

## 第 8 回日本 DOHaD 研究会学術集会報告

### 第 8 回日本 DOHaD 学会のご報告

国立成育医療研究センター  
内分泌代謝科  
堀川 玲子



第 8 回日本 DOHaD 学会学術集会は、8 月 9、10 日の二日間、218 名の参加者をお迎えし、東京日本橋コングレスクエアにて開催されました。本学術集会では、テーマを「DOHaD の検証と未来」とし、本邦の喫緊の課題である胎生環境の悪化の予防・健康長寿社会を見据えた先制医療に通じる研究を、基礎・臨床の両面から検討していくプログラムを作成致しました。今回は特に一般口演を出来るだけ増やし、若手の先生方にも座長をお勤め頂くこと、座長・シンポジウム演者の男女比を 1 : 1 に近くすることを考慮させて頂きました。いずれのセッションも、活発な意見交換を賜り、有意義な討論がなされたことを感謝申し上げます。

プログラム内容は、プレナリーセッションでニュージーランド・リギンス研究所のポール・ホフマン先生に、「子どもは親を選べない」というタイトルで、胎生環境とその後の健康問題について、様々なデータを交えてお話し頂きました。ホフマン先生は DOHaD の名称を提唱されたグルックマン先生の門下で、データ量の豊富さ、研究の幅の広さに圧倒されました。シンポジウムは 3 つ(うち一件は企業共催) 組みさせて頂きました。シンポジウム 1 は、本邦で、ひいては世界レベルで重要となるコホート連携の課題を、現在コホートを牽引しておられる 4 名の先生

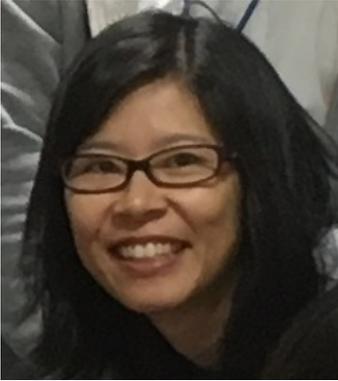
方(佐田・岸・栗山・新田の各先生)にお話し頂きました。シンポジウム 2 では、DOHaD の基本に立ち返り、臨床的意義・基礎データ・今後の展望を杉山・菊池・小川の各先生からお話し頂きました。それぞれ産婦人科・小児科・内科(基礎研究)の立場で、違った角度からのお話を伺うことができました。シンポジウム 3 は、私が是非取り上げたいと思っていた DOHaD と性分化の課題で、藤澤・深見・立花の各先生から、胎生期の性ホルモン曝露や脳の性分化に関わる Update な話題をわかりやすくご講演頂きました。口演は、優秀演題賞候補口演セッション 1、一般口演セッション 3 を組み合わせて頂き、計 29 名の演者に質の高いご発表を頂きました。発表者は若手から重鎮まで幅広く、これが本学会の良さでもあったかと思っております。ポスターセッションでも 12 題の発表に、活発な御討議をいただきました。企業主催ランチョンセミナーは 2 件、多くの方にご参加頂き、森岡先生、目黒先生のご講演を伺いました。

今回、懇親会はポスター会場で立食で行い、クイズ大会(成育の若手が無茶ぶりに応えて企画)も行っており、盛り上がったかと思っております。全体として、時間の不足など至らないところは多々あったかと思っておりますが、ご容赦頂ければ幸いです。

最後までご参加下さり熱心に御討議下さった皆様、素晴らしい発表をして下さった皆様・座長の労をお取り下さった先生方、ご後援下さった企業の皆様に心から感謝いたします。

## 最優秀演題賞受賞者の言葉

国立成育医療研究センター研究所  
周産期病態研究部  
河合智子



このたびは、このような栄誉ある賞に選出いただき誠にありがとうございます。ゲノムワイドなエピゲノム解析を含むコホート研究は欧米に比べ遅れをとっておりますが、日本人の遺伝学的背景、ならびに、社会的背景や環境を踏まえたDOHaD研究を、今後も継続して進めていきたいと考えております。本研究「妊娠前の母親のBMIが児のエピゲノムに遺残する可能性の検討」で同定した、非妊時BMIの高い母親から出生した児の臍帯血で認められたDNAメチル化変化領域の意義について、将来の疾病発症との関連も含めて、さらに明らかにしていく所存です。

