娠中の推奨体重増加量が妊婦の妊娠前の体格別に示され、妊産婦がバランスの良い食生活を送るための目安となる「妊産婦のための食事バランスガイド」も提示された。

今回、このバランスガイドを活用した妊婦への栄養教育の実践例の紹介と、我々が作成した活用のためのビデオ教材を紹介する。

文献

1. 厚生労働省. 国民栄養の現状：平成 22 年国民健康・栄養調査結果；2012
2. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準（2010 年版）；2009
3. International Clearinghouse Centre for Birth Defects. Annual report 2010 (2008 data). International Centre on Birth Defects, Rome, 2011.(<http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>)
4. 「健やか親子 21」推進検討会：妊産婦のための食生活指針-「健やか親子 21」推進検討会報告書.厚生労働省，2006.

自閉症児童に見られる特異的低脂血症

○松崎 秀夫

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター

自閉症は小児期に診断される広範性発達障害のひとつである。近年、その有病率は1～3%と増大の一途をたどっているが、その病因は未だ明らかでなく、生物学的根拠のある診療技法は存在しない。現実的な治療手段として医療者の介入に基づく「療育」が施されており、現場では早期診断・早期介入が最重要課題とされる。特異的な早期診断マーカーを求めて、多くの研究者がその検索に取り組んでいるが、いまだにコンセンサスを得られたものはない。

我々は自閉症の当事者団体であるNPO法人アスペ・エルデの会の協力を得て、自閉症の生物学的診断マーカーを探索する試みを行ってきた。Smith-Lemli-Opitz 症候群の約半数が自閉症の症状を呈するとの報告から、自閉症者の脂質代謝に注目し、末梢血中の脂質濃度を測定した。

6 歳から 32 歳までの自閉症者 174 名・健常者 180 名を対象として、まず末梢血中のコレステロール・中性脂肪を HPLC 法によって測定したところ、総量がともに低下していた(図 1)。リポタンパク質分画では VLDL 分画、HDL 分画の低下が認められ、中でも中性脂肪の VLDL 分画成分が自閉症者で著しく低下することが見出された(図 1)。そこで、中性脂肪 VLDL と年齢との相関を調べた結果、自閉症の中性脂肪 VLDL 分画は年少であるほど健常者と差が大きく、早期スクリーニングツールとして有望であると考えられた(図 2)。さらに、低年齢層で判別に必要なカットオフ値を ROC 解析で検索した結果、カットオフ値を 30mg/dl に設定すると、8 歳以下で感度・特異度いずれも83%を記録し、年少の自閉症者を判別する上で有用であった(図 2)。この結果は臨床検査薬を用いた測定でも再現できた(図 3)。

この特異的な低脂血症所見は、自閉症の早期診断マーカーとしての有用性のみならず、自閉症病態研究における脂質代謝の重要性をも示唆するものである。

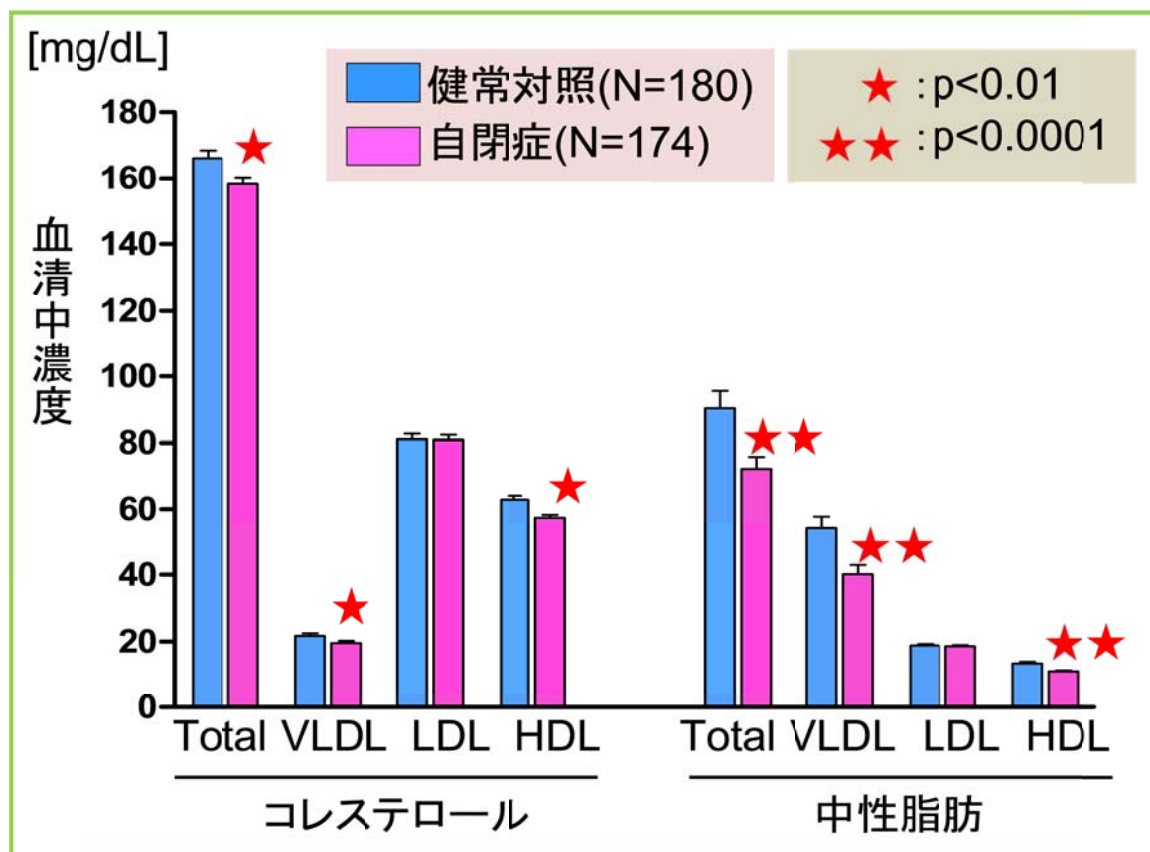


図 1

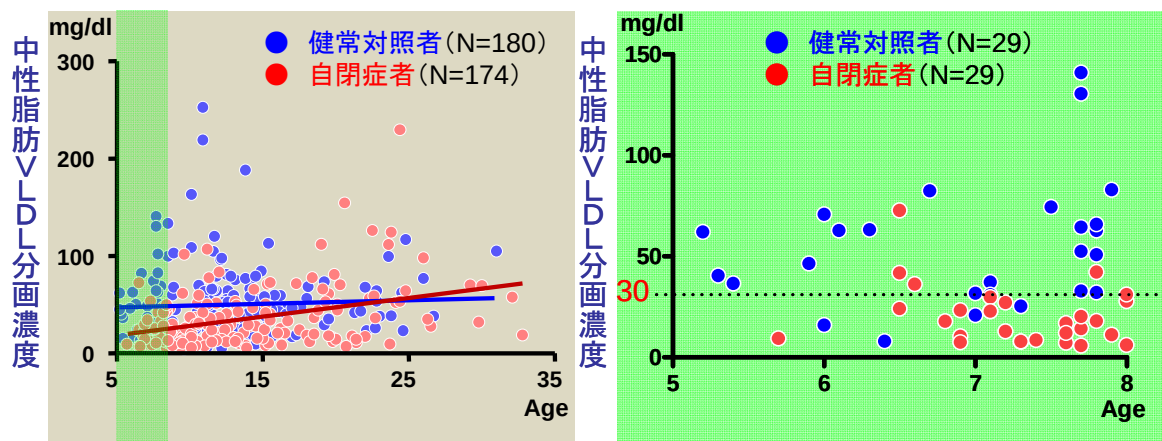


図 2

VLDL-CORRELATION

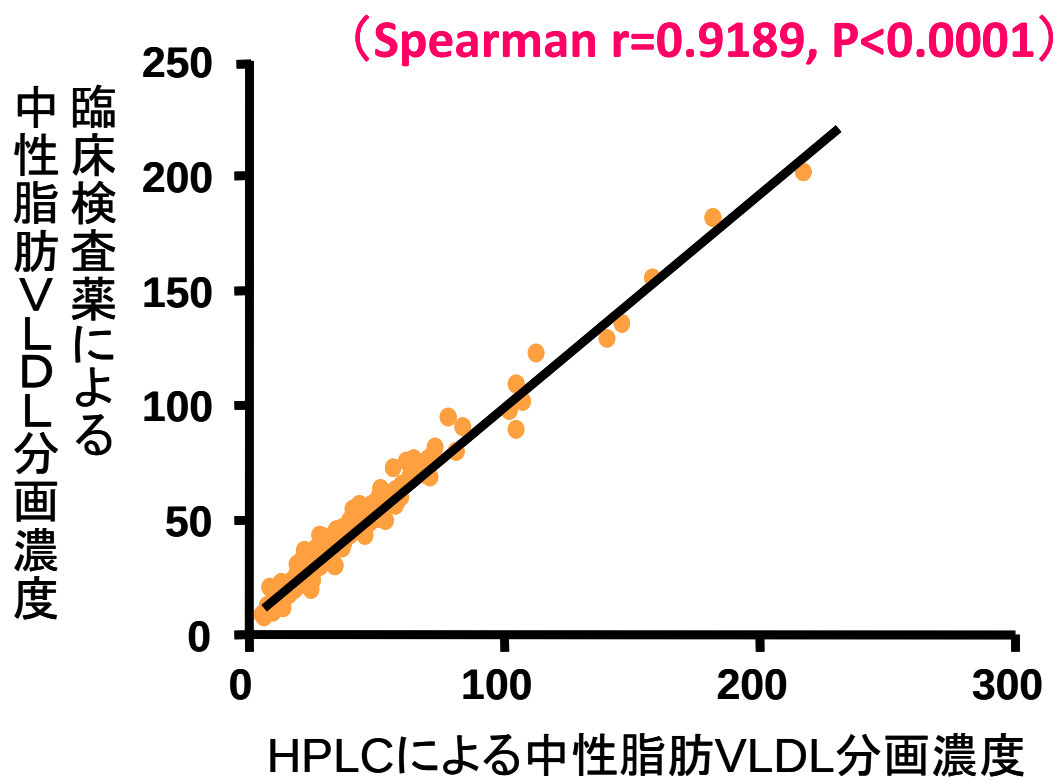


図 3

1. 平均出生体重の減少

過去 30 年間のわが国の平均出生体重は約 150g 以上減少している。この理由は、周産期医療の進歩によって出生体重 1500g 未満の極低出生体重児の生存率が向上したこととあながち無関係ではないが、最も大きな要因は正期産児の出生体重の減少（図 1）、および出生のピークが正期産であってもより少ない在胎にシフトしてきたこと（図 2）が関係しているのではないかと推測される。

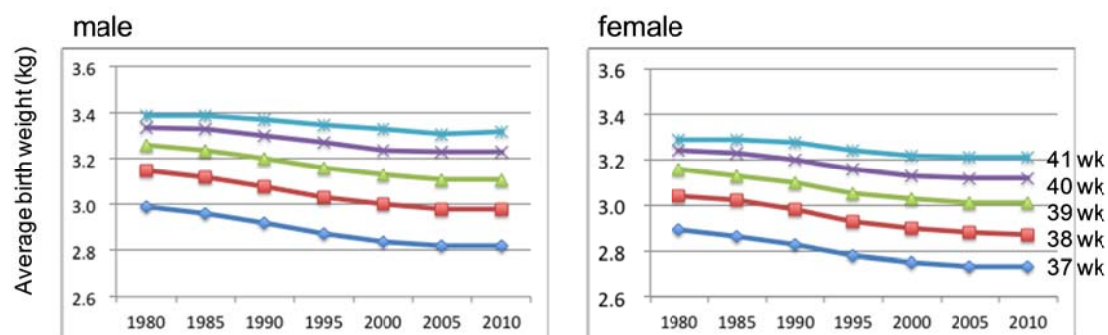


図 1. 在胎別平均出生体重の変化

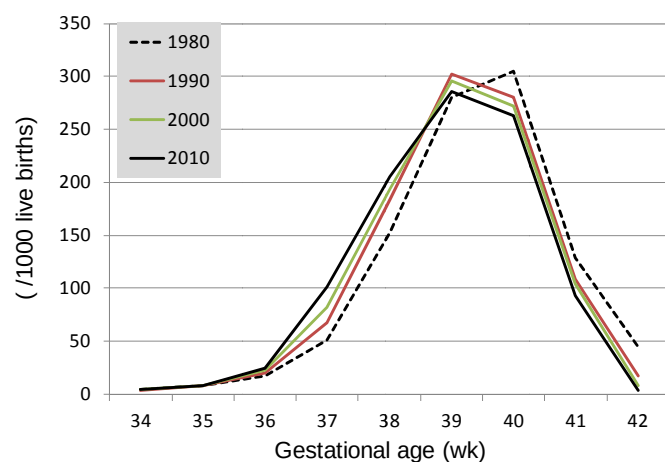


図 2. 在胎期間別出生率（出生 1000 対）の推移

2. 極低出生体重児の生存率の向上

極低出生体重児の出生率の向上は著しいものがある。とくに出生体重 1000g 未満の超低出生体重児の生存率の向上は、出生数の増加（図 3）にも関わらず着実に改善している（図 4）。

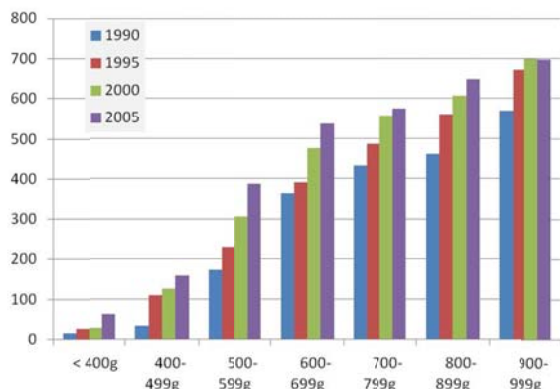
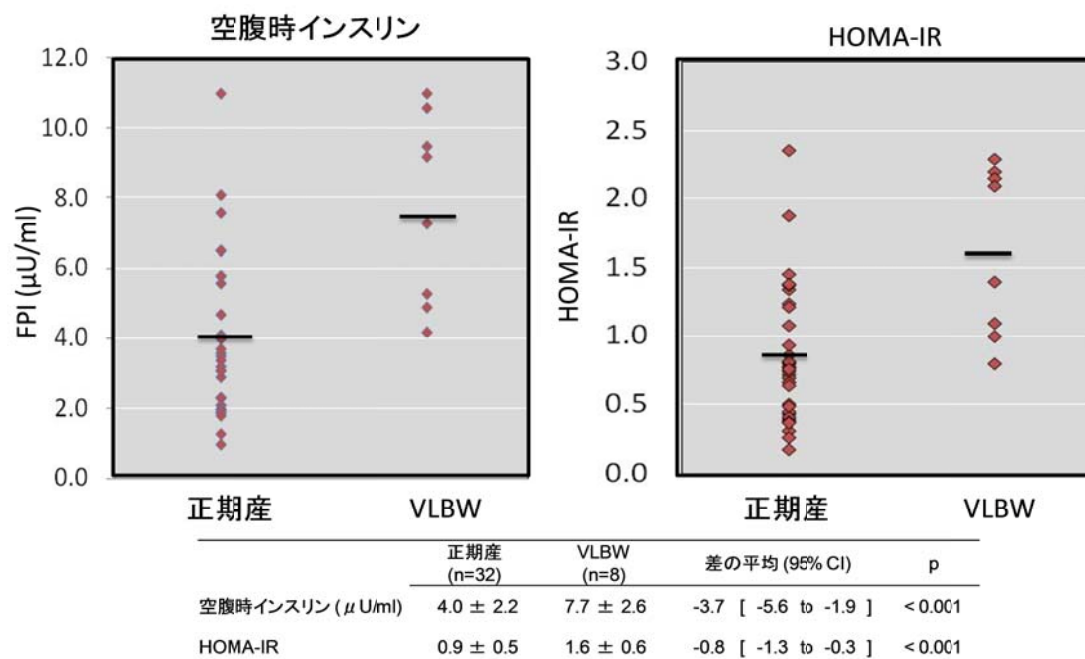


図 3. 超低出生体重児の出生数の推移

図 4. 死亡率の比較

1

極低出生体重児の生存率の向上に伴い、生存し得た児の予後が注目されてきている。我々が行った検討では、平均年齢 20 歳になる極低出生体重児出身の青年は、対照の青年（正期産出身）に比べてインスリン抵抗性が有意に高いことが示されている（図 5）。



文献

1. Itabashi K. Low birth weight and the environment. 国際小児科学会設立 100 周年記念国際小児医学フォーラム, 2012.4.18. (東京)
2. Itabashi K, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. Pediatrics 2009; 123:445-450

シンポジウム3 動物モデルを用いた DOHaD 学説の検証

座長：久保田健夫（山梨大学）、伊東 宏晃（浜松医科大学）

生活習慣病の胎生期発症仮説（DOHaD）は、第二次世界大戦中のオランダや飢饉の際の中国において、その時代に出産した世代が、その前後の世代に比較して、糖尿病や肥満、精神疾患が多いとの疫学調査結果が報告されたことに端を発する概念である。これにより、「母体の栄養摂取不良に起因する胎生期の低栄養環境が、胎児体内に生活習慣病の源を形成する」と考えられるようになった。しかしながら、生物学的エビデンスは明らかでなかった。

これを受けて、1）胎生期の低栄養環境暴露が本当に生活習慣病の源を形成するのか、2）形成するとしたら、その生物学的変化はどのようなものであるのか、3）また DOHaD の影響は環境暴露を受けた胎児の世代だけでなく、その子孫にも伝わるとの見解もあり、そうだとしたら、遺伝学的変化が伴うのか、といった疑問が投げかけられた。

本シンポジウムでは、これらの疑問に答えるためにラットやマウス等の実験動物を用いて研究を行っている方に、最新の研究成果を報告する。具体的には、伊東が胎生期の低栄養による生活習慣病や肥満の発症リスク形成の生物学的変化について、杉山は胎生期の栄養過多による生活習慣病発症リスク形成の生物学的変化について、鈴木は妊娠中の胎児感染症である絨毛膜羊膜炎に基づく胎児の諸臓器の発達や発育への影響について、久保田は胎生期低栄養に代表される環境ストレスによる遺伝子 DNA の修飾変化（エピジェネティクス変化）とその次世代への遺伝の可能性について、自身のデータや最新知見を紹介する。

最近では、逆に、動物実験で得た生物学的変化を、低栄養暴露を受けた世代などのヒトで実証する研究も行われ始めている。本シンポジウムを通じ、会場の研究会会員の皆様と、DOHaD の生物学的意義や影響について、活発な議論が行えたら、と考えている。

【シンポジストの略歴】

伊東 宏晃（浜松医科大学）

- 1986 年 京都大学医学部医学科卒業
- 1987 年 国立姫路病院、医員
- 1988 年 兵庫県立尼崎病院、技術吏員（医師）
- 1990 年 京都大学医学部附属病院、産婦人科、医員
- 1994 年 京都大学医学部附属病院、産婦人科、助手
- 1996 年 ウィスコンシン州立大学マジソン校産婦人科 Visiting Assistant Professor (2 年間)
- 2005 年 京都大学大学院医学研究科、婦人科学、講師
- 2007 年 国立病院機構大阪医療センター、産婦人科、医員
- 2008 年 浜松医科大学附属病院周産期母子センター、講師
- 2009 年 同上、准教授
- 2011 年 同上、病院教授
- 2011 年より 同上、センター長

杉山 隆（東北大学）

- 1988 年 関西医科大学医学部医学科卒業
- 1988 年 三重大学医学部附属病院産婦人科研修医
- 1989 年 三重大学大学院医学研究科（博士課程）機能系生化学専攻入学
- 1993 年 同博士課程修了

1993 年 三重大学医学部附属病院産科婦人科医員
 1994 年 三重大学医学部産科婦人科助手
 1995 年 米国テネシー州バンダービルト大学医学部分子生理生物学教室に研究員で留学
 1998 年 三重大学医学部産科婦人科助手
 2000 年 大阪府立母子保健総合医療センター産科主任勤務
 2001 年 三重大学医学部附属病院周産母子センター講師
 2001 年 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学生殖病態解明学
 および附属病院周産母子センター助教授
 2007 年 同准教授
 2012 年より 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻発生・発達医学講座周産期医学分野
 および東北大学病院周産母子センター准教授

鈴木 啓二（東海大学）

1982 年 東京大学医学部医学科卒業
 1982 年 東京大学医学部小児科 研修医
 1983 年 埼玉県立小児医療センター未熟児新生児科 レジデント/医員
 1986 年 太田綜合病院小児科 医員
 1989 年 東京都立府中病院小児科 医員
 1991 年 埼玉県立小児医療センター麻酔科 医員
 1992 年 Westmead Hospital(Sydney, Australia) Newborn Services Fellow
 1993 年 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院周産期センター新生児部門 医長
 2001 年 Monash University(Melbourne, Australia) Department of Physiology, Faculty of
 Medicine, Nursing and Health Sciences, Fetal and Neonatal Physiology Visiting
 Scientist/PhD
 2006 年 埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター新生児科 講師
 2011 年より 東海大学医学部専門診療学系小児科学 教授

久保田健夫（山梨大学）

1985 年 北海道大学医学部卒業
 同年 昭和大学小児科入局
 1991 年 昭和大学大学院博士課程修了（昭和大学医学博士）
 同年 長崎大学医学部原研遺伝学部門 研究生
 1993 年 米国ベイラー医科大学 研究員
 同年 米国 NIH（国立ヒトゲノム研究所）研究員
 1996 年 米国シカゴ大学研究員
 1997 年 信州大学医学部 衛生学講座 助手
 2000 年 信州大学病院 遺伝子診療部 助手
 同年 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第二部 室長
 2003 年より 山梨大学大学院 保健学 I（現、環境遺伝医学）講座 教授
 2006 年より 昭和大学医学部（小児科）客員教授
 2009 年より 早稲田大学理工学術院 先進理工学部（生命医科学科）客員教授、現在に至る

胎生期低栄養と肥満発症リスク

Undernutrition *in utero* and Risk of Obesity

浜松医科大学附属病院周産母子センター

伊東宏晃

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School
of Medicine

Hiroaki ITOH

キーワード：肥満、低出生体重、糖尿病、マウス、動物モデル

〈概要〉

諸家による疫学研究や動物実験より、胎生期に低栄養環境に曝された場合、成長後にメタボリックシンドロームを発症するハイリスク群となる可能性が報告されている(1)。その具体的な機序の一端を解明することを目的として、母獣に摂餌制限を行うことで胎生期低栄養マウスモデルを調整して解析を行った。

〈緒言〉

我が国において平均 BMI は半世紀にわたり増加の一途をたどり、肥満の増加、メタボリックシンドロームの蔓延が社会問題となり久しい。これに対して、妊孕世代である 20 代、30 代女性の平均 BMI は一貫して低下しており、やせ願望による不自然なダイエットがその主たる原因であると危惧されている。一方、1970 年頃より我が国における平均出生体重は減少の一途をたどっており、その背景因子の一つとして妊孕世代女性のやせならびに不自然な食生活が注目されている。そこで、浜松市において妊婦の食事摂取を調査したところ、妊娠期間を通じて 1 日の平均摂取カロリーは 1,600 キロカロリー未

満であった。すなわち、妊娠前からの不十分な食事摂取を妊娠中も継続している可能性が危惧され、平均出生体重の減少との強い因果関係が示唆された。胎生期に低栄養環境に曝された場合には成長後に肥満を発症するハイリスク群となるという疫学研究が報告されている(1)。さらに、具体的な機序として省エネルギー体質というべき *thrifty phenotype* 仮説 が提唱されているが(1)、必ずしも科学的解明がなされていない。そこで、母獣の摂餌制限により胎生期低栄養マウスモデルを調整して解析を試みた。

〈方法と結果〉

演者らの研究グループはこれまでに母獣摂餌制限による胎生期低栄養マウスモデル(2,3)を開発した。このモデルは対照群に比べて約 18% 平均出生体重が低い。成長後に高脂肪食を負荷すると低出生体重群は肥満が増悪するが、通常食を用いると対照群に比べて体格の差はない(2,3)。疫学的な検討から低出生体重児が *catch up growth* を経験することは生活習慣病発症のハイリスク因子であると報告されている(1)。また、近年脂肪細胞は種々のアディポサイトカインを分泌し生活習慣病の発症に重要な役割を果たすことが明らかとなりつつある。そこで、

この動物モデルの新生仔の *catch up growth* 期における脂肪組織に注目して種々のアディポサイトカインの遺伝発現を検討したところレプチン遺伝発現に著明な亢進を認めた。正常マウス新生仔ではレプチンサージと呼ばれる一過性の血中レプチン濃度の上昇が認められる。そこで、摂餌制限群の新生仔期の血中レプチン濃度を検討したところ、レプチンサージの時期がより早期に認められたので、我々はこの現象を「レプチンサージの早期化(*Premature leptin surge*)」と名付けた(2-4)。

レプチンは脂肪細胞から産生され視床下部に作用して強力な抗肥満作用を有するが、近年新生仔期の視床下部ニューロンの発達を制御する可能性が注目されている。そこで、「レプチンサージの早期化」が視床下部のエネルギー代謝調節に関わる神経ニューロンの発達に何らかの影響をおよぼして肥満発症のリスク因子形成に関与している可能性を想定して、正常マウス新生仔にレプチンを投与して人工的な「レプチンサージの早期化」モデルを調整したところ、成長後における高脂肪食負荷により有意に肥満の加速を認めた。さらに、摂餌制限群ならびに人工的な「レプチンサージの早期化」モデルいずれにおいても、8 週齢の仔においてレプチンの急性投与に対する体重減少作用および摂食量の減少作用が有意に減弱していることが明らかとなった。さらに、両動物モデルにおいてレプチンの急性投与を行ったところ、いずれも視床下部における *signal transducer and activator of transcription3* (STAT3)のリン酸化、視床下部弓状核および室傍核における *c-Fos* 蛋白発現の誘導が有意に減弱していた。また、両者の視床下部室傍核において肥満作用に関与する *neuropeptide Y* (NPY)の神経ニューロン発達に著名な亢進を認めた。

〈考察〉

「レプチンサージの早期化」現症は視床下部における末梢のレプチン作用に対する恒久的な感受性の低下を *programming* する可能性が明らかとなった。レプチンは視床下部を介して強力な抗肥満作用を有することから、レプチンに対する感受性の低下は易肥満性とも呼ぶべき形質を獲得する機序の一端に関与している可能性が強く示唆された。

結論

胎生期の栄養環境に引き続く新生仔期の *catch up growth* 期には、脂肪細胞からのレプチン分泌の変化である「レプチンサージの早期化」により視床下部のエネルギー代謝調節機構に恒久的な変化をもたらす可能性が明らかとなった。DOHaD 仮説に基づいたメタボリックメモリーの機序の一つとして「*Hypothalamic Adipose Axis* (HA axis)」(1)の存在を提唱したい。

〈参考文献〉

1. Itoh H, Kanayama N. Low birth weight and Risk of Obesity –Potential Problem of Japanese People- **Current Women's Health Reviews**. 5; pp212-219, 2009
2. Yura S, Itoh H, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition **Cell Metab** 1;371-378, 2005.
3. Yura S, Itoh H, et al. Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient *ob/ob* mice. **Obesity (Silver Spring)** 16:1289-1295, 2008
4. Itoh H, et al. Neonatal exposure to leptin reduces glucose tolerance in adult mice. **Acta Physiologica**. 202; 159-164, 2011

母体過栄養と児の生活習慣病リスク

○杉山 隆、張 凌雲*、村林奈緒*、西郡秀和、目時弘仁、
鈴木吉弥、木村芳孝、菅原準一、八重樫伸生、佐川典正**

東北大学医学部産科婦人科、*三重大学医学部産科婦人科、**音羽会楽和病院産婦人科

わが国では、妊娠可能な 20 歳代の約 25%、30 歳代の約 15%もの女性がやせでその頻度は漸増しており、低出生体重のリスク因子となっている。一方肥満女性の場合、20 歳代、30 歳代女性のそれぞれ 8%、12%が肥満であり、その頻度の推移をみると横ばいである。すなわち、わが国における妊婦の栄養という視点からみると、やせと肥満の二極化問題が存在するのである。

疫学研究では、子宮内低栄養が児の将来の生活習慣病発症に関与する報告は多々なされているが、子宮内過栄養も児の将来の生活習慣病発症と関連することを示唆する報告がなされている。

そこで本シンポジウムでは、ヒトおよび動物における子宮内過栄養と将来の生活習慣病発症に関する報告のレビューを行うとともに、私どもの高脂肪食摂取マウスを用いた基礎研究を紹介させて頂く。

我々はこれまで正常耐糖能女性における非肥満・肥満女性の妊娠中の各種アディポカインの血中濃度に関して検討した。その結果、非肥満女性において血中アディポネクチンの低下や TNF- α の増加傾向を呈し、脂肪細胞の肥大化や脂肪組織への M1 マクロファージ優位の浸潤が関連する可能性を明らかにした。さらに肥満妊娠では、これらの変化が増強することも判明した。そこで肥満マウスモデルを用いて炎症の観点より肥満妊娠が胎仔や次世代である仔の将来にどのようなインパクトを及ぼすのかなどにつき検討した。

まず、胎仔についての検討を行った結果、高脂肪食 (HFD) および正常食 (ND) の両群間で胎仔重量に差がないことは予想外であった。HFD を用いた既報によると、母獣の HFD の内容や種類に差があるものの、胎仔の出生体重は両群で差がないとするもの、HFD 群で重いとするものなどが存在する。我々の結果から、胎仔のインスリン抵抗性の存在が HFD による胎仔発育増進に歯止めをかけた可能性を考えた。事実、今回の検討によると、胎仔において高インスリン血症が認められた。また脂肪細胞の肥大化やマクロファージ浸潤を伴い、脂肪組織における GLUT4 発現低下が生じることも判明した。すなわち、これらの結果は胎仔におけるインスリン抵抗性の存在を示唆するものであり、胎仔の皮下脂肪へのマクロファージ浸潤を介したアディポカイン発現異常によるものと推察された。

次にこのモデルを用いて次世代の検討を行った。その結果、10 週齢の雄性仔マウスにおいて既に血圧上昇や耐糖能低下が認められた。ただし両群間にインスリン感受性の差がなかったことより、インスリン分泌が耐糖能低下に関与した可能性が示唆された。また脂質代謝に関しインスリン作用の低下が生じることも判明した。

このように、本マウスモデルはわが国における母体過栄養を反映したモデルと成り得るものと考え、今後エビジェネティクスに関する検討を進めていく予定である。

絨毛膜羊膜炎の諸臓器の発育発達への影響

○鈴木啓二¹⁾、高橋秀弘²⁾、正木宏³⁾、鈴木理永⁴⁾、田村正徳⁴⁾、
船隈奈緒子⁴⁾、近藤敦⁵⁾、菅波佑介⁵⁾、島崎真希子⁶⁾

¹⁾東海大学医学部小児科、²⁾東京都立小児総合医療センター新生児科、

³⁾聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院周産期センター新生児部門、

⁴⁾埼玉医科大学総合医療センター小児科、⁵⁾東京医科大学小児科、⁶⁾杏林大学医学部小児科

【はじめに】絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis; CAM)は早産の主な原因のひとつで、特に 28 週未満の早産の 70%以上に CAM が存在すると言われている。さらに CAM は早産の原因となるばかりでなく慢性肺疾患(chronic lung disease; CLD)や脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia; PVL)などの大脳白質病変などの重篤な合併症の病因となることが知られている。CAM はほかにも腎、消化管、胸腺、甲状腺、網膜など発達期の多くの器官に影響を及ぼして障害の原因となることがわかってきた。われわれは妊娠ラットの胎仔羊水腔にリポ多糖体(lipopolysaccharide; LPS)を投与することにより CAM モデルを作成し諸臓器に対する影響を肺、腎、脳を中心に行ってきた。今回は肺、腎、脳、心、肝について臓器発育に対する影響を示し、特に肺に関しては長期的にみたその発達に対する影響をmRNA 発現などの観点からお示したい。

【目的】ラットの胎児羊水腔に LPS を投与しその臓器発育に対する長期的影響、特に肺の発達に対する影響を評価すること。

【方法】SD ラットを妊娠 20 日(満期 22 日)に全身麻酔下を開腹して各胎仔羊水腔内に 0.1mL 生食に溶解した E.coli (O55:B5) 由来 LPS 0.1 μ g または 1 μ g を注入した(それぞれ LPS-L、LPS-H 群)。生食群(SAL 群)では同量(0.1mL)の生食を注入した。手術を行わない無処置群(NTX 群)を対照とした。妊娠 22 日(満期)で経膈または帝王切開にて出生させ生後 8 週までフォローした。出生直後および生後 1 週、4 週、8 週でラットを安楽死させた後脳、肺、心、腎、肝を採取し重量を測定した。肺については右肺組織を採取、RNA 安定化溶液内で凍結保存、RNA 抽出し real time PCR 法により肺サーファクタントタンパク、血管系発育因子などについて mRNA 発現を定量した。

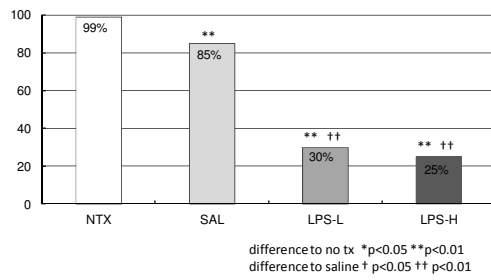
【結果】死亡率は LPS-H 群で最も高く、次いで LPS-L 群、SAL 群で、NTX 群では 1%で最も低かった(Fig.1)。出生体重は LPS-H、LPS-L 群において SAL 群、NTX 群よりも軽かったが、生後 8 週では LPS-H 群のオスにおいてのみ体重が軽かった(Fig.2)。出生時には体重当り肺重量は LPS-H 群において、体重当り心重量は処置したすべての群において高かったが、生後 8 週では肺、心ともに群間に差はなかった(Fig.3,4)。体重当り腎重量は出生時には SAL および LPS-H 群において高く LPS-L 群では NTX 群と差はなかったが、生後 8 週では SAL 群オスにおいてのみ低下していた(Fig.5)。体重当り脳重量は出生時にはすべての処置群において高かったが生後 8 週では LPS-H 群オスにおいてのみ高かった(Fig.6)、すなわち体重補正前の脳重量としては常に 4 群間に差はなかった。体重当り肝重量は出生時、生後 8 週ともに 4 群間に差はなく常に体重に比例していた(Fig.7)。出生時において肺における mRNA 発現は SP-A,D,C では LPS-H 群において、SP-B ではすべての処置群において増加しており、この変化は生後 8 週においても続いていた(SP-A についてのみ Fig.8 に示す)。

【要約および結論】

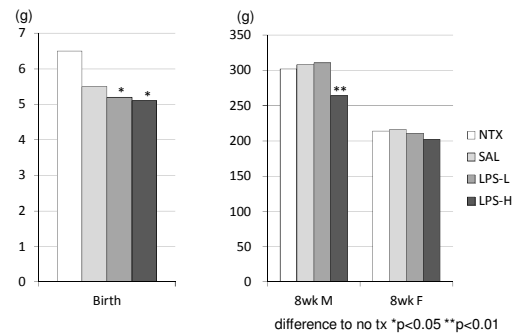
1. 出生前の羊水腔内 LPS 暴露は発育発達期にある各種器官に影響し、それは出生直後の急性期のみならず生後長期にわたって続き成熟期にまで及ぶ。
2. 羊水腔内 LPS 暴露の器官の発育・発達への影響には臓器によってその反応が異なるほか、LPS の量によっても異なり、さらには雄雌によっても異なる。
3. 羊水腔内 LPS 暴露の器官に対する影響は全体としての発育のみならず機能的発達にも及ぶ。