国立成育医療研究センター周産期病態研究部では、今回発表した研究課題；妊娠前の母親のBMIが新生児エピゲノムに及ぼす影響を検討する以外に、妊娠糖尿病、早産が新生児エピゲノムに及ぼす影響についても検討を行っております。それぞれ、本学会で積極的に活動されている若手であられます、慶應義塾大学医学部産婦人科春日義史先生、東京大学医学部小児科 鹿嶋晃平先生との共同研究になります。

また当研究部では、出生体重に関連した胎盤機能変化に注目し、エピトランスクリプトーム研究を行っております。エピトランスクリプトーム研究とは、RNAのメチル化を介した遺伝子発現制御機構の研究を指します。我々は、標準出生体重より小さい

児、大きい児でそれぞれ特徴的な胎盤mRNAのアデニンメチル化修飾の特徴を認め、mRNAメチル化制御を介したタンパク質翻訳量の違いが病態に關与する可能性を示唆しました。今後は、mRNAメチル化を変化させた原因と妊娠中の環境因子の同定を行い、エピトランスクリプトームの視点から、胎児期の理想的な初期プログラミングに關与する遺伝子発現制御機構を明らかにしたいと考えています。ヒト由来検体を用いたエピトランスクリプトーム研究の報告はまだ数少なく、今後報告が増えるにつれ、我々が得たデータの解釈もさらに広がっていくと考えます。

当研究所では、診断がつかずに悩んでいる患者さん（未診断疾患患者）に対して、遺伝子を幅広く調べ、その結果を症状と照らし合わせることで、患者さんの少ない難病や、これまでに知られていない新しい疾患を診断することを目的とした、AMEDのIR UD-P（小児希少・未診断疾患イニシアチブ）事業、にも携わっております。この事業の対象者は、遺伝子の異常を原因とする疾患患者であります。中には、遺伝子異常だけが原因ではない患者さんもいらっしゃいます。同時にDOHaD研究においても、環境だけが原因ではない結果がみられる場合もあります。遺伝子と環境の両方の要因が重なることで生じる現象を精査し、それぞれが寄与する程度を明らかにする研究に今後も取り組みたいと考えております。

我々の研究は、臨床検体の収集が要であります。あらためて、研究に賛同いただいた参加者の皆様、共同研究の先生方にこの場をお借りして謝辞を申し上げます。また、解析系の支援をいただきました、所属研究部、研究所の先生方にもお礼申し上げます。

DOHaD研究が目指す予防医療、先制医療の発展に貢献できるよう、エピゲノムを含む多方面の観点から疾病発症機序を解明するとともに、疾病発症予防法の確立を目的に、今後もさらに研究に精進する所存です。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

## 優秀演題賞受賞者の言葉

熊本大学循環器内科 有馬勇一郎



2019年8月9日から10日にかけて開催された「第8回 DOHaD 学会学術集会」にて、優秀演題賞を受賞いたしました。まずはこの場を借りて、ご評価いただきました先生方や多くの質問をしてくださった聴講者の皆様に御礼申し上げます。

私は成人の心疾患が対象となる循環器内科を専門にしています。同時に基礎研究にも興味があり、大学院在学中より発生学を中心とした基礎研究に従事してまいりました。多くの学会員の皆様も感じる問題ではあると思いますが、私が働く臨床現場においても DOHaD の概念は認知されている状態とは言えず、リスクとして十分に理解されていません。そうした中で、年に一回の学術集会に参加し、問題点を共有し情報交換ができる本学会は大変貴重で、その様な会においてこのような賞を受賞できたことは大変光栄です。