すなわち、胎児期の絨毛膜羊膜炎は各種器官の発育発達に影響し成熟以後においても器官の機能に永続的異常をもたらす可能性が示唆された。

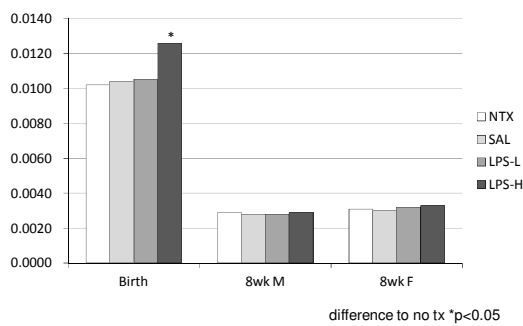
Survival rate of pups (Fig.1)



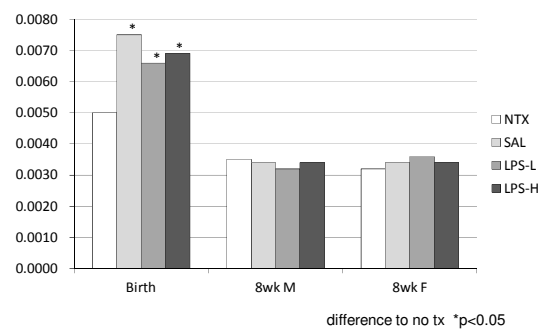
Body weight (Fig.2)



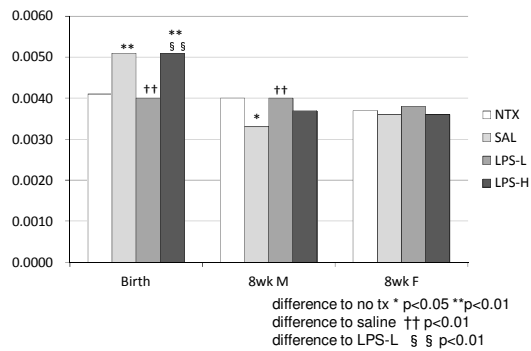
Rt lung weight / BW (Fig.3)



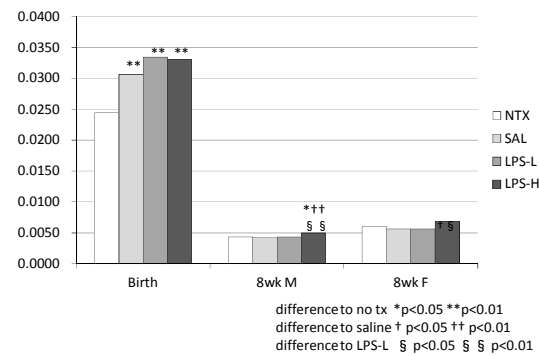
Heart weight / BW (Fig.4)



Rt kidney weight / BW (Fig.5)

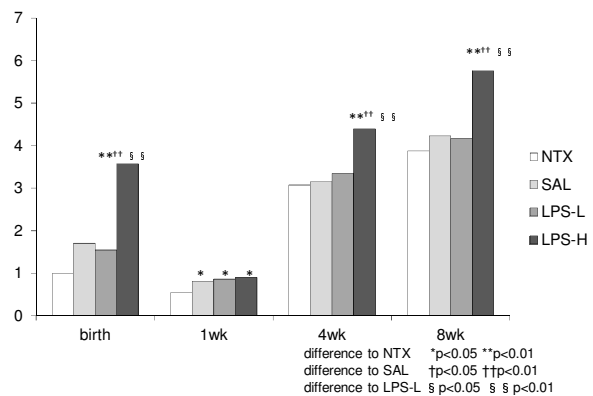
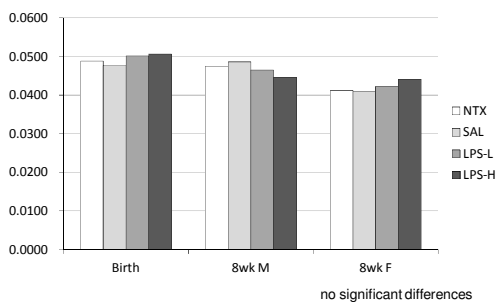


Brain weight / BW (Fig.6)



mRNA expression of SP-A (Fig.8)

Liver weight / BW (Fig.7)



低栄養（DOHaD）とエピジェネティクス

○ 久保田健夫、平澤孝枝、三宅邦夫

山梨大学医学部環境遺伝講座

胎生期に低栄養に曝された胎児は、成人期に生活習慣病の発症リスクが高まることが、戦時中や飢饉の時代の疫学研究で明らかにされた。さらにこれらの胎児の次の世代もまた生活習慣病になる傾向があることが指摘されて来た。この現象の生物学的メカニズムとして、いくつかの考え方が提示され、その1つがエピジェネティクスという考え方である。

エピジェネティクスとは「DNA 配列変化を伴わない遺伝子発現調節メカニズム」であり、その本体は「DNA のメチル化修飾」や「染色体ヒストン蛋白質の化学修飾」である。当初、エピジェネティクスはがんやまれな先天異常症に関わるメカニズムと考えられていた。しかし、近年、DNA やヒストンの修飾は比較的短期間の環境変化に伴って変化しうることが明らかになり、環境と遺伝の双方に関わる生活習慣病の新しい遺伝学的理解とも考えられるようになってきた。

さらに、エピジェネティクスに影響を与える環境要因として、精神ストレス、環境化学物質、薬物、そして胎生期低栄養が明らかにされてきた。胎生期の低栄養環境は、肝臓内の脂質代謝の遺伝子のメチル化を低下させ、これが肥満体質を生み出すもとであることが動物実験で判明した。また、飢饉に曝された実際のヒトにおいても同様の低メチル化傾向が認められることも報告された。さらに、このようなエピジェネティックなゲノム上の刻印は、継世代的に伝達する可能性も、動物実験で明らかにされつつある。

一方、私達はこれまで、まれな先天異常症を対象にエピジェネティクス研究を行って来た。具体的には、ゲノム刷込み（父由来染色体と母由来染色体のエピゲノムの相違）や X 染色体不活化（女性の 2 本の X 染色体の片方が不活化される現象）の異常が、ある種の先天異常症の原因であることを見いだした。続いて、エピジェネティックな遺伝子発現調節の詳細が判明するにつれ、これに関わる蛋白質の遺伝子変異で自閉症疾患が生ずることやその脳内病態について明らかにして来た。

このような経験をふまえ、最近、われわれは、1) ラットで実証されて来た胎生期低栄養環境のマウスによる実証研究、2) 胎生期の精神ストレスによる肝臓や脳への影響を調べる研究、3) 出生直後の短期間の精神ストレスによる肝臓や脳への影響を調べる研究に着手した。本シンポジウムでは、これらの研究の一端を紹介する。

エピジェネティクスとは「環境による生体内の刻印」である。しかし、「環境の生体に与える影響を、エピジェネティクスを軸に理解する研究」は、世界的にまだ始まったばかりである。また逆に、エピジェネティクスは、「われわれ（ヒト生物種）にとって良い環境とは何か」を計る尺度を提供する学問分野とも考えられる。シンポジウムの最後に、DOHaD におけるエピジェネティクス研究の展望にも言及したい、と考えている。

一般演題

- O-1 双胎児の出生体重と adiposity rebound age 及び BMI 推移の関連に関する検討
加藤 則子（国立保健医療科学院 地域保健システム研究分野）
- O-2 女子大学生の DOHaD に関する認識についてのアンケート調査:Gage ら(AJCN 2011)の質問票を用いて
遠藤 綾（藤女子大学 人間生活学研究科 食物栄養学専攻）
- O-3 SGA児の臍帯血遺伝子発現から見た生活習慣病発症リスクについての検討
吉田 丈俊（富山大学附属病院 周産母子センター）
- O-4 極低出生体重児における栄養法がリポ蛋白プロファイルに与える影響の経時的検討
菅沼 広樹（順天堂大学医学部附属静岡病院 新生児センター）
- O-5 早産・超低出生体重で出生し 13 歳時に糸球体サイズ増大と糸球体硬化を認めた一例
西崎 直人（順天堂大学医学部附属静岡病院 新生児センター）
- O-6 出生前 LPS 羊水腔内投与がラットの腎の発育発達に及ぼす影響に関する検討
高橋 秀弘（東京都立小児総合医療センター 新生児科）
- O-7 胎児期ヒ素曝露による C3H マウス雄肝臓での脂質代謝変化と Ha-ras 変異をもった腫瘍の増加
野原 恵子（国立環境研究所）
- O-8 授乳期の高アルギニン摂取による内臓脂肪蓄積誘導に関する報告
小山 彩香（東京大学 総括プロジェクト機構「食と生命」）
- O-9 胎児期タンパク質制限が血圧調節関連遺伝子の制御に及ぼす影響
佐藤 正幸（東京大学 総括プロジェクト機構「食と生命」）
- O-10 胎生初期の低栄養状態による脳発達への影響
金子 隼也（滋賀医科大学 解剖学講座 生体機能形態学部門）
- O-11 ダイオキシン曝露による成熟後のマウス高次脳機能異常
掛山 正心（東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター健康環境医工学部門）

双胎児の出生体重と adiposity rebound age 及び BMI 推移の関連に関する検討

○加藤則子、吉田穂波、横山徹爾 国立保健医療科学院
 瀧本秀美 国立健康・栄養研究所
 大木秀一 石川県立看護大学

【はじめに】多胎児は半数以上が低出生体重児であるため、生活習慣病の発症率が単胎児よりも高いと推測されるが、海外の研究によれば、必ずしもこの傾向ではない。

Swedish twin registry では双胎と単胎の間で成人血圧に差がないものの、一卵性双子の小さいほうでは血圧が高いことが指摘された(Vegero et al. Lancet, 1994)。この点については、Vaag et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007 も指摘している。喫煙している母親から生まれた双生児で、低体重であるからと言って必ずしも高血圧や肥満につながらないことが分かった(Willians et al. BMJ, 1999)。Netherland twin registry では、成人血圧に双胎と単胎で差がなかった (Geus EJ et al. Twin Res, 2001)。Danish twin registry では、心血管疾患の死亡率に双胎と単胎で差がなかった(Christensen et al. Twin Res, 2001)。Bermingham Twin Study の成果の一つとして、双生児では、低体重であるからと言って必ずしも高血圧や肥満につながらないことが分かった(Baird et al. Diabetologia, 2001)。

一方で、双生児法を用いた検討は、2 型糖尿病の遺伝による要素を評価した報告にはじまり、(Phillips et al. Diabetologia, 1993) 現在まで活発に遺伝と環境のかかわりについて検討が展開されている。

生活習慣病のアウトカム指標としては、血圧、耐糖能、BMI などがあげられるが、幼児期から学童期にかけての身体計測情報からそれを推測する方法がある。小児の BMI の推移は減少から増加に転ずることが分かっている。Cochrea らは Am J Clin Nutr, 1984 で、この時期を Adiposity rebound age (以下 ARA) と名付け、この時期が早いことが成人になってからの肥満リスクと密接な関係があると言った。その後 ARA が成人の肥満リスクにつながることは次々と報告され、Dhargarn. NEJM, 2004 では成人になってからの耐糖能との関連が明らかにされている。

そこで、ARA と BMI の推移に注目し、それと出生体重との関連を双胎と単胎、そして出生体重差のある双胎で比較することにより、両者の間で子宮内発育遅滞が生活習慣病リスクにつながっている度合いがどのように異なるかを検討した。

【研究方法】単胎児の身体発育データとしては、1990 年 4 月から 1991 年 3 月までの間に単胎児として生まれ大阪府内 4 か所の保育所に在籍し 1 か月ごとの身体発育項目の計測を行った 258 例を用いた。双子の身体発育データとしては、1969 年から 1988 年までの間に出生し、都内のふたご学級を有する中学校を受験した 1864 例のうち、出生時から 7 歳まで毎年の身体発育記録が揃っている 369 例を解析対象とした。双胎児の出生体重差の基準は、体重差が大きい方の体重の 4 分の 1 以上の場合とした。

ARA の算出に当たっては、単胎児では 1 か月ごとの計測で偶然変動が大きいので、目視でならしてみた場合の最小の BMI を与える年齢を ARA とした。双子の場合一年間隔の計測のため、1 歳以降最小の BMI を与える年齢を ARA とした。

出生体重と妊娠期間によってグループ分けを行った。出生体重 2500g 以上の場合を「非低出生体重」2500g 未満の場合を「低出生体重」妊娠期間 37 週未満の場合を「早産」37 週以上の場合を「満期産」とし、それらを掛け合わせた 4 つのグループに分けて検討を行った。

【研究結果】単胎児の場合 ARA と 6 歳 BMI との関連はあまりみられなかったが、双胎児では ARA が小さいほど 6 歳および 12 歳の BMI は大きかった。各グループの平均 BMI の推移につき、非低出生体重児について図 1 に、低出生体重児について図 2 に示す。BMI の増減のタイミングは各群でほぼ共通していたが、全体的に低出生体重児に BMI が小さい傾向にあった。

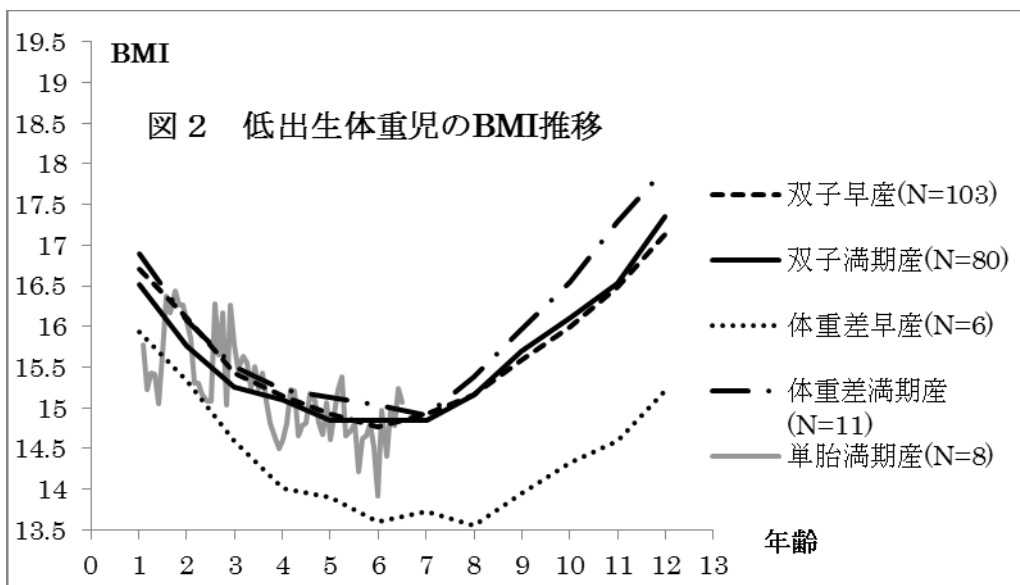
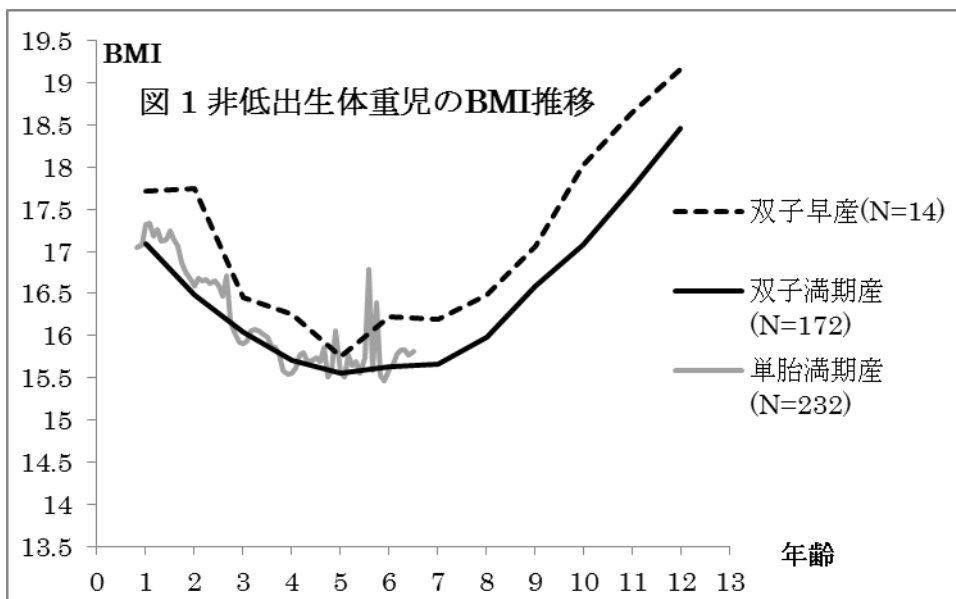
非低出生体重児では、満期産児は単胎と双胎で BMI 推移はほとんど同じだったが、双胎の早産児で BMI が大きかった。6 歳までに ARA のあったものの割合は、双胎の早産児で 36.3% と低かった。他は 50% 前後であった。低出生体重児では、2 歳から 6 歳までは、単胎児と、双胎児で BMI がほとんど変わらなかったが、出生体重差を伴う組の小さい方の双児はこれらと離れた経過をしめた。6 歳までに ARA のあったものの割合は、単胎の満期産で 62.5%、満期産で生まれた出生体重差を伴う組の小さい方の双児

で 63.4%と高かった。他は 50%前後であった。

【考察】データセットの性質が異なるために、単胎児と双胎児の比較が適切に行われ難いものの、非低出生体重児で 1 歳から 6 歳、低出生体重児で 2 歳から 6 歳の間でほぼ同じ経過を取ることが分かった。出生体重差のある双胎の小さい方の児の BMI 経過は、他と異なる平均値の推移を示すため、新生児期の臨床経過などに特徴的なものがないかなども含めて検討する必要があるだろう。

出生体重と妊娠期間で分けたグループごとの BMI の推移については、低出生体重の場合全般的に低い経過を取ること以外、特徴的な知見が得られなかったが、むしろこれらの中で、BMI の増加が著しい例が将来の生活習慣病リスクを持ちうると考えられ、そういった観点からの検討が必要になると考える。

周産期医療の進歩普及に伴って、早産低出生体重児がいつ通常の発育にキャッチアップするかが課題となってきたが、キャッチアップの速さが速すぎる場合の長期予後としての生活習慣病リスクが新しい関心となっている。



女子大学生の DOHaD に関する認識についてのアンケート調査：
Gage ら (AJCN 2011) の質問票を用いて

○遠藤 綾、小山田 正人

藤女子大学人間生活学研究科食物栄養学専攻

【目的】DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) は「胎生期から乳幼児期に至る環境が、成人のメタボリックシンドロームを含む様々な疾患の発症に関連する」という概念である。

日本では、1975年以降の約30年間で出生時平均体重は200 g 近く減少しており、現時点で低出生体重児が総出生数に占める割合は10人に1人にまで増加している。これらは、胎児期の栄養状態の悪化を示している。また、平成22年国民健康・栄養調査の結果でも示されているように、わが国における20歳代女性のやせの者の割合は年々増加傾向にある。以上の事実は、今後DOHaDに関連する成人の疾患（肥満症、高血圧症、2型糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、骨粗鬆症、悪性腫瘍、精神神経疾患等）の更なる増加に繋がる危険性を示唆している。このため、DOHaD普及活動は、公衆栄養において重要であると考えられる。

DOHaDの社会への普及活動を行うためにはまず、DOHaDに対する認識の分析が必要となり、そのための質問票が求められる。昨年12月、Gageらは「乳児期の栄養が将来の健康にどの程度影響するか」を問う独自の質問票を作成し、ヨーロッパ5カ国（イギリス／フィンランド／ドイツ／ハンガリー／スペイン）の初産婦に対し、アンケート調査を行った (Am J Clin Nutr 2011;94 (suppl): 2018S)。この論文では、母親達は1歳までの食事が生涯の健康において、多くの生活習慣・行動（態度）・環境因子・遺伝子よりも重要性が低いと認識していることを報告している。

本研究では、今後の日本におけるDOHaD概念の普及活動への基礎資料として、Gageらによる質問票を用いたアンケート調査を行うことにより、日本人女子大学生のDOHaDに対する認識、具体的には女子大生が、

- (1) 1歳までの食事が、遺伝や生活習慣（遺伝・環境と生活習慣の要素）に比べて、成人になった時の健康にどの程度影響を及ぼすと考えているのか、
- (2) 1歳までの食事が、生涯に渡った不健康な食嗜好、肥満症になるリスク、慢性疾患の発症にどの程度影響すると考えているのか、を明らかにする。

【対象】研究対象は、女子大学生で約1,000名（80名×3学科（食物栄養学科／保育学科／人間生活学科）×4学年）を予定しており、年齢はおよそ18～22歳である。

【方法】アンケートは、Gageらによる質問票を日本語に翻訳したものを用いた（文末に質問票を掲載）。予め用意した文書による説明後、対象者の同意を得た上で記名式での調査を行った。質問票は4つの大項目と21個の設問（うち自由記載1個）で構成されており、所要時間は15～20分程度であった。アンケートはマークシート式により行い、今後、機械的にデータを集計する。アンケート・調査票と個人データの両データを一致させた後、個人識別を暗号化し、個人を同定できないよう匿名化する。なお、本研究は、藤女子大学人間生活学部研究倫理審査委員会の承認を得ている。現在、学生へのアンケートを実施中であるが、今回、本研究会に発表させていただく目的は以下の通りである。

- （１） Gageらによる質問票の妥当性について
- （２） 他施設との連携について／その方法
- （３） これらを踏まえての日本独自の質問票の開発の可能性

アンケート調査											
記入には鉛筆かシャープペンシルを使用し、訂正する場合にはその箇所を丁寧に消してマークし直して下さい。											
良い例 ● 塗りつぶす 悪い例 ○ 穴で削ぐ											
I. 学籍番号（□の上から順に7桁の学籍番号を記載し、同じ数字のマーク欄を塗って下さい。）											
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
□	0 0	0 1	0 2	0 3	0 4	0 5	0 6	0 7	0 8	0 9	
II. 今のあなたの年齢（該当するところを塗りつぶしてください。その他を選んだ方は□に年齢も記載して下さい。）											
0 18歳 0 19歳 0 20歳 0 21歳 0 22歳 0 23歳 0 24歳 0 その他 □ □ 歳											
【質問】											
あなたが『生まれたばかりの子供を持つ母親である』という仮定のもとで、次の1～4、計20項目（選択19項目、記述1項目）の質問に答えてください。（該当するものを1つ選んで塗りつぶしてください。）											
1. あなたの子供が生後数ヶ月間に摂取した栄養は、その子が1歳の時の健康に影響を及ぼすと思いますか。											
0 はい 0 いいえ （どちらかを選んでください。）											
2. あなたの子供が生後数ヶ月間に摂取した栄養は、その子が3～4歳の時の健康に影響を及ぼすと思いますか。											
(1) 0 はい 0 いいえ （どちらかを選んでください。）											
(2) その理由を自由に記入してください。（いくつでも記載可）											
3. 設問（1）～（9）の項目が、あなたの子供の健康に及ぼす影響は、次の①～⑤のどの程度だと思いますか。（どれか1つを選んでください。）											
	①とても強く影響する	②強く影響する	③やや影響する	④あまり影響しない	⑤全く影響しない						
(1) 乳児期（1歳未満）の栄養（母乳・ミルク・食事など）が、大人になった時の健康に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(2) 子供～思春期の食事が、大人になった時の健康に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(3) 成人期の食事が、その時（成人期）の健康に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
4. 乳児期（1歳未満）の栄養（母乳・ミルク・食事など）が、生涯にわたって、設問（1）～（9）の下線部の病気に及ぼす影響は、次の①～⑤のどの程度だと思いますか。（どれか1つを選んでください。）											
(1) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる食物アレルギーに及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(2) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる肥満に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(3) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる湿疹や喘息や花粉症に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(4) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる糖尿病に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(5) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる骨の弱さ／骨粗鬆症に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(6) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる不健康な食嗜好（好き嫌い）に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(7) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる高血圧に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(8) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたる心臓病に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						
(9) 乳児期（1歳未満）の栄養が、生涯にわたるガン（癌）の発症に及ぼす影響は、①～⑤のどの程度だと思いますか。	0	0	0	0	0						

S G A 児の臍帯血遺伝子発現から見た生活習慣病発症リスクについての検討

○吉田丈俊¹、高崎一郎²、猪又智実¹、田村賢太郎¹、金兼弘和³、宮脇利男³
富山大学附属病院周産母子センター¹、小児科³
富山大学生命科学先端研究センター²

【はじめに】 胎児期の低栄養状態は胎児のエピジェネティクス変化を生じ、成人期の生活習慣病発症に関与している可能性がある。今回、われわれは臍帯血を使用して不当軽量児（以下 SGA 児）臍帯血での遺伝子発現を適正体重児（以下 AGA 児）と比較検討することによって、SGA 児の胎児期における生活習慣病発症リスクについて検討したので報告する。

【対象と方法】 正期産 AGA10 名、SGA10 名を対象とした。出生時体重は、AGA 2996±289g、SGA2214±172g。出生後すぐに臍帯血 0.5-0.8ml 採取し、RNA later に注入し-30℃で保存した。サンプルから RNA を抽出し、アフィメトリックス社 Human GenomeU133Plus2.0 アレイを用い遺伝子解析を実施した。SGA 群と AGA 群間で 2 倍以上発現量の差が認められた遺伝子を SGA 児特異的遺伝子としてパスウェイ解析を行った。SGA 児特異的遺伝子の中から、糖尿病・心血管疾患などの生活習慣病関連遺伝子について各々 RT-PCR を施行した。

【結果】 SGA 児特異的遺伝子を 1711 個同定しパスウェイ解析を行った結果、代謝・内分泌異常及び心血管系疾患と強い相関を認め、臓器毒性における解析では心血管疾患と著しく強い相関を認めた。糖尿病、脂質代謝、心血管疾患の関連遺伝子について RT-PCR を施行したところ、いくつかの心血管疾患関連遺伝子において SGA 児 2 名が著しく高発現していた。

【考察】 AGA 児と比較すると、SGA 児の臍帯血遺伝子発現は出生時すでに生活習慣病に関連した変化が認められた。臍帯血における心血管疾患関連遺伝子の高発現は、将来の心血管疾患の発症予知マーカーとなる可能性が示唆された。

極低出生体重児における栄養法がリポ蛋白プロファイルに与える影響の経時的検討

○菅沼広樹¹⁾、池田奈帆¹⁾、大川夏紀¹⁾、西崎直人¹⁾、東海林宏道²⁾、永田 智¹⁾、清水俊明²⁾
 順天堂大学医学部附属静岡病院 新生児センター1)、
 順天堂大学医学部小児科 2)

【背景】成熟児においては、母乳栄養が成人期の脂質代謝に影響を与え、メタボリックシンドロームの発症を抑えるといわれているとの報告もある。また、母乳栄養児では乳児期早期の血清 LDL-コレステロール(Cho)、中性脂肪(TG)が人工乳栄養児に比べ高値であるとされる。しかし、極低出生体重児(VLBWI)における栄養法の違いが、脂質代謝に与える影響に関する検討は充分ではない。今回、VLBWI における退院時のリポ蛋白プロファイルを測定し、栄養法の違いが及ぼす影響について検討した。

【方法】2010 年 5 月から 2012 年 1 月までに当院 NICU に入院した VLBWI を対象とし、退院時までの総経腸栄養に占める母乳率が 80%以上を母乳群(BM, n=26)、50%以下を人工乳群(PF, n=22)とした。出生時、生後 3 週、退院時に血液検査を行い、リポ蛋白プロファイルを高感度ゲルろ過 HPLC 法を用いて測定し後方視的に比較検討した。

【結果】出生時は BM・PF 両群において VLDL、LDL、HDL 分画に有意差を認めなかった。生後 3 週において BM で有意($p<0.05$)に高値であったのは、総コレステロール(Total-Cho)値 (BM 149.5 ± 27.0 、PF 118.6 ± 29.4 mg/dl)、VLDL-Cho (BM 39.5 ± 11.8 、PF 28.6 ± 9.9 mg/dl)、LDL-Cho (BM 60.9 ± 14.9 、PF 52.8 ± 16.4 mg/dl)、HDL-Cho (BM 46.2 ± 16.2 、PF 35.1 ± 12.1 mg/dl)であった。血清総中性脂肪(Total-TG)値、VLDL-TG、LDL-TG は両群間で差を認めなかったものの、HDL-TG (BM 12.1 ± 5.4 、PF 8.6 ± 7.0 mg/dl)は BM で有意($p<0.05$)に高値であった。退院時において Total-Cho (BM 119.5 ± 31.2 、PF 98.8 ± 19.7 mg/dl)、VLDL-Cho (BM 22.1 ± 7.3 、PF 17.7 ± 6.3 mg/dl)、LDL-Cho (BM 45.8 ± 14.2 、PF 36.7 ± 10.3 mg/dl)は BM で有意($p<0.05$)に高値であったものの、HDL-Cho は両群間で差を認めなかった。Total-TG (BM 71.5 ± 24.3 、PF 56.1 ± 27.0 mg/dl)、VLDL-TG (BM 28.0 ± 13.6 、PF 21.2 ± 15.1 mg/dl)、LDL-TG (BM 22.1 ± 7.6 、PF 19.3 ± 8.9 mg/dl)、HDL-TG (BM 15.2 ± 4.6 、PF 11.7 ± 4.7 mg/dl)は BM で有意($p<0.05$)に高値であった。

【考察】今回の検討では栄養法によりリポ蛋白プロファイルに相違を認めた。母乳が人工乳に比べコレステロールを多く含んでいることと、活性化されたリパーゼなどを多く含んでいるため TG の消化・吸収が良好であることにより生じた可能性がある。VLBWI におけるリポ蛋白プロファイルの意義については不明な点も多く、成人期の脂質代謝に与える影響を明らかにするためには、乳幼児期の変化について経時的に検討する必要がある。

早産・超低出生体重で出生し 13 歳時に 糸球体サイズ増大と糸球体硬化を認めた一例

○西崎 直人¹⁾²⁾, 平野 大志²⁾³⁾, 藤永 周一郎²⁾, 清水 俊明⁴⁾

1) 順天堂大学医学部附属静岡病院新生児センター

2) 埼玉県立小児医療センター 腎臓科

3) 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻

4) 順天堂大学医学部 小児科

【はじめに】

早産・低出生体重児では成長後の生活習慣病発症リスクが高いとされ、とくに腎においてはネフロン数の減少、糸球体内圧上昇・過剰濾過（Hyperfiltration theory）により糸球体障害や蛋白尿を生じる結果、遠隔期になって慢性腎臓病（CKD）を来すという報告が散見される。一方で本邦の低出生体重児出生率は上昇しているものの NICU 退院後の児に対する長期的な腎機能のフォローアップ方法について一定の見解はない。今回、早産（23 週）・超低出生体重（ELBW）が一因と考えられる高血圧、腎機能障害を伴う巣状糸球体硬化症（FSGS）の一例を経験した。症例を通じて NICU 退院後の腎機能監視の問題点と今後の対策を考察する。

【症例】

13 歳 5 か月女児。母体切迫早産のため 23 週 5 日、630g にて出生。他院 NICU 入院中に未熟性動脈管開存症に対してインドメサシンを使用された。NICU 退院後の成長発達は概ね正常で普通学級に進学し、NICU 卒業生としてのフォローアップ健診は就学を契機に終了となっていた。学校腎臓健診（学校検尿）は欠かさずに受診していたがこれまでに異常の指摘はなかった。平成 21 年、中学校の学校検尿で初めて蛋白尿 3+ を指摘され埼玉県立小児医療センター腎臓科を受診。初診時の身長 142.9cm（-2.2SD）、体重 38.4kg（-1.2SD）、血圧 140/80mmHg。精査にて尿比重 1.007、蛋白尿 3+（尿蛋白/尿 Cre=1.1）、軽度腎機能障害（BUN 12mg/dl、s-Cre 0.9mg/dl、シスタチン C 1.32mg/l、eGFR 70ml/分/1.73m²）を認め、小児 CKD 分類は stage2 であった。腹部超音波で腎長径は右 75mm、左 82mm であった。低蛋白血症は認めなかったが蛋白尿の原因検索のため腎生検を施行した。

【病理結果および経過】

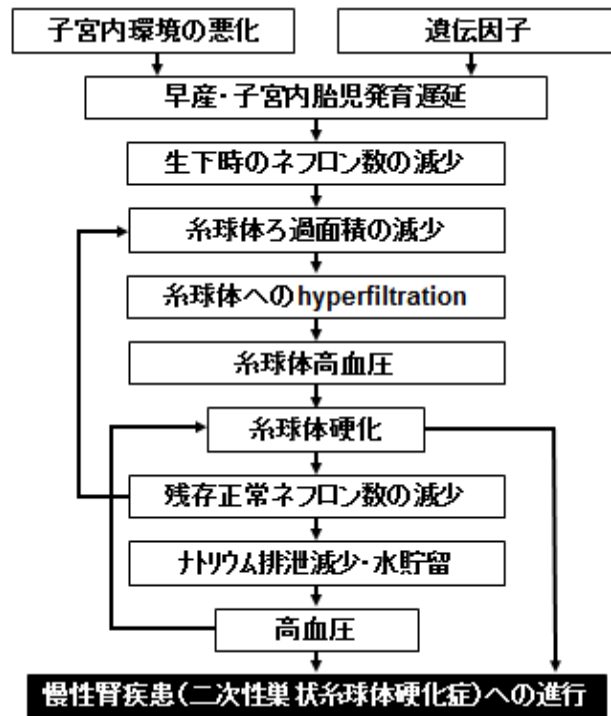
糸球体 8 個採取。残存した糸球体の最大面積は同年齢標準糸球体面積と比して 1.45 倍、平均面積は 1.74 倍とサイズの増大が認められた。病変は荒廃化 2 個、全節性硬化 1 個、分節性硬化 2 個、メサンジウム増殖 1 個を認め、一部に尿細管萎縮、間質へのリンパ球浸潤・線維化を認めた。ボーマン囊の癒着や半月体形成はなく、IF は陰性。電顕では上皮細胞足突起の剥離と一部癒合を認めた。以上から FSGS と診断した。病理診断後、高血圧改善および蛋白尿減少効果を目的にアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を投与したところ、血圧および蛋白尿は改善した。現在、s-Cre 0.9mg/dl 前後、蛋白尿 1+ 程度で推移しており外来フォロー中である。

【考察】

本症例の病理像では生来ネフロン数の少ない腎臓で Hyperfiltration が生じた結果、糸球体サイズ増大に加え様々な硬化病変が生じたと考えられた。このような腎病変は今回の発見以前に生じていたものと推測できるが、患児のように軽度腎機能障害を伴う場合、尿比重が低くなることがあるため試験紙法でおこなわれる学校検尿マスキングでは蛋白尿がマスクされ見落とされてしまうケースが起こり得る。こうした経験を踏まえ、今後は就学年齢以降に検尿異常や腎機能障害が出現するリスクのある早産・低出生体重児には少なくとも学校検尿以外の機会を設けて腎機能を監視する必要があると考えられた。そのためには NICU 退院時の保護者への腎機能監視の重要性の啓蒙や NICU 入院中に関わる新生児科医と退院後のフォローアップを担う小児科医に加え、我々のような小児腎臓専門医も積極的に情報共有や診療連携をする必要がある。今後は同様