今回の学会では新生児期にケトン体合成が亢進することに注目し、ケトン体合成の律速段階酵素である HMG-CoA synthase2 (Hmgcs2) のノックアウトマウス (Hmgcs2 KO) を作成し、表現型の解析を行いました。Hmgcs2 KO マウスは当初の予想に反して胎生致死ではなく、出生時に明らかな表現型の差は認めませんでした。しかしながら、生後数日の間に Hmgcs2 KO マウスでは著しい脂肪肝が進行し、組織所見上小滴性の脂肪沈着を認めました。小適性脂肪

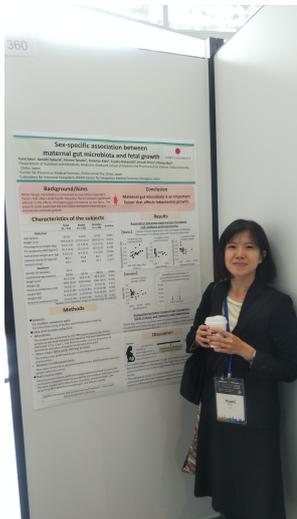
沈着はミトコンドリア機能異常と関連することが知られており、Hmgcs2 KO マウスにおいても電子顕微鏡上ミトコンドリアの形態異常やメタボローム解析上エネルギー産性能の低下などが確認されました。背景としてミトコンドリアタンパクの機能を評価したところ、タンパク量は多いにもかかわらずアセチル化が亢進していることにより機能が低下していることが確認されました。一連の結果より、ケトン体合成にはミトコンドリアのアセチル CoA をケトン体に変換することにより、ミトコンドリアタンパクを過度なアセチル化から保護する作用があることが確認されました。一部の臨床研究においては、低出生体重児は新生児期のケトン体合成が低下していることが報告されており、今後は新生児期のケトン体合成不全が成長後にどのような影響を及ぼすかについて解析を進めています。

最後になりますが、本研究を進めるにあたりサポートいただいた教室員の皆様、共同研究者の皆様に御礼申し上げます。今後も本学会への参加を通じて情報を共有しながら、成人の循環器疾患に還元していく方法を考えていきたいと思っております。

## トラベルアワード受賞者の言葉

### DOHaD World Congress 2019 に参加して

千葉大学大学院医学薬学府栄養代謝医学  
佐藤 由美



2018年8月17～18日に開催された第7回日本DOHaD学会学術集会において、トラベルアワードを受賞させていただき、誠にありがとうございました。大会長の山城雄一郎先生ならびに選考委員会の先生方に深く感謝申し上げます。

この度、2019年10月20～23日にオーストラリアのメルボルンで開催されたDOHaD World Congress 2019に参加させていただき、“Sex-specific association between maternal gut microbiota and fetal growth”（母体の腸内細菌叢と胎児発育の性別特異的関連性）というタイトルでポスター発表およびDOHaD Japan Workshopでの口演をさせていただきました。その内容は以下のとおりです。

母体腸内細菌叢はDOHaD説における重要な環境要因の一つであり、分娩や授乳などを介して児の腸内細菌叢や健康状態に影響を及ぼすことが明らかとなっていますが、胎児発育に及ぼす影響についてはこれまで十分に明らかにされてきませんでした。そこで我々は、千葉こども調査（C-MACH, Sakurai K et al. BMJ Open 2016）の母児51組を対象として、母体の腸内細菌叢と出生時体格指標との関連性を解析

しました。その結果、母体の腸内細菌叢の多様性の低下や *Parabacteroides* 属、*Eggerthella* 属の増加が男児の出生時体格指標の低下と関連することが分かりました。これらの菌叢変化はいずれも宿主の炎症状態と関連することが報告されており、母体腸内細菌叢が胎児発育に影響を及ぼす機序の一つとして、慢性炎症の影響が示唆されました。母体の腸内細菌叢は適切な胎児発育を得るための重要な因子であると考えられます。