の児に対し、検尿に加えてどのようなバイオマーカーを用い、どれくらいの間隔で腎機能監視を行うべきかの検討や早期発見・早期治療介入による腎予後のアウトカムの評価が必要である。

【早産・低出生体重児における慢性腎疾患発症プロセス（仮説）】



出生前LPS羊水腔内投与がラットの腎の発育発達に及ぼす影響に関する検討

○高橋秀弘、鈴木啓二
東京都立小児総合医療センター新生児科、東海大学小児科

【背景】

我々新生児科医は多くの早産児を日々診療している。早産の原因のひとつとして絨毛膜羊膜炎（CAM）がある。CAMは早産の誘因となるだけでなく、発達期の諸臓器に影響を及ぼし慢性肺疾患、大脳白質病変などの発症に関与している。しかしCAMが腎の発育・発達に及ぼす影響についての報告は少ない。ヒトでは満期は約40週、胎生34-36週にネフロンが完成する。ラットの妊娠期間は約22日、生後7-10日にネフロンが完成する。腎に関して、ラットの出生時はヒトの胎生24週に相当するとされている。

【目的】

ラット羊水腔内にLPSを投与することによりCAMモデルを作成し腎の発育・発達に及ぼす影響を検討すること。

【方法】

妊娠20日のSprague-Dawleyラットの各羊水腔内にLPS0.1 μ g（LPS群：L群）または生食（control群：C群）を注入、妊娠22日に経膈分娩で出生させた。日齢56に仔を解剖し左腎を採取、重量測定後ホルマリン固定、パラフィン包埋し切片をHE・PAS染色して観察した。糸球体数（Ng）、平均糸球体体積（Vg）、皮質の割合、糸球体濾過の指標を形態計測学的手法により評価した。C群・L群でオスとメスそれぞれ6匹（計24匹）から検体を採取した。

【結果】

仔の体重・腎重量ともにC群・L群の間に差を認めなかったが、オスでメスよりも重かった（Table.1）。相対的腎重量には差を認めなかった。NgはC群・L群、オス・メスで差を認めなかった（Fig.1）。VgはオスにおいてのみC群でL群より小さかった（C vs L: 30 ± 4.2 vs 48 ± 5.7 , mean $\pm$ SE, $\times 10^{-5} \text{mm}^3$, $p < 0.05$ ）（Fig.2）。皮質の割合はオスでメスよりも高かった（Fig.3）。糸球体濾過能の指標はC群でL群より小さい傾向があった（Fig.4）。

【考察】

糸球体数は年齢に逆相関し腎重量に相関するとされている。また糸球体体積は、糸球体数と同様に年齢に逆相関し腎重量に相関するとされている。最近発表されたSheepの羊水腔内にLPSを投与したモデル（Sheepの妊娠期間は約147日、妊娠121日にLPS投与し妊娠128日に帝王切開）では、LPS群で①ネフロンの数が有意に少なく②糸球体の大きさは大きい傾向があった（Galinsky 2011）。GFRはヒトでは加齢とともに減少するが、男性に比べ女性の減少は少ない（Baylis 2005・2009、NOと関連？）。脳の性的二型性に関してはよく知られているが、腎の性的二型性に関してはあまり知られていない。ある物質が大量に用いられた場合には有害であるのに、微量に用いられれば逆に有益な作用をもたらす現象をhormesisという。糸球体濾過能の指標がC群でL群より小さかったのはhormesisかもしれない。

【結語】

ラットにおいて胎生期の羊水を介したLPS暴露によりその後のネフロンの形成に影響を及ぼす可能性が考えられ、その程度には性差が関連することが示唆された。また腎の構造（皮質の割合）に性差があることも示唆された。

	Male		Female	
	Control	LPS	Control	LPS
Body Weight, g	290±14	308±11	214±6 [‡]	207±5 [‡]
Kidney Weight, g	1.29±0.06	1.33±0.06	0.89±0.02 [‡]	0.92±0.04 [‡]
Relative Kidney Weight, g/kg	4.47±0.12	4.16±0.10	4.16±0.09	4.44±0.11

Table. 1 Control vs LPS * <0.05 * * <0.01
Male vs Female † <0.05 ‡ <0.01

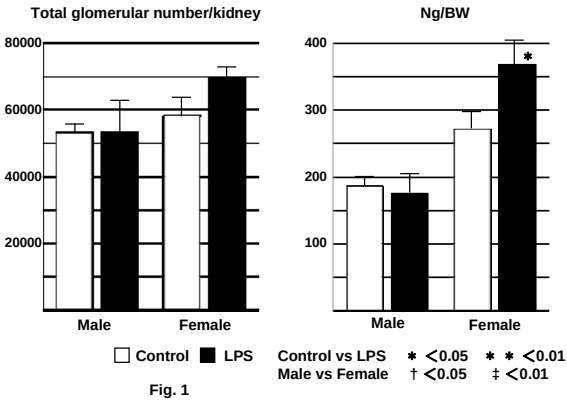


Fig. 1

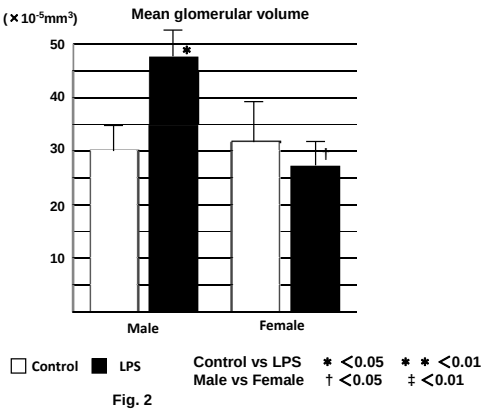


Fig. 2

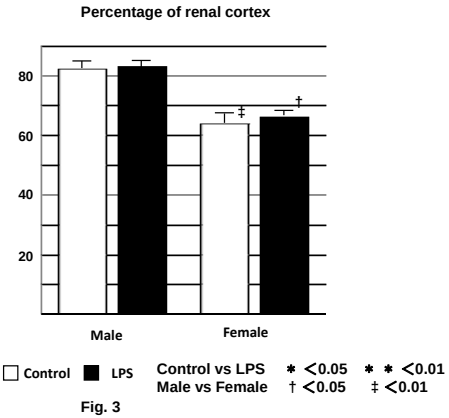


Fig. 3

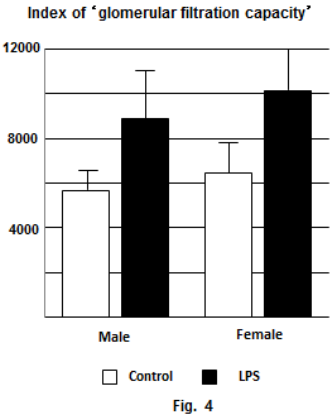


Fig. 4

胎児期ヒ素曝露による C3H マウス雄肝臓での脂質代謝変化と Ha-ras 変異をもった腫瘍の増加

○野原恵子^{1,2}、鈴木武博¹、岡村和幸^{1,2}、内匠正太¹、前川文彦¹、小堀真珠子³
¹国立環境研、²筑波大院・生命環境、³農研機構・食総研

【はじめに】中国、インド、バングラデシュやアルゼンチンなどの世界各国で、地質由来の無機ヒ素（ヒ素）が井戸水等への混入を介して深刻な健康被害をもたらし、大きな環境問題となっている。比較的早い段階で皮膚症状が現れ、20-30 年後に癌が発生することが報告されている。また近年の疫学調査では、胎児期や乳児期のヒ素曝露による成人後の癌の増加が報告されている。

C3H マウスは、成長後に雄が肝臓に腫瘍を高率に自然発症する系統である。妊娠中に 10 日間のみヒ素を含む水を飲ませた C3H マウスの母親から生まれた雄の仔(F1)が、74 週令（1 年 5 カ月）で対照群と比較して肝癌を高率に発症することが見付き、ヒ素発癌のモデルとして報告された（Waalkes et al., 2003）。私たちの追試実験でも、F1 ヒ素曝露群の 74 週令雄で肝腫瘍の発症率、肝臓あたりの個数、1 個当たりの大きさが、いずれも増加傾向を示すことが確認された（表 1）。さらに私たちは、胎児期ヒ素曝露による肝腫瘍増加を促進する因子を探索するために、F1 対照群とヒ素曝露群の 74 週令雄の正常な肝臓について、遺伝子発現変化を検討した。ゲノム不安定化や突然変異を誘導し癌の促進に働く可能性が報告されている酸化ストレスやレトロトランスポゾンの活性化に着目して検討を行った結果、酸化ストレス誘導性遺伝子である *Heme oxygenase 1 (HO-1)* やレトロトランスポゾン L1 の遺伝子発現量がヒ素曝露群の肝臓で 74 週令付近で後発的に増加していることをみいだした。その他に胎児期曝露で後発的に顕著に変動する遺伝子として、2 遺伝子の発現増加(*Crelid2, Slc25a*)と 2 遺伝子の発現低下(*Fabp4, Ell3*)をみいだした。また 74 週令ヒ素曝露群の肝臓でトリグリセリドの蓄積傾向が観察された。

本研究ではさらに、後発的な酸化ストレス誘導の原因として脂質代謝の変化を疑い、脂質代謝関連遺伝子の発現変化を検討した。また C3H マウスの肝自然発癌では、*Ha-ras* 癌遺伝子の特にコドン 61 番目に突然変異がおこり *Ha-ras* が活性化している例が一定の割合で見つかっている。そこで胎児期ヒ素曝露の *Ha-ras* 変異への影響についても検討した。

【方法】網羅的遺伝子発現解析およびパスウェイ解析：C3H マウス母親の妊娠 8～18 日に 85 ppm 亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO₂)を含む、または含まない水を自由摂取させ、生まれた仔を通常条件下で飼育した。F1 の 74 週令雄の正常な肝臓より RNA を調製し、Affymetrix GeneChip を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。異なるサンプルを用いた 2 回の独立の実験で、繰り返し対照群に対してヒ素曝露群で発現が 1.5 倍以上増加または減少した遺伝子を選択し、解析ソフト Ingenuity Pathway Analysis を用いてパスウェイ解析を行った。リアルタイム PCR：F1 対照群とヒ素曝露群の 74 週令の雄の正常な肝臓の mRNA 量を、リアルタイム PCR で定量した。Ha-ras 変異：F1 の 74-84 週令雄の肝臓組織より DNA を調製し、変異が報告されている *Ha-ras* コドン 12, 13, 61 の塩基配列を PCR 産物のダイレクトシーケンシングによって解析した。

表 1. C3H マウス対照群および胎児期ヒ素曝露群雄の肝腫瘍^{a)}

	肝腫瘍をもつ個体数 (%)	肝臓あたりの腫瘍の 個数	腫瘍の平均直径
対照群 (n=85)	35 (41%)	1.4	76 mm ²
ヒ素群 (n=85)	43 (51%)	1.7	92 mm ²

^{a)}対照群、ヒ素曝露群で週令を適合させた 74-84 週令のマウスを用いた。

【結果】 胎児期ヒ素曝露による脂質代謝の変化： F1 対照群と胎児期ヒ素曝露群の正常な 74 週令雄の肝臓について網羅的遺伝子発現解析を行い、解析ソフト Ingenuity Pathway Analysis を用いてパスウェイ解析を行った。その結果、胎児期ヒ素曝露によって最も影響を受けた生物学的機能として、Lipid metabolism, Molecular transport, Small molecule biochemistry が抽出され、胎児期ヒ素曝露によって成長後の肝臓で脂質代謝変化が起こっていることが示された。Lipid metabolism に含まれた遺伝子は、*Fabp4*, *Scd*, *Acat2*, *Acly*, *Ppargc1a*, *Cyp4a11*, *Insig1*, *Lss*, *Tef*, *Cd36* の 10 種類で、いずれも対照群と比較してヒ素曝露群で発現低下を示した。また脂質代謝を転写レベルやタンパクレベルで制御する重要な転写因子の一つである SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1) の遺伝子と、その標的遺伝子の一つでトリグリセリド合成酵素をコードする *Gpat* (glycerol-phosphate acyl-transferase) の発現変化をリアルタイム PCR によって測定した結果、*Srebp1* の発現は対照群とヒ素曝露群で差がなかったが、*Gpat* の発現がヒ素曝露群で抑制されていることが示された。

Ha-ras コドン 61 の変異： F1 対照群とヒ素曝露群の肝腫瘍組織の DNA について、Ha-ras コドン 61 番目(CAA)の変異解析を行った。その結果、ヒ素曝露群では変異を含む腫瘍の割合が増加し、特に C が A に置換された変異が顕著に増加していることが明らかとなった。Ha-ras コドン 61 の変異は対照群、ヒ素曝露群とも腫瘍組織でのみ検出され、正常組織では検出されなかった。また対照群、ヒ素曝露群の腫瘍組織で Ha-ras コドン 12, 13 の変異は検出されなかった。

【考察】 胎児期ヒ素曝露による肝腫瘍の増加において、C61A 変異によって活性化した Ha-ras をもつ腫瘍が増加していることが明らかとなった。C から A への置換、すなわち G:C→T:A トランスバージョンは、代表的な酸化的 DNA 損傷である 8-oxo-2'-deoxyguanosine の生成によって誘導されることが報告されている。本研究の結果は胎児期ヒ素曝露による肝腫瘍の増加に、酸化ストレスによる変異を介した Ha-ras 活性化が関与することを示唆した。Ha-ras の変異は腫瘍組織でのみ検出されることから、変異によって活性化した Ha-ras をもった細胞がクローナルに増殖し腫瘍組織を構成していると考えられる。ヒ素は生体内で活性酸素種 (ROS) を産生し酸化ストレスを誘導することが多くの研究で報告されているが、その機序はまだ不明の部分が多い。胎児期ヒ素曝露がいずれの時期に、どのような機序で酸化ストレスを誘導し Ha-ras 変異を導くかを明らかにすることは、病態解明の重要な手掛かりの一つになると考えられる。

また本研究では、胎児期ヒ素曝露が成体の肝臓において脂質代謝に関与する各種遺伝子の発現低下を誘導することが明らかとなり、胎児期ヒ素曝露による肝臓での脂質代謝の抑制が示唆された。これまでの私たちの研究では、74 週令ヒ素曝露群の肝臓でトリグリセリドの蓄積傾向が観察されている。これらの知見から、胎児期ヒ素曝露によって成体の肝臓において脂質の蓄積が起こり、その結果肝腫瘍が多発する 74 週令付近においては脂質代謝に抑制的フィードバックがかかるという可能性が考えられた。脂質代謝は酸化ストレスの生成と密接に関係することから、胎児期ヒ素曝露による脂質代謝変化と酸化ストレス誘導および発癌の関連について、Ha-ras の C61A 変異との関係を含め、さらに経時的な解析が必要と考えている。

授乳期の高アルギニン摂取による内臓脂肪蓄積誘導に関する報告

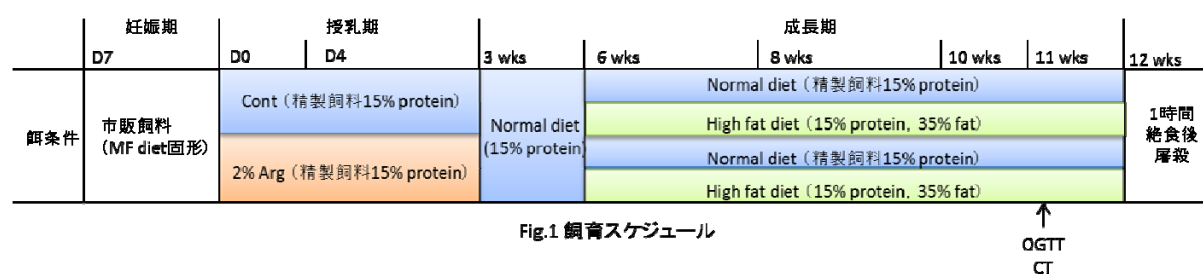
○小山彩香、大谷りら、森友美、加藤久典
東京大学総括プロジェクト機構「食と生命」

【背景】

我々は妊娠期や新生児期のタンパク質・アミノ酸摂取が成長後の代謝システムに変化をもたらすことを研究してきた。近年、授乳期の栄養状態が成長後の肥満に影響することが報告されている。マウスやヒトでは、授乳期の過栄養により急激な成長がもたらされ、成長後に肥満となることが見出されている。ヒトの疫学調査では、Small for gestational age (SGA) 児で出生直後に追いつき成長すると、成長後に腹部への脂肪の蓄積が増加することも報告されている。Lucas らは調製粉乳の摂取と急激な追いつき成長との関連を指摘している。また、授乳期のブタの母獣にアルギニンを過剰摂取させると仔ブタの成長が促進され、筋肉中に脂肪を蓄積することも報告されている。アルギニンは、一酸化窒素・シトルリン供給、免疫機能の改善、成長ホルモン分泌促進、インスリン分泌刺激の誘導などといった重要な働きを持つ。授乳期・成長期の仔獣の体内においては十分な量のアルギニンを合成することができないため、この時期の仔獣がアルギニンあるいはその誘導体を食餌から摂取することは成長において重要である。これらのことから、授乳期の高アルギニン食摂取は仔ラットの急激な成長を誘導し、同時に代謝のプログラミングにも影響を及ぼし、その結果、成長後に肥満になりやすくなるのではないかと考えた。今回我々はモデル動物としてラットを用い、授乳期の母獣および仔ラットへのアルギニン添加食の給餌が仔ラットの成長に及ぼす影響について調べた。さらに、仔ラット成長後の体重、内臓脂肪、インスリン感受性についても検討を行った。