近年、DOHaD説における腸内細菌叢の役割は大変注目されているトピックスであり、このような内容について発表をさせていただいたところ、多くの方に興味深くご質問をいただきました。また、プログラムとしても腸内細菌叢に関するシンポジウムがいくつか設けられており、改めて腸内細菌叢への関心の高さをうかがい知ることができました。

今回、DOHaD World Congressへの参加を通じて私が感じたことは、学会プログラムの中で市民やメディアを招いたイベントが開催されるなど、オーストラリアやニュージーランドをはじめとした諸外国においては、DOHaDが身近な概念として普及しつつあるということです。このような流れに倣っていくために、日本での研究や啓蒙活動に自分も従事していければと思うとともに、こうした諸外国への留学などにより学びを深めることへの憧れを抱ききっかけともなりました。

DOHaD World Congressへの参加、そして発表という貴重な機会をいただいたことに、改めて感謝致します。

## 活動報告

～DOHaD Japan ASTRO meets Monash University @ DOHaD 2019～

[DOHaD Japan ASTRO 主催] モナシュ大学ラボ見学ツアー@国際 DOHaD 学会 2019

2019年10月30日

DOHaD Japan ASTRO 代表 濱田 裕貴

### 【概要】

2019年10月20～23日にオーストラリア・メルボルンで開催された第11回国際 DOHaD 学会に付随し、10月24日(木)にモナシュ大学ラボ見学ツアー兼ミニシンポジウムが開催された。DOHaD 研究に関わる日本人若手研究者が国際的に活躍する機会を提供および支援する DOHaD Japan ASTRO の活動の一環として企画され、多くの団体からの支援の元、実現に至った。企画立案から実際の活動内容にわたる一部始終をここに報告する。

### 【背景】

国際 DOHaD 学会は、世界中で行われている最新の DOHaD 研究に触れる絶好の機会であることは言うまでもない。海外の研究室を見学することは、最新の DOHaD 研究が行われている現場を自らの肌で感じられるという点で、海外での滞在をさらに有意義なもの

の出来ると考えられる。一方で、研究室見学は学会運営側が主催・仲介するものではなく、個人でのメール交渉が求められており、英語を母語としない我々日本人にとっては個々での交渉が難航することも考えられた。そこで、若手研究者を中心に見学参加希望者の募り、DOHaD JAPAN ASTRO が中心となり英語での見学交渉を担当することで、見学希望側・見学提供側間の話し合いを円滑に進めることを目的とし、モナシュ大学ラボ見学ツアー@国際 DOHaD 学会 2019 (以後、本企画) を立案した。

### 【見学ツアー当日】

日本人ツアー参加者がバットマンヒルコリンズホテルロビーに集合し、タクシーにてモナシュ大学へ出発した。30分程度で指定された施設に到着し、Katherine Denton 氏に出迎えていただいた。体調不良・身内の不幸などにより、残念ながら研究室1つのみの見学となってしまったことが告げられた。挨拶と互いの簡単な自己紹介を済ませた後、Denton 氏による研究室紹介が行われた。生理学教室に所属するとあって、大型から小型にいたるあらゆる実験動物種を対象とした生理学的測定器具が揃っており、最新の研究現場を肌で感じる事が出来た。

構内のカフェにて各々がコーヒーを入手し、和や

5月16日	DOHaD 2019 学会公式ホームページ「Trainee/ECR Program」内「Pre-/Post-Congress for Trainees」に見学可能な現地ラボの一覧公表
6月19日	DOHaD Japan ASTRO 定例テレビ会議にて立案立地や研究分野より見学候補6研究室を選定
6月21日	見学候補6研究室長へメールにて見学依頼
6月26日	全員から回答が得られ、立地・日程を加味し、モナシュ大学3研究室に決定 モナシュ大学側より、シンポジウム併催を提案
6月28日	DOHaD2019 演題登録者の参加登録締め切り
7月24日	見学日程の確定
8月7日	参加者公募開始 DOHaD Japan ASTRO Facebook にて公開
8月8日	第8回日本 DOHaD 学会「若手の会」サテライトシンポジウムにて ポスター掲示およびチラシ配布
9月10日	「若手の会」メーリングリストにて再告知
9月23日	国際 DOHaD 参加予定の研究室長へ参加募集呼びかけ
10月8日	最終人数確定、最終調整