【飼育条件】

雌性 Wistar 系ラットの母獣およびその仔ラットに、出生 0 日から 21 日（3 週齢）までアルギニン添加食（Arg；2%アルギニン添加 15%タンパク質食）または対照食（CN；15%タンパク質食）を給餌した。なお、腹あたりの仔数は 8 匹とした。3 週齢で離乳し、離乳後の飼料は両群の仔ラット（雄性）とともに 15%タンパク質食を 6 週齢まで給餌した。6 週齢時に CN 群と Arg 群をさらに 15%タンパク質食（CN-CN 群および Arg-CN 群；脂肪含量 12.4%）と、高脂肪食（CN-HF 群および Arg-HF 群；脂肪含量 35%）を給餌する群とに分けて 12 週齢まで飼育した。



【測定項目】

〈糖負荷試験〉11 週齢時に糖負荷試験を実施した。16 時間絶食させた後グルコース（2mg/g）を経口投与し、投与前、投与後 15、30、60、120 分に尾静脈より採血を行った。採取した血液は直ちに遠心分離（3000rpm、4℃、5 分間）して血漿を分離した。この血漿を用いて血中インスリン（Morinaga Institute of Biological Science, Tokyo）・グルコース濃度（WAKO）を測定した。

〈CT 断層撮影〉11 週齢時に動物用 X 線 CT 装置（Latheta LCT-100、Hitachi Aloka Medical, Ltd., Tokyo, Japan）を用いた断層撮影により皮下脂肪および内臓脂肪量を測定した。撮影は第 11 胸椎から坐骨の先までを 2mm 間隔で行い、定量評価は付属のソフトウェア（Latheta, version 3.00）で行った。

〈サンプル採取〉12 週齢時に 1 時間の絶食後、サンプルを採取した。頸動脈から採血し、血清と血漿を得た。肝臓、胸最長筋及び腸間膜脂肪を摘出した。なお、胸最長筋は第 1 腰椎から第 11 胸椎の間の部分を使用した。肝臓、精巣周囲脂肪、腸間膜脂肪および後腹膜脂肪の重量を測定した。

〈組織トリグリセライド (TG) 含量〉肝臓及び胸最長筋に含まれる脂質をホルチ法により抽出した。抽出液に含まれるトリグリセライド含量は市販キット (WAKO) を用いて測定した。

〈統計処理法〉すべてのデータは平均値±標準誤差で示した。得られた結果は二元配置分散分析を行い、事後検定には Bonferroni の多重比較を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

〈体重〉離乳時の体重は対照群で $65 \pm 5\text{g}$ 、Arg 群で $60 \pm 9\text{g}$ と、授乳期の 2%アルギニン添加食摂取の影響は認められなかった。離乳時から 12 週齢まで 15%タンパク質食で飼育した場合、アルギニン添加食の影響は認められなかった。(12 週齢時の体重、対照群； $475 \pm 16\text{g}$ 、Arg 群； $475 \pm 27\text{g}$)。対照群のラットを高脂肪食で飼育した場合も体重は CN-CN 群とほとんど同程度であった (CN-HF 群； $478 \pm 34\text{g}$)。一方、授乳期に 2%アルギニン添加食を摂取したラットに高脂肪食を与えると、体重が増加した (Arg-HF 群； $494 \pm 28\text{g}$)。

〈CT 断層撮影結果〉断層画像を解析し、皮下脂肪量と内臓脂肪量を算出した。皮下脂肪量は各群の間に有意な差は認められなかったが、内臓脂肪量は CN-HF 群に比べ Arg-HF 群で有意に増加した。

〈脂肪蓄積の分布〉胸最長筋および肝臓中の TG 量を調べた結果、胸最長筋の TG 含量は高脂肪食を負荷していない Arg-CN 群で対照 (CN-CN) 群に対して有意に増加していた。さらに、高脂肪食を負荷した場合も、筋肉中の TG 含量は Arg-HF 群で増加傾向が見られた。肝臓の TG 含量も同様の傾向が見られたが、有意な差は認められなかった。血漿 TG 量は高脂肪食の摂取したラットで CN-CN 群に比べ Arg-HF 群で有意に増加していた。

〈インスリン感受性〉15%タンパク質食を摂取させた場合、血糖値は対照 (CN-CN) 群と Arg-CN 群で同程度であった。一方、血漿インスリン濃度はグルコース投与後、対照群に対しやや高い値を示した。次に、高脂肪食を摂取させた場合、血糖値はグルコース投与後 15、30 分後に対照 (CN-HF) 群と比べ、Arg-HF 群で有意に高くなっていた。さらに、インスリン分泌量もグルコース投与後に対照 (CN-HF) 群に比べ Arg-HF 群で有意に増加していた。なお、高脂肪食を無処置 (CN 群) のラットに与えても血糖値やインスリン分泌量に影響は認められなかった。血糖値およびインスリン濃度の結果をエリア・アンダーカーブで見ると、高脂肪食を摂取した場合、Arg-HF 群で対照 (CN-HF) 群に比べ血糖値は高い傾向を、インスリン濃度は有意に高値を示した。

【結論】

ラットにおいて授乳期の母獣および仔ラットにアルギニン添加食を与えても仔ラットの急激な成長は認められなかった。授乳期の母獣および仔ラットにアルギニン添加食を給餌した群で、仔ラットの成長後に高脂肪食を与えると、脂肪蓄積、とくに内臓脂肪蓄積が顕著に増加することを見出した。授乳期のアルギニン添加食摂取の影響は、成長後の高脂肪食摂取により顕在化し、仔ラットの内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を誘導した。通常食を摂取している場合でも、授乳期にアルギニン添加食を摂取した群の仔ラットで、筋肉や肝臓といった組織への脂肪の蓄積 (異所性脂肪蓄積) が観察された。また、インスリン分泌もわずかながら増加していたことから推測すると、授乳期のアルギニン添加は仔ラットのインスリンシグナル調節等の代謝システムを潜在的に変化させ、その影響は高脂肪食摂取により顕在化したと考えられた。

この研究は生物系特定産業技術研究支援センターイノベーション創出基礎的研究推進事業の支援により行われた。

胎児期タンパク質制限が血圧調節関連遺伝子の制御に及ぼす影響

○佐藤正幸¹⁾、今門泰久¹⁾、大谷りら¹⁾、村上哲男²⁾、加藤久典¹⁾

¹⁾東京大学 総括プロジェクト機構「食と生命」

²⁾近畿大学 農学部 食品栄養学科

【背景】

胎児期の栄養環境が成長後の血圧上昇の要因になることは、高血圧患者の多い日本では無視できない問題である。遺伝素因がある場合、妊娠期間中の栄養環境が次世代にどのように影響するか不明である。そこで、本態性高血圧・脳卒中モデル SHRSP（脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット）を用いて、妊娠期のタンパク質制限が次世代の脳卒中発症に及ぼす影響について検討を行ってきた。先行研究で、妊娠中に低タンパク質（9%カゼイン）食を与えられた母獣から生まれた子ラットに、出生後に1%食塩水を与えると、子（F1）の血圧が対照群に比べて著しく上昇し、寿命も劇的に短縮することを見出した。興味深いことに、同様の影響は孫（F2）の代においても認められた（図1）。

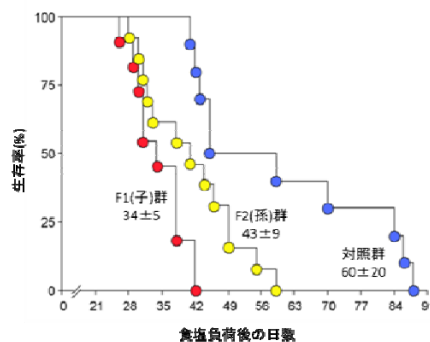


図1. 胎児期にタンパク質制限を受けた SHRSP の食塩負荷後の生存曲線

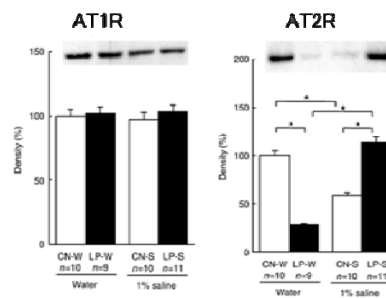


図2. 胎児期にタンパク質制限を受けた SHRSP の腎臓における AT1R と AT2R の発現量

我々はこれまでに妊娠中に低タンパク質食を与えられた母獣から生まれた子 SHRSP でレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が変化していることを見出している。水道水摂取した場合、妊娠中に低タンパク質制限食を与えられた母獣から生まれた子ラット腎臓 AT2R は、低値を示した。食塩負荷を行うと、腎障害の発症により、妊娠中にタンパク質制限を受けた子で AT2R の発現が増加していた。なお、AT1R の発現量に妊娠中のタンパク質制限や食塩負荷の影響はほとんど認められなかった（図2）。

本研究では、妊娠中に低タンパク質食を与えられた母獣から生まれた子 SHRSP の腎臓で DNA マイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行った。さらに、先行研究においてタンパク質レベルでの変動が認められていた AT2R に注目し、胎児期の低タンパク質曝露がプロモーター領域の DNA メチル化に及ぼす影響を調べた。

【飼育条件】

実験動物は SHRSP を使用した。雌性 SHRSP の体重は 150-180g、雄性 SHRSP は体重が 176 g 以上で血圧が 180-185mmHg のラットを交配に使用した。雄と雌は 1 対 1 で一晩同居させ、翌朝の膣栓と膣内の精子の有無により妊娠を確認した。妊娠を確定した雌性 SHRSP は 20% カゼイン食 (Cont 群) と 9% カゼイン食 (MPR 群) を摂取するグループに分けた。妊娠中にタンパク質制限（9% casein 食）を受けた母獣（F0）から生まれたラット（F1）を母タンパク質制限群（MPR）とした。次に F1 世代の妊娠中に通常タンパク質レベル（20% casein 食）で飼育したラットから生まれたラット（F2）を祖母タンパク質制限群（GPR）とした。なお対照群は F0、F1 とともに妊娠中に 20% カゼイン食で飼育した母獣から生まれたものを使用した。出生後は市販飼料（船橋 SP 飼料）に切り替え、すべての母および子ラットは市販飼料と水道水で飼育した。出生後 4 日目に間引きを行い、1 腹あたり 6 匹以下に調整した。10 週齢時に Cont 群および MPR 群はそれぞれ水道水もしくは 1% 食

塩水を摂取するグループに分けて 12 週齢時まで飼育した。体重と血圧は毎週測定した。血圧は、ラットを 37℃で予備加温した後、Tail-Cuff 法により測定した。尿は 11 週齢に代謝ゲージに移し、尿を採取した。尿中アルブミン濃度は BCG 法により測定した。12 週齢時に腎臓を摘出した。抽出した Total RNA は群ごとにブールし、DNA マイクロアレイ解析に供した (GeneChip® Rat Genome 230 2.0 Array ; Affymetrix)。得られたデータのシグナル強度の解析は GeneChip Operating Software (GCOS) Version 1.4 (Affymetrix) による Micro Array Suite (MAS) version 5.0 のアルゴリズムにより行なった。腎臓から抽出した DNA は、バイサルファイト・シーケンス法により、AT2R の転写開始点付近におけるメチル化パターンの解析に用いた。PCR 断片は pGEM-T Easy Vector(Promega)に挿入し、クローニングした。制限酵素処理で確認したサンプルについてシーケンスで配列を読み、QUantification tool for Methylation Analysis(QUMA)を用いて解析した。

【結果】

これまでと同様に、血圧は食塩水の負荷により低タンパク質曝露群で上昇した。また、尿へのアルブミンの排泄量もやや増加していた。なお、水道水で飼育した場合は、血圧および尿へのアルブミン排泄量は Cont 群と MPR 群の間に差を認めなかった。腎臓の DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析では妊娠中タンパク質制限を受けた子 (F1) や孫 (F2) で共通して発現変動が見られた遺伝子を中心に拾い上げた。こうして抽出された遺伝子の中には、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)やカリクレイン・キニン系(KKS)に関連する遺伝子が含まれていた。そこで、これまでに変動が認められていた AT2R のプロモーター領域におけるメチル化解析を行った。AT2R の転写開始点付近-266 から+73 までの 4 ヶ所について解析したところ、-266 の CpG 部位では水摂取 MPR 群で水摂取 Cont 群と比較してメチル化の割合が減少していた。また、-62 の CpG 部位では水摂取 MPR 群で水摂取 Cont 群と比較してメチル化の割合が減少する傾向が見られ、1%食塩水摂取 MPR 群で水摂取 MPR 群と比較してメチル化の割合が増加していた。

【考察】

網羅的遺伝子発現解析の結果や AT2R 発現が変動していたことから、低タンパク質曝露による食塩感受性の亢進は RAAS が中心的な役割を持つことが推測された。AT2R のメチル化解析結果をタンパク質量と比較すると、これらの位置のメチル化はこの遺伝子の発現をむしろ上昇させる可能性が示唆された。現在、メチル化パターンの相違が AT2R の発現特性に寄与しているか検討を行っている。

胎生初期の低栄養状態による脳発達への影響

- 金子隼也¹、原澤俊也¹、河野匡暁¹、野津瑛未奈¹、久保良仁¹、須藤祐輔¹、金井裕彦²
 小島秀人³、山田尚登²、村上哲男⁴、松田和郎¹、岡野純子¹、宇田川潤¹
¹滋賀医科大学解剖学講座生体機能形態学部門、²精神医学講座
³生化学・分子生物学講座分子遺伝医学部門
⁴近畿大学農学部食品栄養学科

【目的】

胎生期の低栄養は、ヒトにおいて生後の統合失調症、うつ病などの精神疾患発症のリスクを上昇させることが疫学的に示されている。げっ歯類においても、全妊娠期間あるいは神経発生の時期以後の低栄養により、仔が行動異常を呈することが報告されている。しかしながら、これまで神経管閉鎖前の初期の神経胚形成期の低栄養と仔の行動異常との関連については、詳細な検討がほとんどなされていない。そこで、本研究では Wistar ラットを妊娠初期に低栄養とし、その出生仔の行動に関して検討を行った。なお、本実験は滋賀医科大学動物実験委員会によって承認されている。

【方法】

実験動物

6 週齢の Wistar ラット(日本クレア)を購入し、温度 24℃、湿度 55%、12 時間の明暗周期の環境下で飼育した。4 週間の馴化後、10 週齢にて体重 200g～230g の雌ラットを雄と交配させ、膣栓を確認した日の午前 0 時を妊娠 0 日とした。

給餌

妊娠ラットを対照群 2 匹と食餌制限群 3 匹に分けた。対照群には妊娠全期間を通して標準精製飼料の AIN-93G(オリエンタル酵母工業)を自由摂取させ、食餌制限群には妊娠 5.5 日から 10.5 日に対照群の 50%の量を給餌した。その他の妊娠期間は、食餌制限群に対し、対照群と同量を給餌した。仔を出生後の母親ラットおよび仔ラットには標準固形飼料 CE-2(日本クレア)を与えた。仔は生後 28 日齢で雌雄別々のケージに分け、2～3 匹を 1 ケージ内で飼育した。

オープンフィールド試験

対照群の仔ラット雄 6 匹、食餌制限群の仔ラット雄 9 匹について、生後 8 週齢でオープンフィールド試験を行った。ラットは試験の 1 日前に行動実験室に持ち込み、全ての個体に対してアイソレーションを行った。試験では、直径 90 cm×壁の高さ 45 cm の円形フィールドの中央に動物を入場させ、10 分間自由探索をさせた。オープンフィールドの半径を 3 分割して同心円状の3つの領域に分け、各領域の滞在時間、移動距離について、十字・八方向迷路行動解析システム(Lime Light: Actimetrics 社)を用いて解析した。また、目視により立ち上がり、身づくろい動作、フリージングおよび洗顔動作回数、さらに糞数を計測した。

体重および臓器重量

仔ラットは 12 週齢で体重を測定し、安楽死させた後、脳、肝臓、脾臓、心臓、左腎臓および左精巣の重量を測定した。

【結果】

オープンフィールド試験

オープンフィールド内での 10 分間の総移動距離は、食餌制限群の仔ラットと対照群の仔ラットとの間で有意差が認められなかった。しかしながら、食餌制限群では対照群と比較して中心部および中間部の滞在時間の有意な減少、および辺縁部の滞在時間の有意な増加を認めた。また、レアリングの回数も食餌制限群で有意に減少していた。

体重および臓器重量

食餌制限群の仔ラット雄と対照群の仔ラット雄との間で、体重や脳、肝臓、脾臓、心臓、左腎臓および左精巣重量に有意差は認められなかった。また、2 群の仔ラット間で肝重量/体重比、脳重量/体重比、

脳重量/肝重量比に有意差は認められなかった。

【考察】

胎生初期の低栄養は、生後の仔の体重および臓器重量には影響しないと考えられた。一方、オープンフィールド試験において、総移動距離は対照群と食餌制限群の仔ラット間で差はなかったにもかかわらず、食餌制限群ではフィールド中心部における滞在時間の減少が認められ、探索行動の指標である立ち上がり回数の減少が認められたことから、不安様行動が亢進していると考えられた。したがって、胎生初期の低栄養は、未分化な神経幹細胞などのエピジェネティクスに影響を与え、生後の神経機能に関わる細胞の特性変化を引き起こしている可能性が考えられる。今後は脳組織の免疫組織化学的解析に加え、エピジェネティクスに関して検討を加える予定である。