かな雰囲気の中ミニシンポジウムが開始された。ASTRO 会長の濱田の座長にて進行され、和気あいあいとした雰囲気中で5演題の研究発表が行われた。研究内容は多岐にわたり、動物モデルから臨床検体、生理学的な解析からエピゲノム網羅的解析に至るまで、DOHaD 研究の幅広さを実感した。また、聴衆が小規模であることも手伝い、英語を母語としない我々日本人にとって最も苦手とする討論も活発であった。

シンポジウム終了後、構内のレストランにて昼食をごちそうとなった。ニョッキやリゾットを中心としたイタリア料理から構成される豊富なメニューから各々が選択し、モナシュ大学でのランチを堪能した。日本とオーストラリアにおける研究者のキャリアパスから、日本とメルボルンの観光名所に至るまで、幅広い話題で情報交換が行われ、さらに交流を深めることが出来た。

食事後、Denton 氏自ら構内を案内していただいた。広大な敷地と洗練されたデザインの建物に圧倒され、海外の研究施設の規模を体感することが出来た。最後にお互いに感謝の念を伝え、タクシー乗り場にて解散となった。

### 【考察】

参加者からは、「海外のラボを見る貴重な体験が出来た」「シンポジウムでの英語発表・討論は、英語での発表機会が少ない日本人にとってまたとない機会であった」などと概ね高評価をいただいた。一方



で、日本からの参加者は5人と決して多いものではなく、参加者募集や告知の面で課題を残した。また、当日になり体調不良などによるキャンセルが相次ぎ、見学対象が1研究室に限られてしまったことは誠に残念である。

周知に関しては、もともと ASTRO の認知度が低かったこと、学会や SNS のみでの告知では不十分であったことが原因として挙げられる。今後は、ASTRO がより活発な活動を続けることで認知度を上げ、より早い段階での企画告知、メールや手紙などの媒体を用いたお知らせを行うなど、対策を練りたい。また、学会のホームページに掲載されている以外の研究室にも見学依頼を行う交渉の余地があり、見学する施設を最大限まで増やす策を取りたい。

海外の若手研究者の間では「見学を申請したのに断られた」という意見を多く耳にした。英語に不自由がなくても、個人での見学交渉は難しいという現実が見受けられた。今回、日本人としてチームを組み見学の交渉にあたったことは、見学を実現するための鍵であると考えられる。日本人を含め、世界中の若手研究者が互いの交流を深める未来を築き、国際的な活躍をする機会を提供できるよう、こうした意見を踏まえ、国際若手研究者委員 (International DOHaD Trainee Council) へ提言する準備が出来ている。

### 【最後に】

本企画に際し、日本 DOHaD 学会から補助金の援助をいただいたことに深く感謝したい。また、我々のつたない英語に懸命に耳を傾け、理解しようと努めていただいたモナシュ大学の皆様に心より御礼申し上げます。

### 【参加者】

参加メンバー	所属	役職
濱田 裕貴	トロント大学医学部生理学	博士研究員
久保 佳範	女子栄養大学栄養学研究科	博士課程
春日 義史	慶應義塾大学医学部産婦人科	助教
江畑 晶夫	昭和大学小児科	博士課程
中野 有也	昭和大学小児科	講師

日本 DOHaD 学会ニュースレター第 6 号

**日本 DOHaD 学会事務局**

〒162-0041

東京都新宿区早稲田鶴巻町 513 早稲  
田大学研究開発センター120-5 号館 413  
早稲田大学ナノライフ創新機構内

TEL/FAX:03-5286-2679

e-mail:[jdohad-soc@umin.ac.jp](mailto:jdohad-soc@umin.ac.jp)