【謝辞】

本研究は一般財団法人糧食研究会の一般公募委託研究助成を受けたものである。

環境化学物質への経胎盤・経母乳曝露による成熟後マウスの高次脳機能異常の評価

○掛山正心、遠山千春

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター健康環境医工学部門

【はじめに】

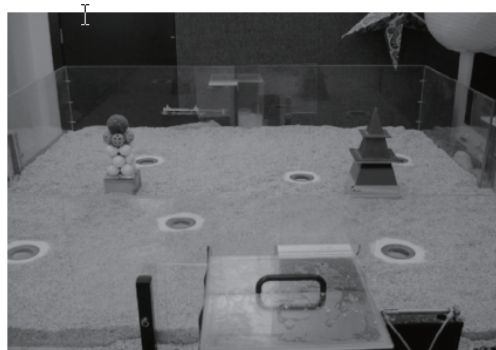
胎児期の低栄養状態が成人病の疾患リスクを高めるという Barker 学説「成人病の発達期起源 (Developmental Origins of Adult Disease)」を支持する医学生物学分野の知見が集積している。他方、胎児期の環境化学物質への曝露による次世代の子どもの健康影響の毒性学研究は、低栄養状態などの環境要因による影響研究に比して、十分な研究がなされていない。

近年、こうした毒性学的研究により、胎児期の環境化学物質曝露がこどもの生育過程や成熟後に様々な側面に影響を及ぼすことを示唆する知見が得られ始めている。しかしながら、実験動物の高次脳機能に焦点をあてた研究は少ない。その理由は、試験結果の再現性が乏しいことや実験動物の行動の意味付けが困難なことにあると我々は考えた。そこで新たな行動試験の開発を行い、妊娠中のラット・マウスに対して低用量の化学物質曝露を行い、その仔動物が成熟後、脳機能にどのような影響が顕れるのかを調べている。

【本文】

我々は脳機能の中でも、影響指標として重要でありながら取り組みの少ない、高次脳機能に着目し、その評価手法の開発を進めている。高次脳機能とは、知覚、記憶、学習といった認知過程に加え、それら外的・内的情報と自身の感情(情動)とあわせて思考、判断し、自己制御を行いながら実行する実行機能までを含めた精神機能である。最初に我々は、R. Morris 教授と共同研究で、ヒトやサルを用いなければ難しいとされていた、獲得済みの知識を利用した対連合学習(スキーマ依存性学習)をラットで実現した(Tse et al. Science 2007)。この試験では、ラットにフィールドの任意の場所に異なる味付けをした報酬ペレットを隠し、どの場所にどの味づけペレットが隠されているかを学習させるという、場所と味の対連合学習を成立させる。ヒトがレストラン・マップを学習するかのよう、ラットが地図を習得するには時間(約1カ月)かかるが、既に獲得した地図上で新しいレストランができると(新しい場所と味のペア)、わずか1分前後の試験時間内に学習できるようになる。スキーマ依存性学習は前頭葉と海馬が同時並行的に働いて行われていることも明らかになっている(Tse et al. Science 333:891-895, 2011)。そして、低用量のダイオキシンを妊娠中の母マウスに曝露した実験では、曝露マウスの仔マウスが成熟後にこの学習試験を行ったところ、短期・長期記憶には影響がない低用量であってもスキーマ依存性学習が阻害されること、すなわち皮質機能が発達期ダイオキシンの曝露影響を受けやすい可能性を見出した。

A Event Arena



B Flavor Map

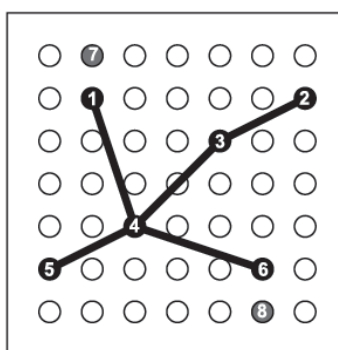


図1. スキーマ依存性学習。(A)Event Arena 試験装置と(B)Flavor Map 配置図。(1:チョコレート味、2:チェリー味、3:アニス味、4:ベーコン味、5:ココナツ味、6:ストロベリー味、7:バナナ味、8:シナモン味)。

次にこの発達期のダイオキシンの曝露影響をマウスで検証するため、集団型全自動行動試験装置 IntelliCage を用いた行動柔軟性課題を開発した(Endo et al. Behav Brain Res 221:172-181, 2011)。行動柔軟性とは、自らが作り出した行動パターンを、状況に応じて変更できる能力であり、状況や目的を判断

し、意識的、無意識的な自らの行動を調節するという、多くの脳機能を統合的に調節する働きのことである。我々の行動課題では、最初の一週間で、フィールド上の対角線上に位置する二か所の水飲み場を往復する行動系列をマウスに十分に獲得させる。その後水飲み場の位置(対角線)を変更する逆転課題を行う。マウスは、対角線上を往復するという自らが確立した行動系列を維持しながら、逆転課題に応じて正しい対角線にシフトしなければならない。逆転課題の最初は昨日までの対角線上を往復しているマウスが、さらに逆転課題を繰り返していくことで、徐々に速やかに、新しい対角線に対応していくことができる。

A IntelliCage



B Behavioral Sequencing Task

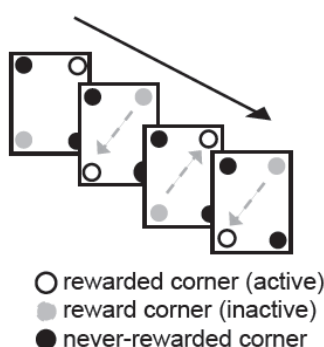


図 2. 行動柔軟性試験.
(A)集団型全自動行動試験装置 IntelliCage と(B)行動系列課題 (Behavioral Sequencing Task)。

同試験により、ダイオキシン曝露マウスでは行動柔軟性(頭の柔らかさ)が低下していることを見出した。行動柔軟性が問われる場面では、認知学習能力が問われるだけでなく、イライラする、不安になるなど心の問題も表出しやすい。そこで情動行動を詳細に解析したところ、ダイオキシン曝露マウスは、課題遂行中に報酬に対して執着し無駄な行動を繰り返す「強迫的繰り返し行動」があること、さらに複数のマウスで飼育された社会的場面に特異的に、「ひっこみじあんになる」(社会的劣位性を示す)ことを見出した。加えて arc 等の免疫組織解析により、前頭皮質では神経活動が過多に、扁桃体では活動が低下しているという「皮質機能-皮質下機能アンバランス」が生じていることを見出した。以上の知見は、環境化学物質の胎仔期低用量曝露が皮質-皮質下機能アンバランスを引き起こし、認知学習から社会性行動、問題行動に至る行動異常を表出することを示している。「皮質機能-皮質下機能アンバランス」は、自閉症や注意欠陥・多動性障害などの発達障害、双極性障害や統合失調症などの精神疾患でみられる表現型である。

さらに我々は、マウスの生育環境の操作により、ダイオキシン曝露マウスと同じく社会的劣位性を示す生育環境条件、逆に野生型マウスよりも社会的優位性を示す生育環境条件を見出している。興味深いことに、生育環境条件は、その後の体重増加曲線にも変化があらわれることも明らかとなっている。本発表では、生育環境条件と脳行動表現型との関係について議論し、今後のテーマを提起したい。

参考文献

Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood E, Morris RGM, 2007, Schemas and memory consolidation. *Science* 316:76-82

Endo T, Maekawa F, Võikar V, Haijima A, Uemura Y, Zhang Y, Miyazaki W, Suyama S, Shimazaki K, Wolfer DP, Yada T, Tohyama C, Lipp HP, Kakeyama M, 2011, Automated test of behavioral flexibility in mice using a behavioral sequencing task in IntelliCage. *Behavioural Brain Research* 221:172-181.

Tse D, Takeuchi T, Kakeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RG, 2011, Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science* 333:891-895.

DOHaD 関連サイト・文献

ウェブサイト

- (1) 日本 DOHaD 研究会
<http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/>
<http://japan-dohad.kenkyuukai.jp/about/>
- (2) 国際 DOHaD 学会 (International Society for Developmental Origins of Health & Disease)
<http://www.mrc.soton.ac.uk/dohad/index.asp>
- (3) 第 8 回国際 DOHaD 学会 (DOHaD 2013)
<http://www.dohad2013.org/>
- (4) バーカー説 (The Barker Theory - A Foundation for a Lifetime)
<http://www.thebarkertheory.org/>

単行本

- (1) 板橋 家頭夫, 松田 義雄 (編集): DOHaD その基礎と臨床—生活習慣病の根源を探る: 胎生期から乳児期までの環境と成人期の健康問題. 金原出版 (2008)
- (2) Paul AM. Origins: How the Nine Months Before Birth Shape the Rest of Our Lives. Free Press (2010)
- (3) Newnham JP, Ross MG. Early Life Origins of Human Health and Disease. S Karger Pub (2009)
- (4) Gluckman P, Hanson M. Developmental Origins of Health and Disease. Cambridge University Press (2006)

論文

- (1) Barker DJ, Lampl M, Roseboom T, Winder N. Resource allocation in utero and health in later life. Placenta. 2012 Jul 16.
- (2) Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. Environ Health. 2012 Jun 27;11:42.
- (3) Walker CL, Ho SM. Developmental reprogramming of cancer susceptibility. Nat Rev Cancer. 2012 Jun 14;12(7):479-86.
- (4) Vignini A, Raffaelli F, Cester A, Iannilli A, Cherubini V, Mazzanti L, Nanetti L. Environmental and genetical aspects of the link between pregnancy, birth size, and type 2 diabetes. Curr Diabetes Rev. 2012 May 1;8(3):155-61.
- (5) Barker DJ. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. Public Health. 2012 Mar;126(3):185-9.
- (6) Fleming TP, Velazquez MA, Eckert JJ, Lucas ES, Watkins AJ. Nutrition of females during the peri-conceptional period and effects on foetal programming and health of offspring. Anim Reprod Sci. 2012 Feb;130(3-4):193-7.
- (7) Fox DA, Grandjean P, de Groot D, Paule MG. Developmental origins of adult diseases and neurotoxicity: Epidemiological and experimental studies. Neurotoxicology. 2012 Jan 10.

- (8) Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:107-30.
- (9) Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol.* 2012 Jan;27(1):5-14.
- (10) Gabory A, Attig L, Junien C. Developmental programming and epigenetics. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1943S-1952S.
- (11) Uauy R, Kain J, Corvalan C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1759S-1764S.
- (12) Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1754S-1758S.
- (13) Wojtyła A. Application of the hypothesis of Developmental Origin of Health and Diseases (DOHaD) in epidemiological studies of women at reproductive age and pregnant women in Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2011 Dec;18(2):355-64.
- (14) Bloomfield FH. Epigenetic modifications may play a role in the developmental consequences of early life events. *J Neurodev Disord.* 2011 Dec;3(4):348-55.
- (15) Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarani S, Nobili V, Pietrobelli A, Agostoni C. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev.* 2011 Dec;24(2):198-205.
- (16) Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Nov;115 Suppl 1:S3-5.
- (17) Gabory A, Attig L, Junien C. Epigenetic mechanisms involved in developmental nutritional programming. *World J Diabetes.* 2011 Oct 15;2(10):164-75.
- (18) Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011 Sep 26;89(13-14):417-21.
- (19) Vieau D. Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World J Diabetes.* 2011 Sep 15;2(9):133-6.
- (20) Ogawa T, Rakwal R, Shibato J, Sawa C, Saito T, Murayama A, Kuwagata M, Kageyama H, Yagi M, Satoh K, Shioda S. Seeking gene candidates responsible for developmental origins of health and disease. *Congenit Anom (Kyoto).* 2011 Sep;51(3):110-25.
- (21) Van den Bergh BR. Developmental programming of early brain and behavior development and mental health: a conceptual framework. *Dev Med Child Neurol.* 2011 Sep;53 Suppl 4:19-23.
- (22) Feltes BC, de Faria Poloni J, Bonatto D. The developmental aging and origins of health and disease hypotheses explained by different protein networks. *Biogerontology.* 2011 Aug;12(4):293-308.
- (23) Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011 Jul;106(1):272-80.
- (24) McKay JA, Waltham KJ, Williams EA, Mathers JC. Folate depletion during pregnancy and lactation reduces genomic DNA methylation in murine adult offspring. *Genes Nutr.* 2011 May;6(2):189-96.
- (25) Bermejo-Alvarez P, Rizos D, Lonergan P, Gutierrez-Adan A. Transcriptional sexual dimorphism during preimplantation embryo development and its consequences for developmental competence and

- adult health and disease. *Reproduction*. 2011 May;141(5):563-70.
- (26) Cagampang FR, Poore KR, Hanson MA. Developmental origins of the metabolic syndrome: body clocks and stress responses. *Brain Behav Immun*. 2011 Feb;25(2):214-20.
 - (27) Marco EM, Macrì S, Laviola G. Critical age windows for neurodevelopmental psychiatric disorders: evidence from animal models. *Neurotox Res*. 2011 Feb;19(2):286-307.
 - (28) Salonen MK, Kajantie E, Osmond C, Forsén T, Ylihärsilä H, Paile-Hyvärinen M, Barker DJ, Eriksson JG. Developmental origins of physical fitness: the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22302.
 - (29) Goudochnikov VI. The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy. *Adv Gerontol*. 2011;24(1):48-53.
 - (30) Tanabe K, Tamakoshi K, Murotsuki J. Association of women's birth weight with their blood pressure during pregnancy and with the body size of their babies. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224(4):287-92.
 - (31) Lanham SA, Roberts C, Hollingworth T, Sreekumar R, Elahi MM, Cagampang FR, Hanson MA, Oreffo RO. Maternal high-fat diet: effects on offspring bone structure. *Osteoporos Int*. 2010 Oct;21(10):1703-14.
 - (32) Kanaka-Gantenbein C. Fetal origins of adult diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:99-105.
 - (33) Bourguignon JP, Parent AS. Early homeostatic disturbances of human growth and maturation by endocrine disrupters. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Aug;22(4):470-7.
 - (34) Poore KR, Boullin JP, Cleal JK, Newman JP, Noakes DE, Hanson MA, Green LR. Sex- and age-specific effects of nutrition in early gestation and early postnatal life on hypothalamo-pituitary-adrenal axis and sympathoadrenal function in adult sheep. *J Physiol*. 2010 Jun 15;588(Pt 12):2219-37.
 - (35) Attig L, Gabory A, Junien C. Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 May;13(3):284-93.
 - (36) Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Apr;21(4):199-205.
 - (37) Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr*. 2010 Mar;140(3):648-52.
 - (38) Hall JG. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature--are they related to the epigenetic mechanism(s) of fetal survival involved in the developmental origins of adult health and disease? *Am J Med Genet A*. 2010 Feb;152A(2):512-27.
 - (39) Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med*. 2010 Feb 24;2(2):14.
 - (40) Räikkönen K, Pesonen AK. Early life origins of psychological development and mental health. *Scand J Psychol*. 2009 Dec;50(6):583-91.
 - (41) Krause B, Sobrevia L, Casanello P. Epigenetics: new concepts of old phenomena in vascular physiology. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Oct;7(4):513-20.
 - (42) Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*. 2009 Sep-Oct;36(5):445-58.

- (43) Nelson RG. Adult health outcomes and their implications for experiences of childhood nutritional stress in Jamaica. *Am J Hum Biol.* 2009 Sep-Oct;21(5):671-8.
- (44) Swanson JM, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. *Semin Reprod Med.* 2009 Sep;27(5):391-402.
- (45) Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med.* 2009 Sep;27(5):358-68.
- (46) Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, Anthony FW, Ohri SK, Hanson MA. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *Br J Nutr.* 2009 Aug;102(4):514-9.
- (47) McMullen S, Mostyn A. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2009 Aug;68(3):306-20.
- (48) Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Jul;5(7):401-8.
- (49) Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, Beedle AS, Law CM, Bhutta ZA, Anokhin KV, Bougnères P, Chandak GR, Dasgupta P, Smith GD, Ellison PT, Forrester TE, Gilbert SF, Jablonka E, Kaplan H, Prentice AM, Simpson SJ, Uauy R, West-Eberhard MJ. Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *Lancet.* 2009 May 9;373(9675):1654-7.
- (50) Solomons NW. Developmental origins of health and disease: concepts, caveats, and consequences for public health nutrition. *Nutr Rev.* 2009 May;67 Suppl 1:S12-6.
- (51) Kuzawa CW, Sweet E. Epigenetics and the embodiment of race: developmental origins of US racial disparities in cardiovascular health. *Am J Hum Biol.* 2009 Jan-Feb;21(1):2-15.
- (52) Cooper C, Harvey N, Cole Z, Hanson M, Dennison E. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition. *Adv Exp Med Biol.* 2009;646:31-9.
- (53) Gilbert JS, Nijland MJ. Sex differences in the developmental origins of hypertension and cardiorenal disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008 Dec;295(6):R1941-52.
- (54) Sellayah D, Sek K, Anthony FW, Watkins AJ, Osmond C, Fleming TP, Hanson MA, Cagampang FR. Appetite regulatory mechanisms and food intake in mice are sensitive to mismatch in diets between pregnancy and postnatal periods. *Brain Res.* 2008 Oct 27;1237:146-52.
- (55) Rodford JL, Torrens C, Siow RC, Mann GE, Hanson MA, Clough GF. Endothelial dysfunction and reduced antioxidant protection in an animal model of the developmental origins of cardiovascular disease. *J Physiol.* 2008 Oct 1;586(Pt 19):4709-20.
- (56) Yajnik CS, Deshmukh US. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008 Sep;9(3):203-11.
- (57) Rinaudo PF, Lamb J. Fetal origins of perinatal morbidity and/or adult disease. *Semin Reprod Med.* 2008 Sep;26(5):436-45.
- (58) Bezek S, Ujházy E, Mach M, Navarová J, Dubovický M. Developmental origin of chronic diseases: toxicological implication. *Interdiscip Toxicol.* 2008 Jun;1(1):29-31.
- (59) Kajantie E. Early-life events. Effects on aging. *Hormones (Athens).* 2008 Apr-Jun;7(2):101-13.

- (60) Bertram C, Khan O, Ohri S, Phillips DI, Matthews SG, Hanson MA. Transgenerational effects of prenatal nutrient restriction on cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Physiol.* 2008 Apr 15;586(8):2217-29.
- (61) Elahi MM, Cagampang FR, Anthony FW, Curzen N, Ohri SK, Hanson MA. Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring. *Hypertension.* 2008 Apr;51(4):939-44.
- (62) Lanham SA, Roberts C, Perry MJ, Cooper C, Oreffo RO. Intrauterine programming of bone. Part 2: alteration of skeletal structure. *Osteoporos Int.* 2008 Feb;19(2):157-67.
- (63) Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb;102(2):90-3.
- (64) Moritz KM, Wintour EM, Black MJ, Bertram JF, Caruana G. Factors influencing mammalian kidney development: implications for health in adult life. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2008;196:1-78.
- (65) Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res.* 2008;36:73-84.
- (66) Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J).* 2007 Nov-Dec;83(6):494-504.
- (67) Cleal JK, Poore KR, Newman JP, Noakes DE, Hanson MA, Green LR. The effect of maternal undernutrition in early gestation on gestation length and fetal and postnatal growth in sheep. *Pediatr Res.* 2007 Oct;62(4):422-7.
- (68) Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets.* 2007 Aug;8(8):923-34.
- (69) Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br J Nutr.* 2007 Jun;97(6):1036-46.
- (70) Grün F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007 Jun;8(2):161-71.
- (71) Wells JC. Environmental quality, developmental plasticity and the thrifty phenotype: a review of evolutionary models. *Evol Bioinform Online.* 2007 Jun 19;3:109-20.
- (72) Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):461-71.
- (73) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):412-7.
- (74) Gillman MW, Barker D, Bier D, Cagampang F, Challis J, Fall C, Godfrey K, Gluckman P, Hanson M, Kuh D, Nathanielsz P, Nestel P, Thornburg KL. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Res.* 2007 May;61(5 Pt 1):625-9.
- (75) Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res.* 2007 May;61(5 Pt 2):5R-10R.
- (76) Bateson P. Developmental plasticity and evolutionary biology. *J Nutr.* 2007 Apr;137(4):1060-2.
- (77) Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA. Dietary protein

- restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007 Mar;97(3):435-9.
- (78) Benyshek DC. The developmental origins of obesity and related health disorders--prenatal and perinatal factors. *Coll Antropol.* 2007 Mar;31(1):11-7.
- (79) Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays.* 2007 Feb;29(2):145-54.
- (80) Newnham JP. The developmental origins of health and disease (DOHaD) - why it is so important to those who work in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):121-3.
- (81) Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 23;104(4):1319-24.
- (82) Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007 Jan-Feb;19(1):1-19.
- (83) Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:363-88.
- (84) Sinclair KD, Lea RG, Rees WD, Young LE. The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2007;64:425-43.
- (85) Sinclair KD, Singh R. Modelling the developmental origins of health and disease in the early embryo. *Theriogenology.* 2007 Jan 1;67(1):43-53.
- (86) Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 Dec;2(12):700-7.
- (87) Barker D. Commentary: birthweight and coronary heart disease in a historical cohort. *Int J Epidemiol.* 2006 Aug;35(4):886-7.
- (88) Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2006 Aug;84(2):322-7; quiz 466-7.
- (89) Musha Y, Itoh S, Hanson MA, Kinoshita K. Does estrogen affect the development of abnormal vascular function in offspring of rats fed a low-protein diet in pregnancy? *Pediatr Res.* 2006 Jun;59(6):784-9.
- (90) Torrens C, Brawley L, Anthony FW, Dance CS, Dunn R, Jackson AA, Poston L, Hanson MA. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension.* 2006 May;47(5):982-7.
- (91) Bolin CM, Basha R, Cox D, Zawia NH, Maloney B, Lahiri DK, Cardozo-Pelaez F. Exposure to lead and the developmental origin of oxidative DNA damage in the aging brain. *FASEB J.* 2006 Apr;20(6):788-90.
- (92) Nathanielsz PW, Padmanabhan V. Developmental origin of health and disease. *J Physiol.* 2006 Apr 1;572(Pt 1):3-4.
- (93) Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):337-47.
- (94) Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children

- who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1802-9.
- (95) Barker DJ, Bagby SP. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Sep;16(9):2537-44.
 - (96) Khan OA, Shearman C. Is there a fetal origin of peripheral vascular disease? *Heart*. 2005 Jul;91(7):869-70.
 - (97) Hanson M, Gluckman P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: the role of predictive adaptive responses. *Heart*. 2005 Jul;91(7):864-6.
 - (98) Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*. 2005 Jul;1(3):130-41.
 - (99) Hanson MA, Gluckman PD. Developmental processes and the induction of cardiovascular function: conceptual aspects. *J Physiol*. 2005 May 15;565(Pt 1):27-34.
 - (100) Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci*. 2005 Apr 7;272(1564):671-7.
 - (101) Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Infant growth and income 50 years later. *Arch Dis Child*. 2005 Mar;90(3):272-3.
 - (102) Haugen G, Hanson M, Kiserud T, Crozier S, Inskip H, Godfrey KM. Fetal liver-sparing cardiovascular adaptations linked to mother's slimness and diet. *Circ Res*. 2005 Jan 7;96(1):12-4.
 - (103) Zhang J, Wang C, Terroni PL, Cagampang FR, Hanson M, Byrne CD. High-unsaturated-fat, high-protein, and low-carbohydrate diet during pregnancy and lactation modulates hepatic lipid metabolism in female adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Jan;288(1):R112-8.
 - (104) Gluckman PD, Hanson MA, Morton SM, Pinal CS. Life-long echoes--a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol Neonate*. 2005;87(2):127-39.
 - (105) Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev*. 2005 Jan;81(1):51-9.
 - (106) Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 3:2-7.
 - (107) Barker DJ, Hanson MA. Altered regional blood flow in the fetus: the origins of cardiovascular disease? *Acta Paediatr*. 2004 Dec;93(12):1559-60.
 - (108) Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2004 Dec;93(446):26-33.
 - (109) Gluckman P, Hanson M. Echoes of the past: Evolution, development, health and disease. *Discov Med*. 2004 Dec;4(24):401-7.
 - (110) Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004 Dec;23(6 Suppl):588S-595S.
 - (111) Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004 Sep 29;359(1449):1359-66.
 - (112) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004 Sep 17;305(5691):1733-6.

- (113) Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. 2004 Sep;56(3):311-7.
- (114) Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004 Jul 22;430(6998):419-21.
- (115) Hanson M, Gluckman P, Bier D, Challis J, Fleming T, Forrester T, Godfrey K, Nestel P, Yajnik C. Report on the 2nd World Congress on Fetal Origins of Adult Disease, Brighton, U.K., June 7-10, 2003. *Pediatr Res*. 2004 May;55(5):894-7.
- (116) Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2004 May-Jun;15(4):183-7.
- (117) Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Feb;58(2):114-5.
- (118) Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. *BMJ*. 2003 Dec 20;327(7429):1428-30.
- (119) Barker DJ. Commentary: Developmental origins of raised serum cholesterol. *Int J Epidemiol*. 2003 Oct;32(5):876-7.
- (120) Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(8):733-6.
- (121) Barker DJ. Coronary heart disease: a disorder of growth. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:35-41.
- (122) Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1235-9.
- (123) Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Jul;279(1):E83-7.

資料 1

日本 DOHaD 研究会（国際 DOHaD 学会・日本支部）規約

第1条（名称）

本会は、日本 DOHaD 研究会と称する。また英文名を、Japan Society for Developmental Origins of Health and Disease（略称、J-DOHaD）とする。

第2条（組織の位置づけ）

本会は、国際 DOHaD 学会・日本支部（The International Society for Developmental Origins of Health and Disease, Japan Branch）と位置づけられる。

第3条（目的）

生活習慣病をはじめとする非感染性の慢性疾患（Non-communicable diseases）の発症素因形成と発達期（受精時から胎芽期、胎児期、乳幼児期）の環境との関連性を明らかにすることにより、次世代の健康確保を目的とするものである。また同時に、環境と遺伝子との相互関連が次世代の健康（精神・身体・代謝性疾患・寿命・活動性等）及び社会構造を決定するという新たな視点に立脚した生命科学・予防医学・社会科学を推進するものである。

第4条（活動）

本会は、前条の目的を達成するために、次の活動を行う。

- ① 生命科学、社会科学等多分野の専門家とともに DOHaD の視点から、胎生期・乳幼児環境の健康への影響に対する研究を推進する。またその対社会的影響を研究する。更にその成果に基づき介入・改善方法を確立し、社会に還元する。
- ② 国際 DOHaD 学会との連携を強め、研究戦略、研究知見などの情報交換・連携を推進し、日本に加え世界の次世代健康を確保する研究を推進する。
- ③ DOHaD の重要性を行政や非政府系団体・多様な組織を含めて広く社会に発信する活動を行なう。また社会との交流窓口として機能する。
- ④ DOHaD 研究を、広い視野から討論するための定期的な会合を開催し、日本の DOHaD 研究を推進していく。またその活動を通じて、DOHaD 研究に参画する研究者を拡大していく。
- ⑤ 研究助成のために、基金の必要性を提唱する。

第5条（構成および会員）

1. 本会は、第3条に掲げる目的に賛同し、第4条に掲げる活動に協力可能な個人会員で構成する。
2. 本会への入会には、所定の手続きを経て、第7条に定める幹事会の承認を必要とする。
3. 個人会員以外で、本会の目的に賛同し、活動支援が可能な団体は、幹事会の承認により、賛助会員になることができる。

第6条（幹事、代表幹事および幹事会）

1. 本会の運営を行うために、幹事をおく。

2. 本会は、国際 DOHaD 学会・日本支部と位置づけられるので、幹事は、国際 DOHaD 学会の会員であることを要する。
3. 本会は、個人会員の中から互選により選出された幹事で構成される幹事会によって運営する。
4. 幹事会は本会の意思決定機関である。
5. 幹事会は、幹事の中からの互選により、代表幹事（1 名）、副代表幹事（2 名）、会計監査（2 名）を選出する。
6. 代表幹事、副代表幹事、会計監査の任期はいずれも 2 年とし、再任を妨げない。
7. 本会には、幹事のほかに顧問を置くことができ、幹事会の審議を経て、代表幹事が指名するものとする。
8. 幹事会が必要と認めた顧問、個人会員ならびに賛助会員は、幹事会に出席し、意見を述べることができる。ただし、議決権は有しない。
9. 幹事会は、幹事の三分の二以上（委任状を含む）の出席をもって成立する。
10. 幹事が幹事会に出席できない場合は、幹事の指名する個人会員の代理出席を認める。
11. 代表幹事および副代表幹事は、本会の代表および副代表として、本会の活動を統括する。
12. 幹事会は、本会の運営に関わる以下の役割を果たす。
 12. 1. 研究戦略の決定
 12. 2. 研究計画案・実施計画書案の作成（委託を含む）・承認
 12. 3. 研究計画・実施計画の進捗管理
 12. 4. 論文執筆・学会発表、ならびに執筆者・発表者の決定
 12. 5. 入会希望会員の受け入れ評価と承認
 12. 6. 新監事の審査と承認
 12. 7. 会計監査の承認
 12. 8. 国内、海外の研究状況に関する情報の分析
 12. 9. 国際 DOHaD 学会との連携に関する協議
 12. 10. その他、重要事項の協議
13. 幹事会は、毎年 1 回以上開催する。また、研究戦略・研究計画、研究集会開催などについての協議が必要と判断されたとき、臨時幹事会を開催する。
14. 個人会員は、幹事会を傍聴することができる。また、代表幹事の許可を得た場合、発言することができる。

第 7 条（研究基金および会計監査）

1. 本会の研究活動のための基金は、個人会費、行政府の公的助成金、賛助会員からの寄付金などを充てる。
2. 本会の会計年度は、毎年 4 月 1 日より 3 月 31 日までとする。
3. 会計監査は、本会の会計を監査し、その結果を幹事会に報告しなければならない。
4. 個人会員会費 一般 3,000 円 学生 1,000 円
5. 賛助会員会費 団体 50,000 円（一口）以上

第8条（その他、付則）

1. 本会の事務局の所在は、幹事会の決定による。当面、以下の国立保健医療科学院内に置く。
日本 DOHaD 研究会事務局
国立保健医療科学院生活環境研究部内
〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6
TEL 048-458-6131, FAX 048-458-6287
E-mail jdohad@niph.go.jp
2. 本会の発展に伴い、定例総会などの開催、研究会組織改正などの必要性が生じた場合は、適宜、規約を改定する。
3. 本規約は、2012 年 8 月 4 日より施行する。

資料 2

役 員

代表幹事	福岡 秀興	早稲田大学
副代表幹事	久保田健夫	山梨大学
	佐田 文宏	国立保健医療科学院
幹事	板橋家頭夫	昭和大学
	伊東 宏晃	浜松医科大学
	金山 尚裕	浜松医科大学
	久保田健夫	山梨大学
	西條 泰明	旭川医科大学
	佐田 文宏	国立保健医療科学院
	杉山 隆	東北大学
	瀧本 秀美	国立健康・栄養研究所
	土屋 賢治	浜松医科大学
	福岡 秀興	早稲田大学
事務局	佐田 文宏	国立保健医療科学院
	吉田 穂波	国立保健医療科学院

資料 3

日本 DOHaD 研究会入会のご案内

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) は、胎児期～幼小児期の環境が、成人期の慢性疾患リスクに影響を与えるとする概念で、これまでに胎児期～幼小児期の低栄養や発育遅延が虚血性心疾患、脳卒中、高血圧、2 型糖尿病、骨粗鬆症、悪性腫瘍、精神神経疾患等のリスク要因となることが報告されています。DOHaD は学際的な研究領域で、疫学、内科学、小児科学、産婦人科学、精神神経科学、農学、経済学、教育学、エピジェネティクス、栄養学等をベースとする DOHaD 研究者と交流することにより、DOHaD に関心を持つ研究者を増やし、DOHaD 研究を推進したいと考えています。

この度、国際 DOHaD 学会 (International Society for Developmental Origins of Health and Disease) メンバーに加えて、DOHaD に関心を持つ様々な分野の研究者とともに、日本 DOHaD 研究会を設立いたしました。日本 DOHaD 研究会年会を開催し、DOHaD の概念を普及させるとともに、DOHaD の視点に立った学際的な研究プロジェクトを立案し、共同研究を推進することを目的としています。特に、国際 DOHaD 学会と連携し、国際共同研究を推進するとともに、国際 DOHaD 学会の日本支部として、国内の DOHaD 研究の推進にも力を入れたいと考えています。

DOHaD にご関心のある多くの研究者の方々に、日本 DOHaD 研究会に入会していただき、一緒に学際的な DOHaD 研究を推進していきたいと考えています。この趣旨にご賛同いただける方は、是非、この機会に日本 DOHaD 研究会への入会をご検討ください。

平成 24 年 7 月

日本 DOHaD 研究会設立発起人

板橋家頭夫	昭和大学
伊東 宏晃	浜松医科大学
金山 尚裕	浜松医科大学
久保田健夫	山梨大学
西條 泰明	旭川医科大学
佐田 文宏	国立保健医療科学院
杉山 隆	東北大学
瀧本 秀美	国立健康・栄養研究所
土屋 賢治	浜松医科大学
福岡 秀興	早稲田大学
吉田 穂波	国立保健医療科学院

日本 DOHaD 研究会入会申込書

*お名前 (ふりがな) (漢字)	
*所属(教室/部署名まで)	
*身分 (学生は学年も記載)	☐
*所属先(連絡先) 住所	(〒 -) ☐
*E-mail	☐ @
*電話番号	☐ () - () - ()
*FAX 番号	☐ () - () - ()
*研究/専門領域	☐

(☐ : 名簿での公表不可項目にチェックを入れてください。)

ご連絡欄	
------	--

*必須項目

※幹事会による入会審査後に、年会費をご納入ください。

年会費 一般会員 3,000 円、学生会員 1,000 円 (学生会員の場合は、学生証のコピーを添付ください)

振込先 : 埼玉りそな銀行 和光支店 普通 4362876 日本 DOHaD 研究会

賛助会員募集

日本 DOHaD 研究会は、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) の概念に基づく、学際的な様々な研究活動の成果を、疾病の予防、治療及び健康増進等に役立て、社会に還元することを目的としております。

日本 DOHaD 研究会では、企業、医療機関等の団体の皆様に対しては、賛助会員という形で、研究推進、事業化支援のみならず、情報交換、顧客開拓等に役立てていただければと考えております。

この趣旨にご賛同いただける団体の皆様は、賛助会員としての入会をご検討いただきますようお願い申し上げます。

年会費 一口 50,000 円（何口でも可）

入会申込先：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

振込先：埼玉りそな銀行 和光支店 普通 4362876 日本 DOHaD 研究会

日本 DOHaD 研究会入会申込書

団体（賛助会員）用

団体名			
責任者の身分	☐		
責任者 氏名	(ふりがな)	☐	
	(漢字)	☐	
担当者の所属	☐		
担当者の身分	☐		
担当者 氏名	(ふりがな)	☐	
	(漢字)	☐	
連絡先住所	☐	(〒 -)	
E-mail	☐	@	
電話番号	☐	() - () - ()	
FAX 番号	☐	() - () - ()	
団体の主な取扱領域	☐		
会費口数	☐	() 口	

(☐ : 名簿での公表不可項目にチェックを入れてください。)

ご連絡欄	
------	--

※年会費 団体 賛助会員 一口 50,000 円

振込先：埼玉りそな銀行 和光支店 普通 4362876 日本 DOHaD 研究会

第 1 回 日本 DOHaD 研究会年会講演集 CD 版

DOHaD 研究 第 1 巻 第 1 号

Developmental Origins of Health and Disease Research

Vol.1, No.1

平成 24 年 8 月 4 日発行

発行人：佐田 文宏

発行所：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